



2024 Том / Volume XII

№ 4

Научно-практический журнал  
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266  
e-ISSN 2413-2241

# ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



**Обзоры, лекции**

Reviews, Lectures

**Фармакогнозия, ботаника**

Pharmacognosy, Botany

**Фармацевтическая технология  
и биотехнология**

Pharmaceutical Technology  
and Biotechnology

**Фармацевтическая  
и токсикологическая химия**

Pharmaceutical and Toxicological  
Chemistry

**Фармакология и клиническая  
фармакология**

Pharmacology and Clinical  
Pharmacology

**Информационные технологии  
в фармации**

Information Technologies in Pharmacy

**Организация и экономика  
фармацевтического дела**

Organization and Economy  
of Pharmacy

**Экономика и менеджмент  
медицины**

Economy and Management  
of Medicine

**Фармацевтическое образование**

Pharmaceutical Education

**Дискуссии, рецензии, юбилеи,  
научные школы, история**

**фармации и фармакологии**

Discussions, Referee Reports,  
Anniversaries, Schools  
of Thought, History  
of Pharmacy and  
Pharmacology



**Главный редактор**

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

**Заместители главного редактора**

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

**Редакционная коллегия**

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Саканян Е.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Вавер И. PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Ханферьян Р.А. доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске П. MD, профессор, г. Страсбург, Франция

Кампизи К. MD, PhD, профессор, г. Генуя, Италия

Наркевич И.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Казань, Россия

Сомасундарам С. MD, Россия / Индия

**Ответственный секретарь:** Мищенко Е.С., кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

**Переводчик:** Давыденко Л.Г., кандидат филологических наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

**Технический редактор:** Доценко М.А., г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(сокращенное наименование: ФГБОУ ВО ВОЛГГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ).

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Адрес издательства и редакции: 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная. Дата подписания в печать 23.12.2024; выход в свет 30.12.2024

Журнал «Фармация и фармакология» включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), Scopus, Web of Science (ESCI), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, Киберленинка, Соционет, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS),

Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Бюро новостей»,  
355000, Россия, г. Ставрополь, ул. Серова, д. 278А

Scientific and Practical Journal

# PHARMACY & PHARMACOLOGY

(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

Frequency of 6 issues per year

**Volume XII, Issue 4, 2024**

The mass media registration certificate

ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016

**ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241**

## Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov      Academician RAS, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

## Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov      Doctor of Sciences (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Ksenia N. Koryanova      Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

## Editorial Board

Vladimir A. Kurkin      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Ifrat N. Zilfikarov      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of RAS, Moscow, Russia

Elena I. Sakanyan      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Iwona Wawer      PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Roman A. Khanfer`yan      Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet      MD, PhD, Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino      MD, PhD, Professor, Genoa, Italy

Igor A. Narkevich      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Svetlana N. Egorova      Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Kasan, Russia

Somasundaram Subramanian      MD, Russia/India

**Executive Editor:** Ekaterina S. Mischenko, Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

**Translator:** Lubov G. Davydenko, Candidate of Sciences (Philology), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

**Technical editor:** Marina A. Dotsenko, Pyatigorsk, Russia

Founder: Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Publisher and editors office address: 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Union catalogue: Russian Press / Newspapers and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Scopus, Web of Science (ESCI), Russian citation database, eLibrary, ARISTI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in the LLC "Buro novostey" in accord with provided materials. 278A, Serova Str., Stavropol, 355000

© Volgograd State Medical University, 2024

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
branch of Volgograd State Medical University, 2024

© Authors, 2024



## СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLE

<i>Р.И. Ягудина, О.Л. Листова, А.Р. Умерова, К.А. Копейка</i> Анализ осведомлённости персонала аптечной организации об основах фармаконадзора.....266	<i>R.I. Yagudina, O.L. Listova, A.R. Umerova, K.A. Kopeyka</i> Analysis of pharmacy organisation staff awareness of pharmacovigilance .....266
<i>Э.Т. Оганесян, В.М. Руковицина, Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова</i> Анализ антиоксидантных свойств производных дибензилиденацетона с использованием квантовохимических параметров молекул .....281	<i>E.T. Oganesyanyan, V.M. Rukovitsyna, D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova</i> Analysis of antioxidant properties of dibenzylideneacetone derivatives using quantum chemical parameters of the molecule .....281
<i>А.А. Вернигора, Л.Л. Брунилина, А.В. Кажберов, Н.С. Болохов, А.А. Похлебин, А.А. Соколова, В.Э. Пустынников, И.Н. Тюренков, И.А. Новаков, В.И. Краснов, Д.Н. Половяненко</i> Оценка психотропной активности новых структурных аналогов броматана — <i>N</i> -(камфан-2-ил)анилинов — в тестах <i>in vivo</i> .....295	<i>A.A. Vernigora, L.L. Brunilina, A.V. Kazhberov, N.S. Bolokhov, A.A. Pokhlebin, A.A. Sokolova, V.E. Pustynnikov, I.N. Tyurenkov, I.A. Novakov, V.I. Krasnov, D.N. Polovyanenko</i> Psychotropic activity evaluation of bromantane — <i>N</i> -(camphan-2-yl)anilines new structural analogues <i>in vivo</i> tests .....295

### ОБЗОРЫ / REVIEWS

<i>А.В. Алехин, Т.Н. Эриванцева, В.О. Калятин, Р.А. Иванов, Н.А. Алехина</i> Деятельность производственных аптек и возможные риски нарушения исключительных прав на оригинальные лекарственные средства .....309	<i>A.V. Alekhin, T.N. Erivantseva, V.O. Kalyatin, R.A. Ivanov, N.A. Alekhina</i> The work of compounding pharmacies and the possible risks of violating the exclusive rights to original medicines .....309
---	--

УДК 614.27:615.065



## Анализ осведомлённости персонала аптечной организации об основах фармаконадзора

Р.И. Ягудина<sup>1</sup>, О.Л. Листова<sup>2</sup>, А.Р. Умерова<sup>3</sup>, К.А. Копейка<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Ставропольского края, 355003, Россия, г. Ставрополь, ул. Маршала Жукова, д. 42/311

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

E-mail: kirillkopeika@gmail.com

Получена 05.08.2024

После рецензирования 15.11.2024

Принята к печати 30.12.2024

**Цель.** Исследование осведомлённости знаний фармацевтических работников аптечных организаций (АО) Российской Федерации об основах фармаконадзора и выявление факторов, влияющих на их участие в системе мониторинга безопасности лекарственных средств.

**Материалы и методы.** Проведено одномоментное опросное исследование в форме однократного сплошного группового онлайн-анкетирования 513 фармацевтических работников из различных регионов России с использованием специально разработанной анкеты из 14 вопросов, направленных на оценку знаний о системе фармаконадзора. Применялись методы ретроспективного, сравнительного, статистического и логического анализа.

**Результаты.** Проведена комплексная оценка уровня знаний фармацевтических работников России в области фармаконадзора. Определены факторы, влияющие на осведомлённость специалистов. Обоснована необходимость образовательных мероприятий для повышения вовлечённости сотрудников АО в систему мониторинга безопасности лекарственных средств. Выявлен недостаточный уровень знаний фармацевтических работников об основных понятиях и процедурах фармаконадзора. Специалисты со средним специальным образованием и меньшим стажем работы продемонстрировали более низкий уровень осведомлённости. Лишь 13% участников проходили обучение по фармаконадзору, при этом большинство (около 80%) считают необходимым увеличение количества обучающих программ. Установлено влияние образования, стажа работы и должности на осведомлённость специалистов. Большинство респондентов признаёт необходимость в сообщении нежелательных реакций (НР), возникающих при приёме того или иного препарата, однако на практике уровень репортирования остаётся низким.

**Заключение.** Недостаточные знания основ фармаконадзора среди фармацевтических работников АО обуславливают низкий уровень репортирования ими НР. Для повышения вовлечённости специалистов в систему мониторинга безопасности лекарств необходим комплексный подход, включающий образовательные мероприятия и разработку целевых интервенций. Требуются дальнейшие исследования по разработке и оценке эффективности образовательных программ и мотивационных моделей повышения активности фармацевтических работников в сфере фармаконадзора.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; фармацевтические работники; аптечные организации; нежелательные реакции; безопасность лекарственных средств

**Список сокращений:** АО — аптечная организация; НР — нежелательная реакция; ЛП — лекарственный препарат; МР — медицинский работник.

**Для цитирования:** Р.И. Ягудина, О.Л. Листова, А.Р. Умерова, К.А. Копейка. Анализ осведомлённости персонала аптечной организации об основах фармаконадзора. *Фармация и фармакология.* 2024;12(4):266-280. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-4-266-280

© Р.И. Ягудина, О.Л. Листова, А.Р. Умерова, К.А. Копейка, 2024

**For citation:** R.I. Yagudina, O.L. Listova, A.R. Umerova, K.A. Kopeyka. Analysis of pharmacy organisation staff awareness of pharmacovigilance. *Pharmacy & Pharmacology.* 2024;12(4):266-280. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-4-266-280

# Analysis of pharmacy organisation staff awareness of pharmacovigilance

R.I. Yagudina<sup>1</sup>, O.L. Listova<sup>2</sup>, A.R. Umerova<sup>3</sup>, K.A. Kopeyka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University,  
Bldg. 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

<sup>2</sup> Ministry of Health of the Stavropol Territory,  
42/311, Marshal Zhukov Str., Stavropol, Russia, 355003

<sup>3</sup> Astrakhan State Medical University  
121, Bakinskaya Str., Astrakhan, Russia, 414000

E-mail: kirillkopeika@gmail.com

Received 05 July 2024

After peer review 15 Nov 2024

Accepted 30 Dec 2024

**The aim** of the study was to investigate the awareness of pharmacists' knowledge of the pharmacovigilance basics in pharmacy organisations (PhOs) of the Russian Federation and to identify the factors influencing their participation in the drug safety monitoring system.

**Materials and methods.** A single-point survey study was conducted in the form of a single solid group online questionnaire survey of 513 pharmaceutical specialists from different regions of Russia. A specially designed 14-item questionnaire aimed was used to assess their knowledge of the pharmacovigilance system. Retrospective, comparative, statistical, and logical analysis methods were applied.

**Results.** A comprehensive assessment of the level of pharmaceutical specialists' pharmacovigilance knowledge in Russia was carried out. The factors influencing the specialists' awareness were determined. The necessity of educational activities to increase the involvement of PhOs employees in the drug safety monitoring system was justified. The insufficient level of pharmaceutical specialists' knowledge about the basic concepts and procedures of pharmacovigilance was revealed. Specialists with secondary specialized education and less work experience demonstrated a lower level of awareness. Only 13% of the participants had received training on pharmacovigilance, while the majority (about 80%) considered it necessary to increase the number of training programmes. The influence of education, work experience and job position on the awareness of professionals was established. Most respondents recognize the need to report adverse drug reactions (ADRs) occurring when taking a medicine, but in practice the level of reporting remains low.

**Conclusion.** Insufficient knowledge of the pharmacovigilance basics among pharmacy workers causes a low level of ADRs reporting by them. A comprehensive approach, including educational initiatives and the development of targeted interventions, is required to improve specialists' engagement in the drug safety monitoring system. Further research is necessary to develop and evaluate the effectiveness of educational programmes and motivational models to increase pharmaceutical specialists' pharmacovigilance activities.

**Keywords:** pharmacovigilance; pharmaceutical specialists; pharmacy organisations; adverse drug reactions; drug safety

**Abbreviations:** ADR – adverse drug reaction; HP – health professional.

## ВВЕДЕНИЕ

Фармаконадзор играет ключевую роль в обеспечении безопасности применения лекарственных средств. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; WHO), фармаконадзор представляет собой комплекс научных исследований и видов деятельности, направленных на выявление, анализ, понимание и предотвращение нежелательных последствий фармакотерапии<sup>1</sup>.

В нашей стране действуют Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС), утверждённые Решением Совета Евразийской экономической

комиссии № 87<sup>2</sup>. Правила ЕАЭС устанавливают единые подходы к организации мониторинга безопасности лекарств, определяют процедуры сбора и анализа информации о нежелательных реакциях (НР) [1, 2]. На национальном уровне, Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»<sup>3</sup> обязывает всех субъектов фармацевтического рынка сообщать в Росздравнадзор о любых выявленных фактах, представляющих угрозу жизни и здоровью пациентов, при применении лекарственных препаратов (ЛП) [3]. Законодательством предусмотрена ответственность за сокрытие или несвоевременную передачу таких

<sup>2</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 87 от 03.11.2016 г. (ред. от 19.05.2022). «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>3</sup> Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (последняя редакция) «Об обращении лекарственных средств».

<sup>1</sup> World Health Organization. WHO: Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines; 2004, No. WHO/EDM/2004.8. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOEDM2004.8>



сведений. Ключевая роль в функционировании системы фармаконадзора принадлежит аптечным организациям (АО). Профессиональные стандарты «Провизор», «Фармацевт» и «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью» закрепляют обязанности фармацевтических работников по сбору сведений о НР, информированию уполномоченных органов и консультированию потребителей по вопросам безопасности лекарств [5–7]. Руководители аптек несут ответственность за надлежащую организацию фармаконадзора в подведомственных им учреждениях.

Эффективность работы системы фармаконадзора, направленной на выявление, оценку и предотвращение НР применения лекарств, зависит от вовлеченности всех субъектов обращения лекарственных средств, в том числе фармацевтических работников АО [4]. В современных условиях, когда доступность первичной медицинской помощи не всегда обеспечена в полной мере [5], а некоторая часть населения (от 18 до 27%) не удовлетворена качеством медицинских услуг [6, 7], роль фармацевтических работников в системе здравоохранения существенно возрастает. Провизоры и фармацевты в АО становятся важнейшим связующим звеном между пациентами и системой мониторинга безопасности лекарственных средств, поскольку они имеют непосредственный и регулярный контакт с потребителями ЛП. На наш взгляд, фармацевты и провизоры АО могут играть ключевую роль в системе мониторинга безопасности ЛП, поскольку именно они непосредственно взаимодействуют с потребителями и являются первичным звеном по сбору информации о нарушениях режима безопасности, включая нежелательные реакции. Однако, несмотря на детальную регламентацию фармаконадзора, на практике существует проблема недостаточной осведомленности и вовлеченности аптечных работников в эту систему [8–10]. Это приводит к низкому уровню репортирования ими НР и, как следствие, неполному сбору данных о безопасности ЛП [11].

Несмотря на то, что сотрудники АО могут занимать ключевую позицию в цепочке сбора информации о НР, исследования показывают их недостаточную вовлеченность в систему фармаконадзора [12]. Согласно имеющимся данным, лишь небольшая часть фармацевтических специалистов (около 5%) заполняет извещения о выявленных НР, в то время как почти 1/5 часть (19%) работников этого никогда не делает [13]. Установленные факты свидетельствуют о необходимости поиска эффективных путей повышения активности фармацевтов и провизоров в области мониторинга безопасности ЛП, что представляет собой актуальную научно-практическую задачу.

Сходные тенденции отмечаются и в работах других авторов [14, 15]. Они указывают на существенные различия в уровне участия в фармаконадзоре между представителями фармацевтической индустрии (держателями регистрационных удостоверений и юридическими лицами, имеющими разрешения на клинические исследования), которые активно выявляют НР, и сотрудниками АО, относящимися к этой обязанности достаточно формально [14, 15]. Ключевой проблемой в организации сбора данных о НР является низкая мотивация специалистов к заполнению соответствующих извещений. Эксперты связывают невысокую активность медицинских работников (МР) в этой сфере с рядом факторов. Во-первых, это сложность выявления причинно-следственных связей между приёмом конкретного ЛП и возникновением НР. Во-вторых, недостаточный уровень знаний в области мониторинга безопасности ЛП. В-третьих, психологические аспекты, в том числе опасения нанести ущерб репутации медицинской организации или фармацевтической компании. Наконец, немаловажную роль играет отсутствие материальных стимулов к выполнению дополнительной работы по фармаконадзору.

Зарубежные исследования также подтверждают, что одной из основных причин низкой репортируемости НР является недостаточная осведомленность медицинских и фармацевтических работников о системе фармаконадзора [16–19]. Исследование, проведённое в Ширазе (Иран), показало, что фармацевты мало знают о процессе, цели и значении системы спонтанного репортирования НР. Авторы пришли к выводу, что образовательные и обучающие курсы будут важны для поддержания, улучшения и повышения уровня сообщений о НР со стороны фармацевтов [20].

Опрос среди студентов фармацевтических факультетов в Румынии выявил, что 92% будущих фармацевтов планируют сообщать о выявленных НР, но только 48% студентов последнего года обучения и 37% студентов четвёртого курса считали себя достаточно подготовленными или готовыми для этого [21]. В том же румынском исследовании указано, что менее половины (45,7%) студентов-фармацевтов изучали фармаконадзор, и 95% согласились с тем, что фармаконадзор должен быть включён в их учебную программу в качестве отдельного курса.

Исследование, проведённое в Гане среди врачей, медсестер и фармацевтов, показало, что, несмотря на то, что 82,8% сталкивались с НР, только 52,6% сообщили о них, причём данный контингент составляли именно фармацевты – 66,7% [22]. В Ганском исследовании 85,8% МР знали процедуру сообщения НР и демонстрировали позитивное отношение, что позволяет предположить, что, помимо осведомленности, на недостаточную отчётность могут влиять и другие факторы.

Систематический обзор V. Paudyal и соавт. показал, что финансовые стимулы и очные образовательные мероприятия улучшали качество и количество сообщений о НР по сравнению с мероприятиями без личного взаимодействия [23]. Авторы акцентируют внимание на необходимости разработки и тестирования обучающих программ, основанных на принципах поведенческой психологии. Также отмечено, что большинство научных работ были сосредоточены преимущественно на МР, тогда как роль пациентов в системе фармаконадзора остаётся недостаточно изученной.

Таким образом, проблема недостаточной вовлечённости фармацевтических работников в систему фармаконадзора является актуальной не только для России, но и для многих других стран. В связи с этим представляется актуальным изучение уровня знаний работников АО в области мониторинга безопасности ЛП в России.

**ЦЕЛЬ.** Провести комплексное изучение уровня знаний фармацевтических работников аптечных организаций Российской Федерации об основах фармаконадзора, выявлении факторов, влияющих на их осведомлённость и участие в системе мониторинга безопасности лекарственных средств.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами проведено одномоментное опросное исследование в форме однократного сплошного группового онлайн-анкетирования. Этот метод выбран для оперативного сбора первичной информации, так как он позволяет за короткий промежуток времени и с минимальными материальными затратами опросить большое количество респондентов. Для проведения исследования была разработана анонимная онлайн-анкета, с помощью которой были собраны и проанализированы ответы фармацевтических работников. Далее приведена типовая форма анкеты, состоящая из 14 вопросов с предложенными вариантами ответов (табл. 1).

Анкетирование было проведено онлайн Сеченовским Университетом в период с 13 по 30 сентября 2023 г. Информация о возможности добровольного принятия участия в анкетировании, приглашение к участию в нём и ссылка на анкету была разослана по электронным адресам фармацевтических работников, проходивших обучение и аттестацию в Сеченовском Университете (700 человек, 18 субъектов Российской Федерации). До начала основного исследования был проведён пилотаж анкеты с участием 10 фармацевтических работников (5 провизоров и 5 фармацевтов). В ходе пилотажа оценивались: понятность формулировок вопросов, однозначность трактовки используемых терминов, логичность структуры анкеты. По результатам предварительного тестирования в анкете была оптимизирована последовательность

вопросов, подтверждена валидность анкеты и адекватность используемых терминов.

Настоящее исследование не требовало представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов, так как содержали обезличенные данные. Вопросы, содержание которых не отвечает этическим нормам, не включались в исследование. Заполненные анонимные анкеты рассматривались как информированное согласие фармацевтических работников на участие в исследовании и разрешение на обработку предоставленных данных. Обязательным условием проведения опроса было соблюдение анонимности респондентов; в ходе исследования не собиралась персональная информация (фамилия, имя, отчество, пол, возраст) и контактные данные.

Для определения достоверного (репрезентативного) количества респондентов (число анкет) использовали метод случайной бесповторной выборки. Допустимая предельная ошибка выборки была принята на уровне 5%. Для получения достоверных результатов необходимо было обработать не менее 400 анкет [24, 25]:

$$n = \frac{22}{(4 \times 0,052)} = 400$$

В рамках исследования потенциальным респондентам по электронной почте было разослано 700 писем. Мы получили 550 заполненных анкет, что составляет 78,6% от общего числа разосланных анкет. Отбор анкет для анализа осуществлялся по следующим критериям: 1) «полнота заполнения» – наличие ответов на все обязательные вопросы анкеты; 2) «корректность заполнения» – логическая непротиворечивость ответов, отсутствие явных ошибок при заполнении. В результате применения данных критериев были исключены 37 анкет с неполными или некорректными ответами. Таким образом, итоговая выборка для анализа составила 513 анкет (73,3% от первоначально разосланных).

Для оценки статистической значимости различий между группами использовали непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Этот метод был выбран как наиболее подходящий для анализа категориальных данных, полученных в результате анкетирования. Различия ответов разных групп исследовали с помощью таблиц сопряжённости. Для каждого сравнения формулировали нулевую и альтернативную гипотезы. Нулевая гипотеза предполагала отсутствие различий между группами, альтернативная – наличие статистически значимых различий. Для всех статистических тестов был установлен уровень значимости  $p=0,05$ . При значении  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми, что позволяло отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий между группами. Анализ данных выполнен с использованием пакета программ MS Excel 2019 (Microsoft Corp., США).



## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе анализа полученных анкет была составлена характеристика участников исследования (табл. 2). Большинство респондентов (53,0%) имели среднее специальное образование, 39,8% – высшее фармацевтическое образование, 7,2% – студенты медицинских ВУЗов и колледжей. Средний стаж работы участников опроса составил 13,86 лет. Выборка респондентов представлена различными категориями фармацевтических работников, включая специалистов первого стола (62,0%), руководителей АО (32,0%), представителей других должностей (провизоры-технологи, провизоры-аналитики, консультанты). Более половины опрошенных (56,9%) работают в частных АО. Подавляющее большинство (94,0%) являются сотрудниками аптечных сетей, лишь 6,0% респондентов работают в индивидуальных АО; 89,0% участников работают в городах, 11,0% – в сельских населенных пунктах.

Около половины респондентов, вне зависимости от уровня образования, стажа, должности и типа АО, правильно определили, что термин «фармаконадзор» относится к виду деятельности, направленному на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения ЛП (Рис. 1). Однако более 40% респондентов ошибочно полагали, что фармаконадзор является органом государственного надзора и контроля за соблюдением законодательства РФ в сфере обращения лекарственных средств. Лишь небольшая часть респондентов выбрала другие варианты ответа, такие как: «наука, изучающая с помощью эпидемиологических методов эффективность, безопасность и особенности использования лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей» (3,43% с высшим образованием и 6,62% со средним специальным) и «научные исследования и виды деятельности, связанные с учетом любых проблем, связанных с лекарственным препаратом» (2,45% и 1,84% соответственно).

При этом, с термином «нежелательная реакция» (Рис. 2) были хорошо знакомы около 55% специалистов с высшим образованием, тогда как среди работников со средним специальным образованием этот показатель составил 37,50% ( $\chi^2=26,28$ ,  $p < 0,05$ ). Анализ ответов в зависимости от стажа работы показал, что уровень знакомства с термином «нежелательная реакция» увеличивается по мере приобретения профессионального опыта. Среди работников со стажем до 1 года только 25% отметили, что были хорошо знакомы с этим термином, тогда как среди специалистов со стажем более 10 лет – 52,69% ( $\chi^2=18,09$ ,  $p < 0,05$ ). Данная тенденция свидетельствует о том, что практический опыт и накопление знаний в процессе работы способствуют лучшему пониманию основных

понятий фармаконадзора. Выявлено, что руководители АО лучше знакомы с термином «нежелательная реакция» (54,88% хорошо знакомы), чем работники первого стола (37,54%,  $\chi^2=27,30$ ,  $p < 0,05$ ). Анализ ответов в зависимости от места расположения аптеки (город или сельский населенный пункт) показал, что уровень знакомства с термином «нежелательная реакция» несколько ниже у работников сельских АО (38,60% хорошо знакомы) по сравнению с городскими АО (44,08%  $\chi^2=6,95$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, среди работников сельских АО выше доля тех, кто никогда не слышал об этом термине (8,77 против 2,41% в городских АО).

Уровень знакомства с формой сообщения о НР на ЛП (Рис. 3) варьирует в зависимости от образования, стажа, должности, формы собственности аптеки, принадлежности к аптечной сети и расположения. Среди респондентов с высшим образованием 75% были знакомы с данной формой, тогда как среди специалистов со средним специальным образованием этот показатель составлял 55,15% ( $\chi^2=20,22$ ,  $p < 0,05$ ). Отличия в уровне осведомленности с увеличением стажа работы и между работниками индивидуальных и сетевых АО не являются статистически значимыми ( $\chi^2=4,783$ ,  $p > 0,05$  и  $\chi^2=1,80$ ,  $p > 0,05$ ). Руководители АО демонстрируют более высокий уровень знакомства с формой (76,22%) по сравнению с фармацевтическими работниками первого стола (56,47%;  $\chi^2=18,73$ ,  $p < 0,05$ ). В государственных АО 68,33% сотрудников знакомы с формой, в частных – 58,90% ( $\chi^2=4,83$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении осведомленности о том, где можно получить форму сообщения о нежелательных реакциях на лекарственные средства (Рис. 4). Уровень осведомленности о том, где можно получить форму сообщения о нежелательных реакциях на лекарственные средства, выше среди людей с высшим образованием (68,14%) по сравнению с людьми со средним специальным образованием (41,54%;  $\chi^2=33,50$ ,  $p < 0,05$ ). С увеличением стажа растет процент фармацевтических работников, знакомых с формой сообщения, от 55,26% среди работников со стажем до 1 года, до 67,31% среди тех, чей стаж превышает 10 лет ( $\chi^2=21,05$ ,  $p < 0,05$ ). В ходе исследования было установлено, что руководители аптек демонстрируют более высокую осведомленность по сравнению с работниками первого стола в отношении знакомства с формой (76,22 против 56,47%;  $\chi^2=18,27$ ,  $p < 0,05$ ) и способов её получения (67,68 против 43,85%;  $\chi^2=24,66$ ,  $p < 0,05$ ). Работники государственных и несетевых аптек лучше осведомлены о способах получения формы сообщения о нежелательных реакциях (63,80 и 77,42%), чем сотрудники частных аптек и аптек, входящих в сетевые структуры (42,47 и 50,00%;  $\chi^2=27,91$ ,  $p < 0,05$ ). Фармацевтические

работники из городских АО лучше знакомы с формой сообщения (63,60%) и знают, где ее можно получить (53,07%), по сравнению с работниками аптек из сельских населенных пунктов (57,89 и 40,35% соответственно), однако, различия не являются статистически значимыми ( $\chi^2=0,6821$ ,  $p >0,05$  и  $\chi^2=3,3095$ ,  $p >0,05$ ).

Большинство фармацевтических работников признают необходимость сообщать о выявленных НР (Рис. 5). Среди респондентов с высшим образованием 61,76% считают, что нужно всегда сообщать о НР, в то время как среди специалистов со средним специальным образованием этот показатель несколько ниже – 58,82% ( $\chi^2=1,739$ ,  $p >0,05$ , различия не значимы). Фармацевтические работники со стажем работы от 2 до 5 лет демонстрировали наибольшую готовность всегда сообщать о НР – 74% ( $\chi^2=12,70$ ,  $p <0,05$ ). Руководители АО и специалисты первого стола в равной степени признают необходимость сообщать о НР (60,37 и 60,25% соответственно). Статистически значимых различий между работниками частных и государственных АО не выявлено ( $\chi^2=3,43$ ,  $p <0,05$ ). Однако было выявлено, что в индивидуальных АО 67,74% работников считают, что нужно всегда сообщать о НР, в то время как в сетевых АО этот показатель составляет лишь 32,16% ( $\chi^2=19,229$ ,  $p <0,05$ ). Вместе с тем, следует обратить внимание, что 34,02% сотрудников сетевых АО полагают, что сообщать о НР не нужно, что является тревожным сигналом.

На вопрос, в котором требовалось правильно определить государственный орган, осуществляющий сбор информации о НР в России, большинство респондентов правильно указали, что это – Росздравнадзор. Однако уровень осведомленности варьировал в зависимости от различных факторов. Среди работников с высшим образованием 87,25% дали верный ответ, в то время как среди специалистов со средним специальным образованием этот показатель составил 70,22% ( $\chi^2=20,85$ ,  $p <0,05$ ). Стаж работы также влиял на осведомленность: с увеличением стажа растёт и процент фармацевтических работников, правильно указавших Росздравнадзор (от 63,16% среди работников со стажем до 1 года до 81,92% среди тех, чей стаж превышает 10 лет;  $\chi^2=19,96$ ,  $p <0,05$ ). Руководители АО демонстрируют более высокую осведомленность (85,37%) по сравнению с работниками первого стола – 71,29% ( $\chi^2=12,29$ ,  $p <0,05$ ).

Уровень осведомленности фармацевтических работников о регламентации фармаконадзора на уровне ЕАЭС варьирует в зависимости от различных факторов (Рис. 6). Специалисты с высшим образованием лучше информированы по данному вопросу – 38,24% хорошо знают об этом, а 37,25% имеют поверхностные знания. Среди работников со средним специальным образованием только 25% хорошо осведомлены, 37,13% знают поверхностно,

а 37,87% не знают вообще ( $\chi^2=13,10$ ,  $p <0,05$ ). Стаж работы положительно влияет на уровень знаний. Если среди сотрудников со стажем до 1 года только 22,37% хорошо знают о регламентации фармаконадзора на уровне ЕАЭС, то среди специалистов со стажем более 10 лет этот показатель достигает 33,46%. Одновременно с увеличением стажа снижается доля тех, кто не знает об этом совсем ( $\chi^2=8,76$ ,  $p >0,05$ ). Руководители АО существенно лучше осведомлены (39,02% хорошо знают), чем рядовые работники первого стола – 24,29% ( $\chi^2=13,16$ ,  $p <0,05$ ). Различия в уровне информированности работников государственных и частных, индивидуальных и сетевых, городских и сельских АО не являются статистически значимыми ( $\chi^2=5,34$ ,  $p >0,05$ ;  $\chi^2 = 4,01$ ,  $p >0,05$ ;  $\chi^2=2,56$ ,  $p >0,05$ ).

Результаты исследования показали, что в процессе своего профессионального пути только 13,24% респондентов с высшим образованием и 14,71% со средним специальным образованием проходили полноценное обучение по теме фармаконадзора. Большинство специалистов либо не обучались вообще (59,80% с высшим и 62,13% со средним образованием), либо присутствовали только на отдельных лекциях (26,96 и 23,16% соответственно). Анализ данных в зависимости от стажа работы выявил, что среди сотрудников со стажем до 1 года только 11,84% проходили обучение по фармаконадзору. С увеличением стажа ситуация несколько улучшается, но даже среди работников со стажем более 10 лет доля прошедших обучение составляет лишь 13,85%, а не обучавшихся – 58,08%. Тем не менее различия между группами по стажу работы не являются статистически значимыми ( $\chi^2=8,64$ ,  $p > 0,05$ ). Руководители АО чаще проходят обучение по фармаконадзору (15,85%), чем рядовые работники первого стола (12,93%). Однако и среди руководителей больше половины (51,83%) никогда не проходили обучение по вопросам фармаконадзора ( $\chi^2=9,15$ ,  $p <0,05$ ). Сравнение ответов работников государственных и частных АО показало, что в частных АО сотрудники чаще проходят обучение по фармаконадзору (17,81 против 8,60% в государственных;  $\chi^2=9,18$ ,  $p <0,05$ ). При этом доля не обучавшихся работников в государственных АО выше (66,06%), чем в частных (57,53%). Стоит отметить, что в индивидуальных АО уровень обучения фармаконадзору заметно выше (25,81%), чем в сетевых – 13,07% ( $\chi^2=4,29$ ,  $p <0,05$ ). В то же время доля присутствовавших только на отдельных лекциях в индивидуальных АО была ниже (12,90% против 25,73% в сетевых;  $\chi^2=4,53$ ,  $p <0,05$ ). Различия в количестве, прошедших обучение по фармаконадзору и присутствовавших на отдельных лекциях между работниками городских и сельских АО не являются статистически значимыми ( $\chi^2=1,92$ ,  $p >0,05$ ). Однако в целом ситуация примерно одинаковая – более половины работников и в городе, и в селе не обучались вопросам фармаконадзора совсем.

Таблица 1 – Форма анкеты для опроса респондентов

№	Вопрос	Варианты ответа
<i>Для начала просим Вас рассказать немного о себе:</i>		
1	Какое у Вас фармацевтическое образование?	<input type="checkbox"/> Высшее; <input type="checkbox"/> Среднее специальное; <input type="checkbox"/> Студент мед. ВУЗа, колледжа.
2	Стаж работы по специальности (лет):	Укажите: _____
3	Ваша «должность» в АО?	<input type="checkbox"/> Руководитель; <input type="checkbox"/> Первостольник; Другое (укажите): _____
<i>В какой АО Вы работаете?</i>		
4	По форме собственности	<input type="checkbox"/> Государственная; <input type="checkbox"/> Частная.
5	По отношению к аптечным сетям	<input type="checkbox"/> Сетевая; <input type="checkbox"/> Индивидуальная.
6	По месту расположения	<input type="checkbox"/> Город; <input type="checkbox"/> Сельский населенный пункт.
<i>Далее просим Вас ответить на ряд вопросов, связанных с фармаконадзором:</i>		
7	Как Вы считаете, фармаконадзор – это...	<input type="checkbox"/> Наука, изучающая эффективность, безопасность и особенности использования лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей с помощью эпидемиологических методов; <input type="checkbox"/> Вид деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов; <input type="checkbox"/> Научные исследования и виды деятельности, связанные с учётом любых проблем, связанных с лекарственным препаратом; <input type="checkbox"/> Орган государственного надзора и контроля за соблюдением законодательства Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств.
8	Насколько Вам знаком термин «нежелательная реакция»?	<input type="checkbox"/> Хорошо знаком – у меня есть полное понимание; <input type="checkbox"/> Знаком – у меня есть базовое понимание; <input type="checkbox"/> Слышал об этом термине – не могу его определить; <input type="checkbox"/> Никогда не слышал об этом термине.
9	Знакомы ли Вы с формой сообщения о нежелательных реакциях на лекарственные средства для медицинских работников?	<input type="checkbox"/> Да; <input type="checkbox"/> Нет.
10	Знаете ли Вы о том, где можно получить данную форму?	<input type="checkbox"/> Да; <input type="checkbox"/> Нет.
11	Какой орган осуществляет сбор информации о нежелательных реакциях на ЛП в Российской Федерации?	<input type="checkbox"/> Минздрав России; <input type="checkbox"/> Роспотребнадзор; <input type="checkbox"/> Росздравнадзор; <input type="checkbox"/> Росстат.
12	Знаете ли Вы, что фармаконадзор регламентируется на уровне ЕАЭС?	<input type="checkbox"/> Да; <input type="checkbox"/> Нет; <input type="checkbox"/> Знаю, но поверхностно.
13	Проходили ли Вы обучение по фармаконадзору?	<input type="checkbox"/> Да; <input type="checkbox"/> Нет; <input type="checkbox"/> Присутствовал на отдельных лекциях.
14	Считаете ли Вы, что нужно больше обучающих программ для аптечных работников по выявлению нежелательных реакций на ЛП и отчётности?	<input type="checkbox"/> Согласен; <input type="checkbox"/> Не согласен.

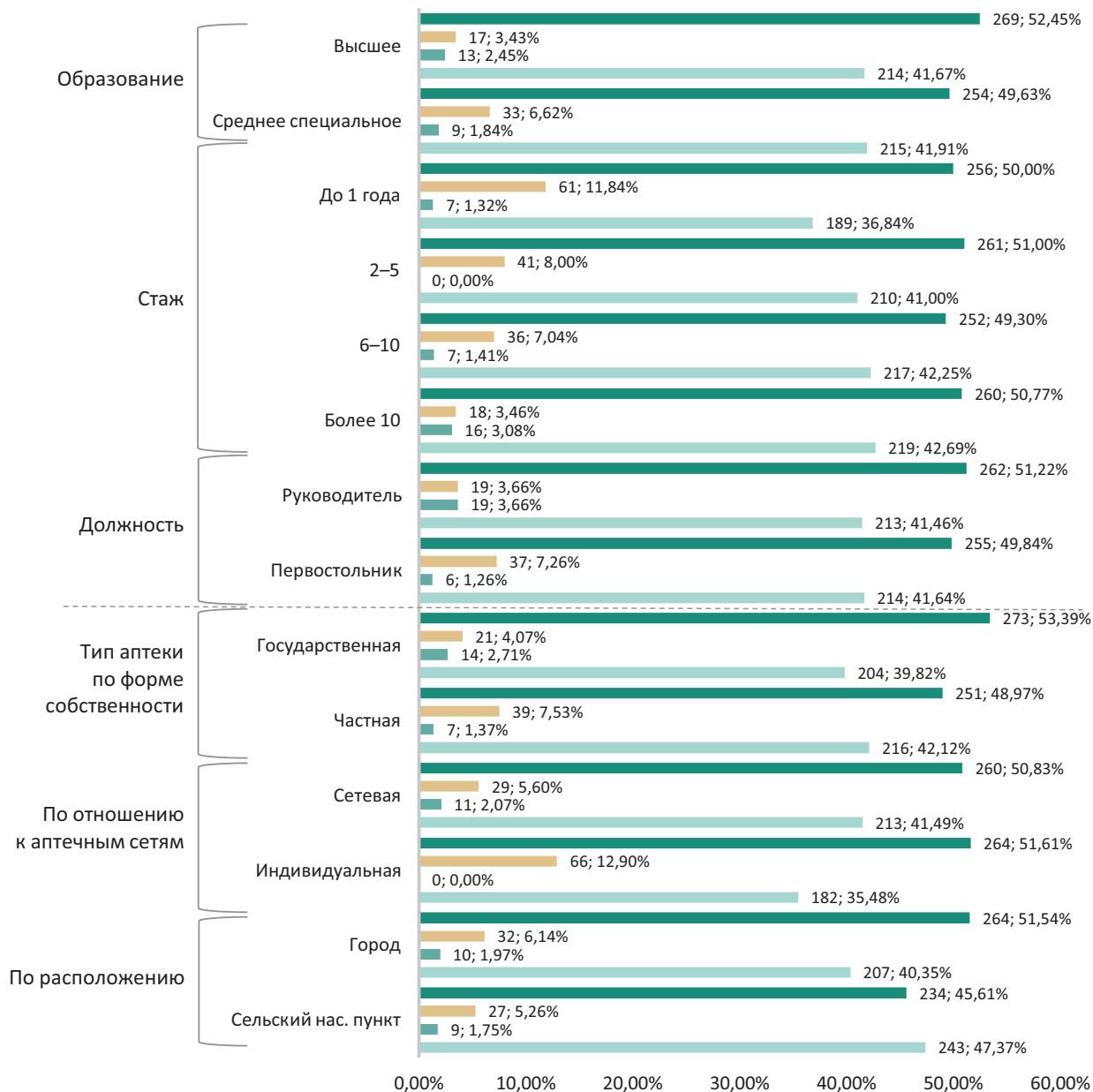
Примечание: АО – аптечная организация; ЛП – лекарственный препарат.

Таблица 2 – Характеристика участников исследования

Вопрос анкеты	Ответ	Число и доля респондентов, n (%)
Какое у Вас фармацевтическое образование?	Высшее	204 (39,8%)
	Среднее специальное	272 (53,0%)
	Студент медицинского ВУЗа, колледжа	37 (7,2%)
Ваша «должность» в АО?	Руководитель	318 (62,0%)
	Первостольник	164 (32,0%)
В какой АО Вы работаете?	Другая	31 (6,0%)
	Государственная	221 (43,1%)
	Частная	292 (56,9%)
По форме собственности	Сетевая	482 (94,0%)
	Индивидуальная	31 (6,0%)
По отношению к аптечным сетям	Город	457 (89,0%)
	Сельский населенный пункт	56 (11,0%)
По месту расположения		

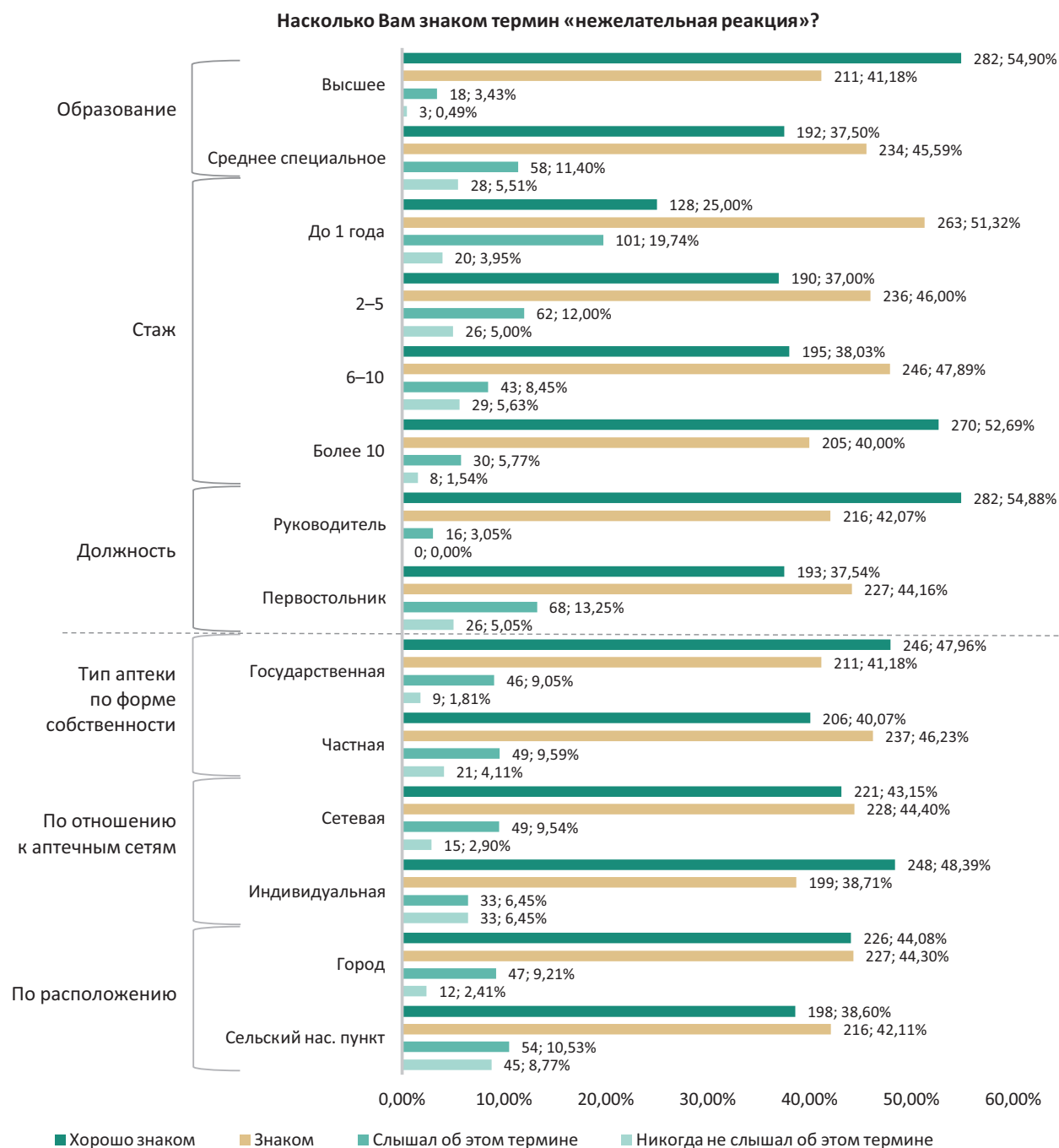
Примечание: АО – аптечная организация.

**Как вы считаете, фармаконадзор — это...**



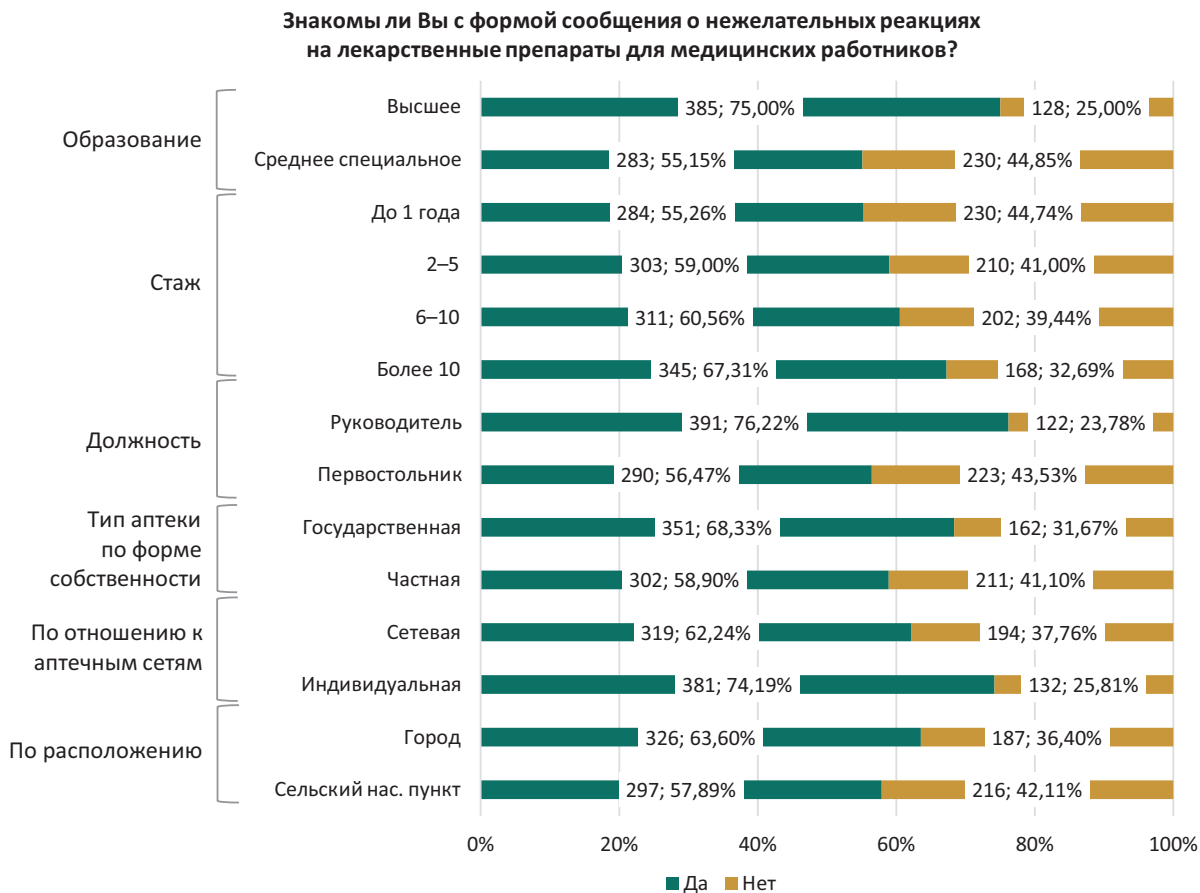
- Вид деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов
- Наука, изучающая с помощью эпидемиологических методов эффективность, безопасность и особенности использования лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей
- Научные исследования и виды деятельности, связанные с учётом любых проблем, связанных с лекарственным препаратом
- Орган государственного надзора и контроля за соблюдением законодательства Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств

**Рисунок 1 – Распределение ответов респондентов на вопрос: «Как Вы считаете, фармаконадзор – это...»**



**Рисунок 2 – Распределение ответов респондентов на вопрос: «Насколько Вам знаком термин «нежелательная реакция»?**



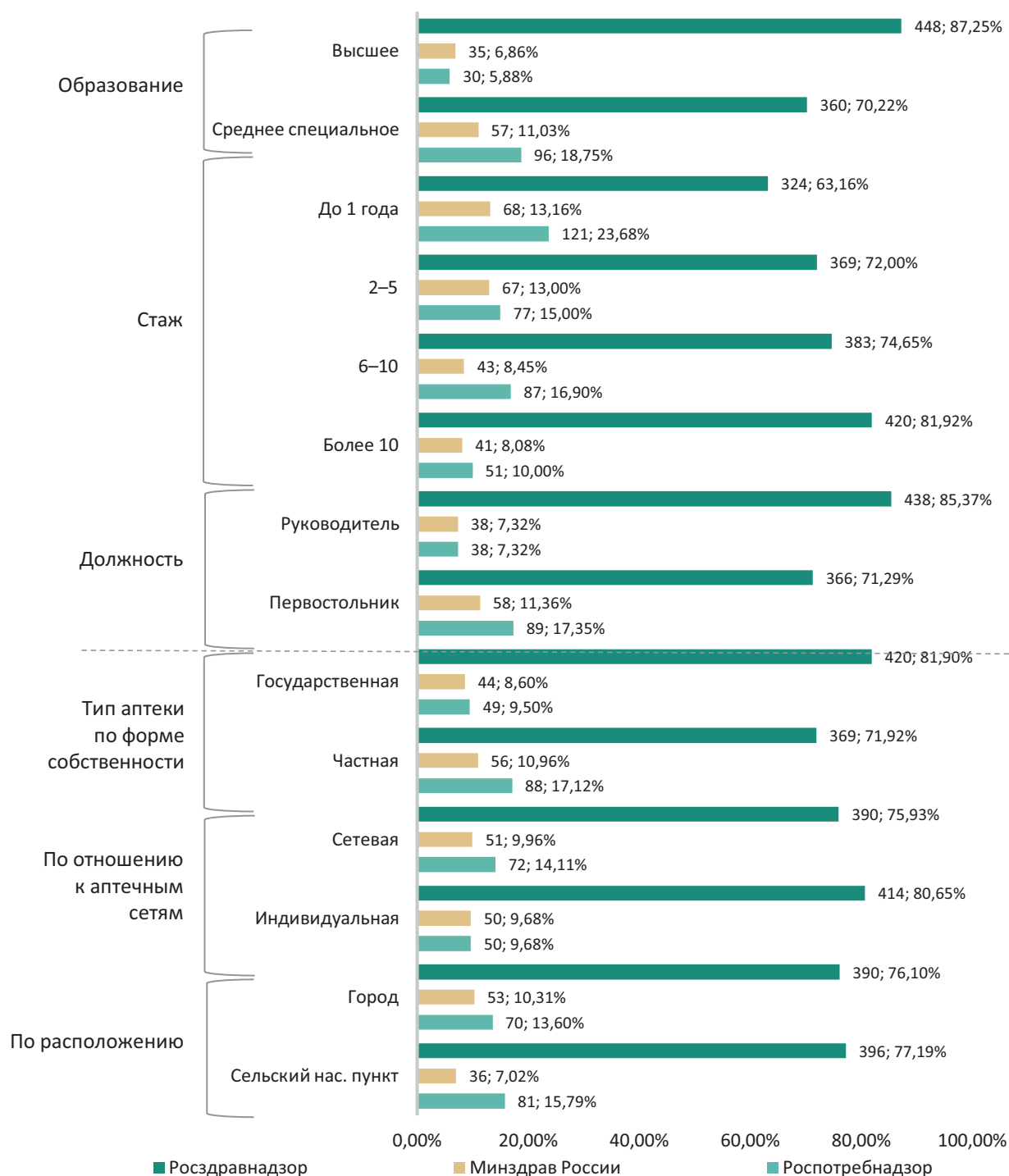


**Рисунок 3 – Распределение ответов респондентов на вопрос: «Знакомы ли Вы с формой сообщения о нежелательных реакциях на лекарственные средства для медицинских работников?»**

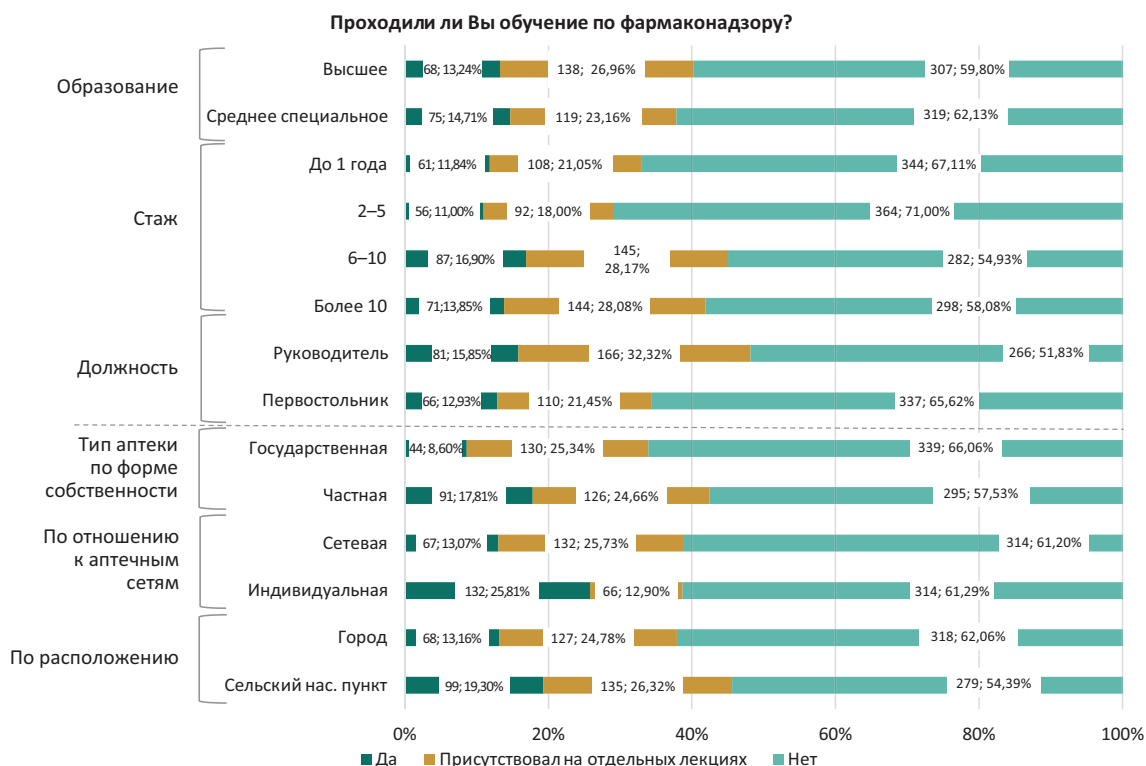


**Рисунок 4 – Распределение ответов респондентов на вопрос: «Знаете ли Вы, где можно получить данную форму?»**

**Какой орган осуществляет сбор информации о нежелательных реакциях на лекарственные препараты в РФ?**

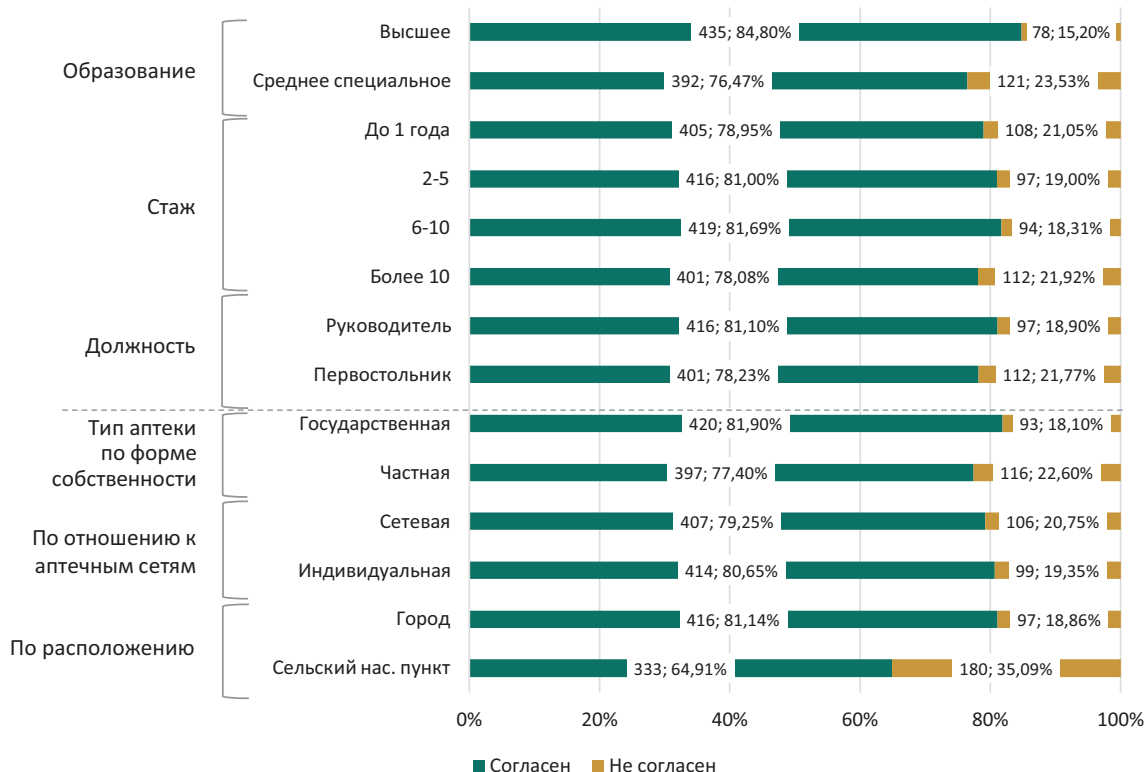


**Рисунок 5 – Распределение ответов респондентов на вопрос: «Какой орган осуществляет сбор информации о нежелательных реакциях на лекарственные препараты в РФ?»**



**Рисунок 6 – Распределение ответов респондентов на вопрос: «Проходили ли Вы обучение по фармаконадзору?»**

**Считаете ли Вы, что нужно больше обучающих программ для аптечных работников по выявлению нежелательных реакций на ЛП и отчётности?**



**Рисунок 7 – Распределение ответов респондентов на вопрос: «Считаете ли Вы, что нужно больше обучающих программ для аптечных работников по выявлению нежелательных реакций на лекарства и отчётности?»**

Подавляющее большинство фармацевтических работников, независимо от различных факторов, считают необходимым увеличение количества обучающих программ по выявлению НР на ЛП и отчётности (Рис. 7). Среди специалистов с высшим образованием 84,80% согласны с этим утверждением, а среди работников со средним специальным образованием – 76,47% ( $\chi^2=4,57$ ,  $p < 0,05$ ). Анализ ответов в зависимости от стажа показывает, что потребность в обучающих программах высока во всех группах. Доля согласных варьируется незначительно – от 78,08% среди работников со стажем более 10 лет и до 81,69% среди специалистов со стажем от 6 до 10 лет. Руководители АО несколько чаще выражают согласие с необходимостью увеличения количества обучающих программ (81,10%), чем рядовые работники первого стола (78,23%), но это различие не является статистически значимым ( $\chi^2=0,564$ ,  $p > 0,05$ ). Большинство работников государственных и частных АО согласны с необходимостью увеличения обучающих программ (81,90 и 77,40%). Существенных различий между сетевыми и индивидуальными АО по данному вопросу не обнаружено. Доля согласных с необходимостью дополнительного обучения составляет 79,25% в сетевых АО и 80,65% в индивидуальных. Среди работников городских АО поддержка идеи увеличения количества обучающих программ заметно выше (81,14%), чем среди сотрудников сельских АО – 64,91% ( $\chi^2=8,38$ ,  $p < 0,05$ ).

Полученные данные согласуются с результатами других исследований в данной области, которые также свидетельствуют о недостаточной осведомлённости фармацевтических работников в области фармаконадзора, что негативно сказывается на их участии в системе репортирования НР. Знания о конкретных аспектах системы мониторинга безопасности ЛП варьируют в зависимости от уровня образования, стажа работы и занимаемой должности. Однако, даже среди работников с высшим образованием и большим опытом работы, сохраняются значительные пробелы в знаниях об основах фармаконадзора, что указывает на необходимость внедрения дополнительных образовательных программ на этапе подготовки кадров и в системе последипломного образования. Доступность большого числа образовательных программ по фармаконадзору не гарантирует их охвата широким кругом специалистов. Возможно, причины кроются в недостаточной мотивации, занятости, отсутствии информации о возможностях обучения или организационных барьерах внутри АО. Зарубежные исследования показывают, что эффективными мерами по повышению активности специалистов в данном вопросе являются финансовые стимулы и очные образовательные мероприятия, основанные на принципах поведенческой психологии. В перспективе важно проводить

дополнительные исследования, направленные на выявление специфических барьеров и разработку целевых интервенций для разных групп фармацевтических работников. Комплексный подход, объединяющий образовательные, мотивационные и организационные меры, способен существенно повысить качество и количество сообщений о НР, что, в свою очередь, улучшит систему фармаконадзора в целом и повысит безопасность лекарственной терапии для населения.

### Ограничения исследования

Выборка была сформирована из специалистов, прошедших обучение и аттестацию в Сеченовском Университете (Москва, Россия). Это может привести к смещению выборки, так как респонденты могут быть более мотивированными или информированными по сравнению с общей популяцией фармацевтических работников в России. Проведение опроса в онлайн-формате могло ограничить участие специалистов, не имеющих постоянного доступа к интернету. Исследование основывалось на самоотчётах респондентов, поэтому возможны неточности, связанные с субъективной оценкой собственного уровня знаний. Исследование носило поперечный характер, то есть данные собирались в один момент времени, что не позволяет отследить динамику изменений уровня знаний фармацевтических работников со временем.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о недостаточном уровне знаний фармацевтических работников об основах фармаконадзора.

Образование, стаж работы и должность являются важными факторами, влияющими на уровень знаний фармацевтических работников в области фармаконадзора. Специалисты с высшим образованием, большим опытом работы и занимающие руководящие должности демонстрируют более высокую осведомлённость по сравнению с работниками со средним специальным образованием, меньшим стажем и занимающими должности работников первого стола. Однако именно специалисты первого стола АО находятся в непосредственном контакте с пациентами и имеют возможность первыми выявлять НР. Недостаточная осведомлённость этой категории работников (только 37,54% хорошо знакомы с термином «нежелательная реакция») может существенно снижать эффективность системы фармаконадзора. Это может быть связано с недостаточной информированностью о процедуре сообщения, отсутствием мотивации и организационными барьерами.

Несмотря на наличие образовательных программ, большинство специалистов не имеют специальной

подготовки в данной сфере, и на практике уровень репортирования о НР остаётся низким. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что только 13,24% респондентов с высшим образованием и 14,71% со средним специальным образованием проходили обучение по фармаконадзору. При этом подавляющее большинство участников исследования (84,80% с высшим и 76,47% со средним образованием) считают необходимым увеличение количества обучающих программ по выявлению НР на ЛП и отчётности. Решение этой проблемы требует комплексного подхода, включающего образовательные мероприятия, финансовые стимулы, а также разработку теоретически обоснованных интервенций, ориентированных на сотрудников АО. Обучение должно быть

практикоориентированным и учитывать специфику работы в АО различных типов (государственных, частных, сетевых, индивидуальных). Использование современных технологий обучения, включая дистанционные и онлайн-форматы, позволит охватить больше специалистов и повысить эффективность обучения. Поддержка со стороны руководства АО играет ключевую роль в создании благоприятных условий для обучения персонала, обеспечивая необходимые ресурсы и время для выполнения соответствующих обязанностей. Реализация комплекса образовательных мероприятий может способствовать повышению качества спонтанных сообщений и увеличению их количества, что будет способствовать совершенствованию системы фармаконадзора в Российской Федерации.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Р.И. Ягудина – разработка концепции исследования, обсуждение результатов, критическая оценка материала;  
О.Л. Листова – разработка концепции исследования, обсуждение результатов, критическая оценка материала;  
А.Р. Умерова – анализ литературных источников, сбор и анализ материала; К.А. Копейка – сбор и анализ материала, статистическая обработка результатов, написание и редактирование текста рукописи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 86–90. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90
2. Шукиль Л.В., Фоминых С.Г., Ахмедов В.А., Перепичкина Т.Е. Рациональная организация сбора информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 251–258. DOI: 10.30895/2312-7821-2022-10-3-251-258
3. Романов Б.К., Крашенинников А.Е. Организация системы фармаконадзора в дистрибьюторном звене фармацевтического рынка // Фармация. – 2018. – Т. 67, № 7. – С. 38–42. DOI: 10.29296/25419218-2018-07-07
4. Егизарян Е.А., Косова И.В., Горелов К.В. Необходимость вовлечения потребителей в систему фармаконадзора стран ЕАЭС // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 9. – С. 61–66. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-9-61-66
5. Алексеева А.В., Соболев И.Б., Моисеева К.Е., Полетов С.В. Оценка родителями доступности медицинской помощи, оказываемой детям в амбулаторных условиях // Бюллетень науки и практики. – 2018. – Т. 4, № 10. – С. 47–55. DOI: 10.5281/zenodo.1461847.
6. Свинтицкая А.В., Юровских К.С., Костров В.И. Оценка удовлетворенности жителей Тюменской области качеством и условиями оказания медицинской помощи в первичном звене здравоохранения // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 4(27). – С. 79–81. EDN: FCRHIF
7. Ситникова Т.Н. Оценка удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи на терапевтическом участке // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5, № 2(17). – С. 87–89. EDN: GYLOYS
8. Чупандина Е.Е., Куролап М.С., Терновая Н.А. Исследование роли и места фармацевтического работника в системе регионального фармаконадзора // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2019, № 2. – С. 40–42. DOI: 10.30809/solo.2.2019.16
9. Ибрагимова Г.Я., Гайсаров А.Х. Разработка функциональной модели проведения мероприятий в аптечных организациях для осуществления фармаконадзора // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 4(21). – С. 288–291. EDN: ZTWVLB
10. Клименкова А.А., Геллер Л.Н., Посохина А.А., Скрипок А.А. Роль и место аптечных организаций в системе фармаконадзора // Инновационные технологии в фармации: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Маняка, Иркутск, 13 июня 2017 года / Под общей редакцией Е.Г. Горячкиной. Вып. № 4. – Иркутск: ИГМУ, 2017. – С. 186–190. EDN: ZNWVQR



11. Мищенко М.А., Минеева Н.К., Пономарева А.А., Мищенко Е.С. Нормативно-правовые аспекты функционирования системы фармаконадзора на государственном уровне и в рамках системы менеджмента качества аптек организаций // *Modern Science*. – 2020. – № 2-2. – С. 220–226. EDN: PONYUJ
12. Рыжова О.А. Возможности привлечения специалистов аптек к мониторингу безопасности лекарственных средств // *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2010, № 1(24). – С. 266–267. EDN: UNNHVJ
13. Морозова Т.Е., Хосева Е.Н., Андрущишина Т.Б., Вартанова О.А. Контроль безопасности лекарственных средств в условиях лечебно-профилактических учреждений: проблемы и перспективы развития // *Consilium Medicum*. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 50–53. EDN: TNRGKT
14. Сафиуллин Р.С., Крашенинников А.Е. Роль фармацевтов в совершенствовании системы фармаконадзора в России // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. – 2018. – № 3(21). – С. 58–62. EDN: YAAZCH
15. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор) // *Качественная клиническая практика*. – 2013. – № 3. – С. 40–45. EDN: RWVPGD
16. Fossoo Tagne J., Yakob R.A., Dang T.H., McDonald R., Wickramasinghe N. Reporting, Monitoring, and Handling of Adverse Drug Reactions in Australia: Scoping Review // *JMIR public health and surveillance*. – 2023. – Vol. 9, No. e40080. – P. 1–9. DOI: 10.2196/40080
17. Hughes M.L., Weiss M. Adverse drug reaction reporting by community pharmacists-The barriers and facilitators // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2019. – Vol. 28, No. 12. – P. 1552–1559. DOI: 10.1002/pds.4800
18. Kassa Alemu B., Biru T.T. Health Care Professionals' Knowledge, Attitude, and Practice towards Adverse Drug Reaction Reporting and Associated Factors at Selected Public Hospitals in Northeast Ethiopia: A Cross-Sectional Study // *BioMed Research International*. – 2019. – Vol. 2019, No. 8690546. – P. 1–11. DOI: 10.1155/2019/8690546
19. Khan Z., Karatas Y., Martins M.A.P., Jamshed S., Rahman H. Knowledge, attitude, practice and barriers towards pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting among healthcare professionals in Turkey: a systematic review // *Current Medical Research and Opinion*. – 2022. – Vol. 38, No. 1. – P. 145–154. DOI: 10.1080/03007995.2021.1997287
20. Afifi S., Maharloui N., Peymani P., Namazi S., Gharaei A.G., Jahani P., Lankarani K.B. Adverse drug reactions reporting: pharmacists' knowledge, attitude and practice in Shiraz, Iran // *The International Journal of Risk & Safety in Medicine*. – 2014. – Vol. 26, No. 3. – P. 139–145. DOI: 10.3233/JRS-140620
21. Farcaș A., Buța C., Crișan A., Cazacu I., Leucuța D., Mogoșan C. Knowledge, opinion and attitudes towards adverse drug reactions reporting among pharmacy students in Romania // *Farmacia*. – 2021. – Vol. 69, No. 3. – P. 602–608. DOI: 10.31925/farmacia.2021.3.24
22. Yawson A.A., Abekah-Nkrumah G., Okai G.A., Ofori C.G. Awareness, knowledge, and attitude toward adverse drug reaction (ADR) reporting among healthcare professionals in Ghana // *Therapeutic Advances in Drug Safety*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1–15. DOI: 10.1177/20420986221116468
23. Paudyal V., Al-Hamid A., Bowen M., Hadi M.A., Hasan S.S., Jalal Z., Stewart D. Interventions to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by healthcare professionals and patients: systematic review and meta-analysis // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2020. – Vol. 19, No. 9. – P. 1173–1191. DOI: 10.1080/14740338.2020.1807003
24. Шмарихина Е.С. Применение выборочного метода в социально-экономических исследованиях // *Вестник НГУЭУ*. – 2013, № 4. – С. 144–152. EDN: RSSVRX
25. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях // *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 19. EDN: MRAPST
26. Фомина Е.Е., Жиганов Н.К. Методика обработки результатов анкетирования с использованием методов многомерной и параметрической статистики // *Вестник Удмуртского университета. Серия Философия. Психология. Педагогика*. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 105–110. EDN: YJUWVX

#### АВТОРЫ

**Ягудина Роза Исмаиловна** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-9080-332X. E-mail: yagudina@mail.ru

**Листова Ольга Леонидовна** – кандидат фармацевтических наук, заместитель министра здравоохранения Ставропольского края. E-mail: lol@mz26.ru

**Умерова Аделя Равильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3129-2443. E-mail: klinfarm\_agma@mail.ru

**Копейка Кирилл Андреевич** – ассистент кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-3581-0620. E-mail: kirillkopeika@gmail.com

УДК 547.338: 544.165



## Анализ антиоксидантных свойств производных дибензилиденацетона с использованием квантовохимических параметров молекул

Э.Т. Оганесян, В.М. Руковицина, Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, 357532, Россия, Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: rukovitsina.vika@mail.ru

Получена 11.07.2024

После рецензирования 30.10.2024

Принята к печати 25.12.2024

Изучена антиоксидантная активность 10 синтетических производных дибензилиденацетона (ДБА), молекула которого представляет собой (1E, 4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он. За исключением родоначального соединения, остальные содержат в ароматических фрагментах электронодонные заместители — OH, OCH<sub>3</sub>. Формально молекулу можно рассматривать как систему, содержащую циннамоильный фрагмент, связанный с остатком замещённого стирола.

**Цель.** Изучение антиоксидантных свойств синтезированных производных ДБА и их квантовохимических параметров с целью выявления закономерностей взаимосвязи «структура–активность».

**Материалы и методы.** Для атомов углерода анализируемых соединений определены Малликовские заряды (а.е.), связевые числа (N<sub>μ</sub>), индекс ненасыщенности (IUA), индекс свободной валентности (F<sub>μ</sub>), теоретическая валентность (V<sub>μ</sub>) и электронная плотность. Все расчёты осуществлены на рабочей станции с процессором IntelXeonE5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти с использованием полуэмпирического метода PM7 (программа WinMoras 2016). Для изучаемых соединений по программе WinMoras 7.21. был рассчитан показатель энергии ионизации. Для оценки возможной фармакологической активности использовалась прогностическая программа Way2Drug PASS Online. Антиоксидантную активность анализируемых соединений оценивали *in vitro* (DPPH и ABTS тесты), а также *in vivo* (определение активности супероксиддисмутазы (СОД) и концентрации активных продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) у крыс линии Wistar без патологии).

**Результаты.** Предварительно был осуществлён анализ возможных видов биологической активности синтезированных производных ДБА по программе Way2Drug PASS Online который показал, что для всех структур характерна противоопухолевая активность, что, по-видимому, обусловлено в том числе и антиоксидантными свойствами. Данный вид активности экспериментально определялся по 4 тестам — DPPH и ABTS (*in vitro*) и по влиянию на СОД и ТБК-АП (на животных). Анализ полученных данных позволил установить, что наиболее активными антиоксидантами являются соединения 5, 6 и 8, содержащие фенольные гидроксигруппы. В структуре 8 гидроксигруппа с обеих сторон окружена OCH<sub>3</sub>-радикалами, то есть она является пространственно затруднённой и, следовательно, образуемый им феноксильный радикал наиболее устойчив. Сопоставление значений найденных квантовохимических параметров показывает, что наиболее информативными с точки зрения изучения взаимосвязи «структура–активность» являются Малликовские заряды (а.е.), электронная плотность на атомах углерода, а также индексы IUA и F<sub>μ</sub>.

**Заключение.** Структурные особенности полученных производных 1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она, а также природа образуемых свободных радикалов в использованных биологических тестах однозначно свидетельствуют о том, что анализируемый класс соединений можно считать перспективными антиоксидантами.

**Ключевые слова:** квантовохимические параметры; антиоксиданты; производные 1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она; противоопухолевые свойства

**Список сокращений:** АФК — активные формы кислорода; DPPH — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил; ABTS — диаммониевая соль 2,2'-азино-бис [3-этилбензтиазолин-6-сульфоновой кислоты; СОД — супероксиддисмутазы; ТБК-АП — активные продукты тиобарбитуровой кислоты; ИП — ионизационный потенциал.

**Для цитирования:** Э.Т. Оганесян, В.М. Руковицина, Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова. Анализ антиоксидантных свойств производных дибензилиденацетона с использованием квантовохимических параметров молекул. *Фармация и фармакология*. 2024;12(4):281-294. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-4-281-294

© Э.Т. Оганесян, В.М. Руковицина, Д.И. Поздняков, 2024

**For citation:** E.T. Oganesyanyan, V.M. Rukovitsyna, D.I. Pozdnyakov, S.L. Adziakhmetova. Analysis of antioxidant properties of dibenzylideneacetone derivatives using quantum chemical parameters of the molecule. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(4):281-294. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-4-281-294

# Analysis of antioxidant properties of dibenzylideneacetone derivatives using quantum chemical parameters of the molecule

E.T. Oganessian, V.M. Rukovitsyna, D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,  
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: rukovitsina.vika@mail.ru

Received 11 July 2024

After peer review 30 Oct 2024

Accepted 25 Dec 2024

The antioxidant activity of 10 synthetic dibenzylideneacetone (DBA) derivatives has been studied. Except for the base compound, all other derivatives contain electron-bearing substituents, such as OH and OCH<sub>3</sub>, on aromatic fragments. Formally, DBA can be considered a system containing a cinnamoyl moiety linked to a substituted styrene residue.

**The aim** of the study was to investigate antioxidant properties of the synthesized DBA derivatives and to analyze their quantum chemical parameters revealing the regularities of the «structure–activity» relationship.

**Materials and methods.** For the carbon atoms of the analyzed compounds, Mulliken charges (AUs), bond numbers (Nms), an unsaturation index (IUA), a free valence index (Fr), a theoretical valence (TV) and the electron density were determined. All calculations were performed on a workstation with an Intel Xeon E5-1620 3.5GHz processor and 20GB RAM using a semi-empirical RM7 method and the WinMopac 2016 software. Ionization energies were calculated using the WinMopac 7.21 software for the studied compounds. The Way2Drug PASS Online predictive program was used to evaluate their possible pharmacological activity. The antioxidant activity was evaluated both *in vitro* (using DPPH and ABTS assays) and *in vivo* (by measuring a superoxide dismutase (SOD) activity and the concentration of products reacting with 2-thiobarbituric acid (TBA-AP) in Wistar rats without pathology).

**Results.** A preliminary analysis of the possible types of the biological activity of the synthesized DBA derivatives was performed using the Way2Drug PASS Online program. This analysis showed that all the structures have an antitumor activity, which is apparently due to their antioxidant properties. This type of activity was experimentally confirmed by four tests: by DPPH and ABTS *in vitro* and the effect on SOD and by the TBA-AP in animals. The analysis of the data allowed us to determine that the most active antioxidants are compounds 5, 6, and 8, which contain phenolic hydroxyl groups. In these compounds, the 8-hydroxy group is surrounded by OCH<sub>3</sub> radicals on both sides, making it spatially blocked and, therefore, the phenoxyl radical it forms is the most stable. A comparison of the values of the quantum chemical parameters found shows that the most informative for studying the structure–activity relationship are the Mulliken charges (AUs), electron density on carbon atoms, and also their IUA and Fr.

**Conclusion.** The structural features of the 1,5-diphenylpent-1,4-diene-3-one derivatives and the nature of free radicals formed during biological tests indicate that this class of compounds can be considered promising as antioxidants.

**Keywords:** quantum chemical parameters, antioxidants, 1,5-diphenylpent-1,4-dien-3-one derivatives, antitumor properties.  
**Abbreviations:** ROS — reactive oxygen species, DPPH — 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl; ABTS — diammonium salt of 2,2'-azino-bis[3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid]; SOD — superoxide dismutase; TBA-AP — thiobarbituric acid active products; IP — ionization potential.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время накоплены обширные экспериментальные данные, однозначно указывающие на взаимосвязь между процессами свободно-радикального окисления и нарушением обменных процессов. Данный процесс, как правило, приводит к подавлению механизмов антиоксидантной защиты вследствие накопления в организме свободных радикалов, в том числе активных форм кислорода (АФК). Среди последних наиболее опасным является гидроксильный радикал (НО•), который характеризуется электрофильными свойствами и поэтому, взаимодействуя с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот (процессы гидроксирования и разрыва водородных связей), способствует образованию многочисленных мутаций [1–4].

Данный радикал одновременно взаимодействует с фосфолипидами мембран клеток, вызывая повреждение тканей и различные патологические процессы в организме человека [2, 5–7].

При нарушениях, вызванных гиперпродукцией АФК и других свободных радикалов, особое значение приобретает целенаправленный поиск нетоксичных соединений, обладающих антиоксидантной активностью. С этой точки зрения интересными, на наш взгляд, являются производные 1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она (ДБА), в структуре которых присутствуют два циннамоильных фрагмента — остатка коричной кислоты (Рис. 1).

Ранее на основе квантовохимических параметров нами были проанализированы возможные пути взаимодействия природных полифенолов (производных коричной кислоты,

халконов, флаванонов и флавонов) с гидроксильным радикалом [8, 9]. Была также установлена взаимосвязь между биологической активностью и наличием пространственно затруднённой фенольной гидроксигруппой [10, 11].

**ЦЕЛЬ.** Изучение антиоксидантных свойств синтезированных производных ДБА и их квантовохимических параметров с целью выявления закономерностей взаимосвязи «структура–активность».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

На первом этапе исследования были описаны виртуальные структуры возможных целевых соединений, для которых с помощью программы Way2Drug PASS Online (Way2Drug, Россия)<sup>1</sup> были получены прогностические виды активности. Это позволило отобрать 10 структур, которые далее были получены путём щелочной конденсации ацетона с 2 моль соответствующих ароматических альдегидов. Полученные соединения после пятикратной перекристаллизации и доказательства структуры были исследованы на наличие антиоксидантной активности. Исследование проводили с 01.11.2023 г. по 29.05.2024 г.

### Исследуемые соединения

Объектами исследования были производные ДБА, полученные щелочной конденсацией 1 моль ацетона с 2 моль следующих ароматических альдегидов: бензальдегид, п-гидроксибензальдегид, салициловый альдегид, 4-метоксибензальдегид, 2,3-дигидроксибензальдегид, ванилин, вератровый альдегид, сиреневый альдегид, 3,4,5-триметоксибензальдегид, 2,4,6-триметоксибензальдегид. Полученные соединения содержали одноимённые заместители в арильных фрагментах. Квантовохимические параметры целевых соединений были получены расчётным способом на рабочей станции с процессором IntelXeonE5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти. С помощью программы WinMoras 7.21 (Россия) были рассчитаны энергии ионизации синтезированных структур.

### Оценка DPPH – сквенджерной активности

Способность исследуемых объектов ингибировать образование DPPH радикала в модельной среде оценивалась по методу, описанному В. Ahmadipour и соавт. [12]

Далее 1 мл раствора (20 мг/мл — исходный раствор) анализируемых веществ в этаноле (Вектон, Россия) в различных концентрациях двукратных разведений и 0,5 мл 0,4 мМ раствора

DPPH (Sigma-Aldrich, Германия) в метаноле (Вектон, Россия), инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Далее регистрировали изменение оптической плотности (здесь и далее спектрофотометр ПЭ-5300В, ООО «Экротек», Россия) изучаемых образцов при  $\lambda=518$  нм против чистого метанола (Panreac, Испания). Метанольный раствор DPPH принимали за положительный контроль ( $A_0$ ). Процент ингибирования рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ инг.} = \frac{A_x}{A_0} \times 100\%,$$

где  $A_x$  — оптическая плотность пробы образца экстракта;  $A_0$  — оптическая плотность пробы положительного контроля.

### Оценка ABTS – сквенджерной активности

Для исследования 0,1 мл раствора (20 мг/мл — исходный раствор) анализируемых веществ в этаноле (Вектон, Россия) в различных концентрациях двукратных разведений и 0,19 мл 7 мМ водного раствора ABTS (Sigma-Aldrich, Германия), инкубировали в течении 5 мин при комнатной температуре в темном месте. Далее регистрировали изменение оптической плотности изучаемых образцов при  $\lambda=734$  нм против воды очищенной. Водный раствор ABTS принимали за положительный контроль ( $A_0$ ). Процент ингибирования рассчитывали так же по вышеуказанной формуле [13].

Исследование антиоксидантной активности *in vivo* выполнено на 100 крысах-самцах линии Wistar массой 200–210 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия), прошедших микробиологический контроль и 2-недельный карантин. Животные содержались в стандартных условиях: температура воздуха — 18–22°C, относительная влажность — 60±5% при суточном цикле 12/12 и свободном доступе к корму и воде. Дизайн исследования и условия содержания животных соответствовали общепринятым стандартам экспериментальной этики (Directive 2010/63/EU). Концепция исследования была одобрена Локальным этическим комитетом Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 04 апреля 2024 года).

Анализируемые соединения вводили животным ( $n=10$  для каждого исследуемого вещества) на протяжении 30 дней в дозе 20 мг/кг однократно в стуки в виде суспензии, изготавливаемой *ex tempore*, на водной основе без использования вспомогательных веществ.

Экспериментальные группы: группа 1 —

<sup>1</sup> Way2Drug PASS Online. — [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.Pharmaexpert.ru/passonline/>



животные, получавшие соединение 1; группа 2 — животные, получавшие соединение 2; группа 3 — животные, получавшие соединение 3; группа 4 — животные, получавшие соединение 4; группа 5 — животные, получавшие соединение 5; группа 6 — животные, получавшие соединение 6; группа 7 — животные, получавшие соединение 7; группа 8 — животные, получавшие соединение 8; группа 9 — животные, получавшие соединение 9; группа 10 — животные, получавшие соединение 10.

После чего у крыс под хлоралгидратной анестезией (Panreас, Испания, доза 350 мг/кг внутривенно) производили забор крови из брюшной части аорты. Далее кровь центрифугировали при 3500 rpm в течение 15 мин (центрифуга Armed, Россия) с получением сыворотки, в которой оценивали изменение активности супероксиддисмутазы (СОД) и концентрации активных продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП).

#### Определение активности СОД

Активность СОД оценивали ксантинооксидазным методом [14]. Среда инкубации содержала: ксантин — 0,05 ммоль/л, 2-(4-йодофенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолия хлорид — 0,025 ммоль/л, ЭДТА — 0,94 ммоль/л, ксантинооксидазу — 80 Ед/л, CAPS буфер — 40 ммоль/л. Экстинкцию проб регистрировали при 505 нм. Активность СОД выражали в Ед/л.

#### Определение концентрации ТБК-АП

Содержание ТБК-АП определяли спектрофотометрической детекцией при 532 нм окрашенных продуктов реакции конденсации перекисных продуктов с 2-тиобарбитуровой кислотой. При этом окраска образующегося раствора была пропорциональна концентрации ТБК-АП. Содержание ТБК-АП выражали в нмоль/мл [15].

#### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов производили с применением пакета анализа «Statplus 7.0» (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Данные выражали в виде  $M \pm SD$ . Нормальность распределения оценивали в тесте Шапиро–Уилка. Достоверность отличий между группами определяли ANOVA с пост-процессингом по Ньюмену–Кейлсу (нормально распределенные данные) или в тесте Краскелла–Уоллиса с пост-процессингом Данна (ненормально распределенные данные) [16].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эндогенные АФК участвуют в биохимических процессах, которые контролируются ферментными и неферментными компонентами клеток. При

гиперпродукции АФК в организме нарушаются равновесные процессы, следствием которых являются неконтролируемые патохимические реакции, приводящие к различным повреждениям и гибели клеток. В подобных случаях важное значение приобретают природные и синтетические антиоксиданты [17–19]. К числу наиболее активных природных соединений в отношении АФК относится коричная кислота и ее многочисленные гидроксильные и метоксипроизводные. Гидроксильный радикал, характеризуясь значительными электрофильными свойствами, присоединяется по положению С-8 остатка коричной кислоты, поскольку атом углерода в этом положении имеет наибольший Малликовский заряд и наиболее высокую электронную плотность по сравнению с двумя соседними атомами углерода [20].

Анализируемые в настоящем сообщении производные ДБА по существу содержат два циннамоильных фрагмента (остатка коричной кислоты). Это стало основанием для определения положений в структуре ДБА, которые в наибольшей степени характеризуются электронодонорными свойствами и, отдавая электрон, нейтрализуют АФК.

В таблице 1 приведены структуры анализируемых соединений и их антиоксидантная активность, установленная экспериментально. Здесь же приводятся данные прогнозируемых видов противоопухолевой активности с помощью программы Way2Drug PASS Online, а также вероятность проявления этой активности.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, наиболее высоким уровнем антиоксидантной активности обладают соединения 5, 6 и 8.

В DPPH тесте  $IC_{50}$  соединения 5 был достоверно меньше, чем у соединений 1–4, 7, 9 и 10 на 79,1, 67,2, 75,3, 70,6, 56,1, 24,6 и 22,4% соответственно (все показатели  $p < 0,05$ ). В ABTS тесте  $IC_{50}$  соединения 5 также был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже аналогичного у соединений 1–4, 7, 9 и 10 (табл. 1). В тоже время у крыс, получавших соединение 5, активность СОД была выше, чем у животных, которым вводили соединения 1–4 и 7 на 41,1, 27,8, 44,9, 23,3 и 41,1% ( $p < 0,05$  для всех) соответственно. При этом концентрация ТБК-АП снизилась на 42,3, 37,5, 37,6, 48,3 и 34,8% ( $p < 0,05$  для всех).

$IC_{50}$  соединения 6 в DPPH тесте был ниже такового у соединений 1–4, 7, 9 и 10 на 82,0, 71,8, 78,7, 74,7, 62,2, 34,1 и 33,2% соответственно (все показатели  $p < 0,05$ ). В ABTS тесте  $IC_{50}$  соединения 6 был ниже аналогичных у соединений 1–4, 7, 9 и 10 на 84,2, 71,6, 85,2, 78,1, 63,6, 39,1 и 35,1% соответственно (все показатели  $p < 0,05$ ). Активность СОД у животных, которым вводили соединение 6, была выше, чем у крыс, получавших соединения 1-3 и 7 на 22,1, 38,4, 17,8 и 34,9% ( $p < 0,05$  для всех показателей).



соответственно, тогда как содержание ТБК-АП снизилось на 30,8, 25,0, 25,1 и 21,7% ( $p < 0,05$  для всех показателей) соответственно.

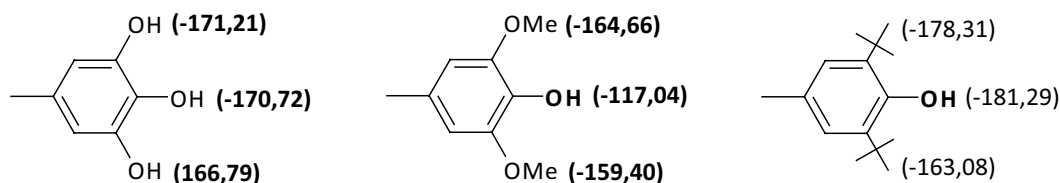
$IC_{50}$  соединения 8 в DPPH и ABTS тестах был достоверно ниже, чем у соединения 1 — на 84,1 и 87,0% ( $p < 0,05$ ); соединения 2 — на 75,1 и 76,5% ( $p < 0,05$ ); соединения 3 — 81,2 и 87,8% ( $p < 0,05$ ); соединения 4 — 77,6 и 81,9% ( $p < 0,05$ ); соединения 7 — 66,6 и 69,9% ( $p < 0,05$ ); соединения 8 — 42,7 и 49,8% ( $p < 0,05$ ); соединения 10 — 41,0 и 46,4% ( $p < 0,05$ ). Также стоит отметить, что активность СОД сыворотки крови у крыс, получавших соединение 8, была выше, чем у животных, которым вводили соединения 1–4 и 7 на 40,6, 27,3, 44,3, 22,8 и 40,6% (все показатели  $p < 0,05$ ), при этом содержание ТБК-АП уменьшилось на 46,2, 41,7, 41,8, 51,7 и 39,1% (все показатели  $p < 0,05$ ) соответственно.

Анализ квантовохимических параметров полученных соединений свидетельствует о том, что наиболее высокой реакционной способностью характеризуется пентадиеновый фрагмент, в

котором два виниленовых остатка разделены карбонильным углеродным атомом, что говорит об отсутствии единой цепи сопряжения.

Свободные фенольные гидроксигруппы способны к гомолитическому разрыву связи Н-О и образованию феноксильных радикалов. Если гидроксигруппа экранирована с обеих сторон, то образующийся радикал стабилизирован и достаточно устойчив [8].

Ранее нами экспериментально было показано, что энергия Гиббса гомолитического разрыва связи Н-О зависит не только от величины индекса ненасыщенности (IUA) и положительного заряда арильного углеродного атома, с которым связана гидроксигруппа, но и от природы двух соседних заместителей. Например, если экранирующие заместители представлены метоксигруппами, то энергия Гиббса разрыва связи Н-О равна -117,04, а в случае алкильных дитрет-бутильных радикалов эта энергия составляет -181,29 [8], что представлено ниже:



### Связевые числа ( $N_{\mu}$ ) и индексы свободной валентности ( $F_{\mu}$ )

Как известно, индекс свободной валентности имеет важное значение при анализе реакционной способности органических соединений. Величину  $F_{\mu}$  обычно находят по разнице  $F_{\mu} = N_{\max} - N_{\mu}$ , где  $N_{\max}$  — теоретический максимум в единицах порядков связи для атома углерода, иначе — максимальная «валентность», которая равна 4,732 и соответствует сумме порядков связи атома углерода в бирадикале триметиленметана [21–23].

Связевое число  $N_{\mu}$  свидетельствует об уровне насыщенности конкретного атома: степень насыщенности этого атома тем выше, чем больше  $N_{\mu}$  и, наоборот, чем меньше величина  $N_{\mu}$ , тем выраженнее тенденция у такого атома к образованию новых связей. В таблице 2 приведены значения связевых чисел для углеродных атомов ароматических ядер (положения С-2–С-3 и С-15–С-18).

Поэтому если те или иные атомы наиболее полно не используют свои свойства формировать связи, то в таком случае следует говорить, что такие атомы имеют определённое количество «свободной валентности». Значение  $F_{\mu}$  свидетельствует о возможности взаимодействия данного атома с реагентами, у которых отсутствует зарядовый дипольный момент.

$F_{\mu}$  применимо только для  $sp$ - и  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода и не

применимо для атомов С, способных к образованию  $\sigma$ -связей. Если, например,  $F_{\mu}$  равен 0,732 (это значение для этиленового атома углерода), то такой атом очень активен в реакции присоединения нейтральных частиц. Атомы, для которых величина  $F_{\mu} > 1$ , легче присоединяют свободные радикалы.

В таблицах 3 и 4 приведены значения  $F_{\mu}$  для атомов 7, 8, 11, 12 пентадиенового фрагмента и арильных –С-2–С-5 и С-15–С-18, соответственно.

Из представленных данных следует, что:

1. Значения  $F_{\mu}$  атомов углерода (С-7, С-8, С-11 и С-12) пентадиенового фрагмента очень близки между собой и находятся в интервале 0,781–0,815.
2. Индексы  $F_{\mu}$  для  $Csp^2$  ароматических ядер (С-2–С-5 и С-15–С-18) разнятся между собой в зависимости от того связан ли с ним заместитель; у соединения 5 на атомах С-4, С-5 (кольцо «А») и С-17, С-18 (кольцо «В»), с которыми связаны две ОН-группы значение  $F_{\mu}$  находится в пределах 0,813–0,830, у остальных атомов — С-2, С-3 и С-15, С-16 оно примерно одинаковое и находится в пределах 0,780–0,790.
3. В соединении 6 фенольный гидроксил связан с С-3 (кольцо «А»)  $F_{\mu} = 0,830$  и С-16  $F_{\mu} = 0,823$  (кольцо «В»); у атомов С-4 и С-17  $F_{\mu} = 0,819$  и 0,820 соответственно.
4. У наиболее активного соединения

гидроксигруппы связаны с С-3 (кольцо «А») и С-16 (кольцо «В») и величина  $F_{\mu}$  на этих атомах соответственно 0,807 и 0,838.

5. Характерно, что у соединений 4, 6, 7, 8 арильные атомы углерода, с которыми связаны  $OCH_3$  группы (атомы С-3 и С-16; С-4 и С-17; С-3, С-4 и С-16, С-17; С-2, С-4 и С-15, С-17 соответственно) имеют положительные Малликеновские заряды в пределах  $+0,1024$ – $+0,1600$ . Наиболее высокий положительный заряд отмечается у карбонильного углеродного атома (С-9), и он равен  $0,4600 \pm 0,0045$  (соединения 5, 6, 8 и 9) и достигает до  $+0,4725$ – $+0,0025$  (соединения 1–4, 7).

### Электронная плотность и электронные эффекты заместителей

Распределение электронной плотности в анализируемых молекулах зависит от электронных эффектов заместителей, находящихся в сопряжении с пентадиеноновым фрагментом ароматических ядер. Наблюдаемая при этом неравномерность распределения электронной плотности указывает на наличие реакционных центров в молекуле, благодаря которым предопределяется направление «атаки» участка молекулы тем или иным агентом. Если последний имеет природу радикала (наличие неспаренного электрона), то, обладая высокой реакционной способностью, он (агент) мало чувствителен к распределению электронной плотности.

При анализе данного параметра для производных ДБА рассматривались пентадиеноновый фрагмент и сопряженные с ним арильные остатки А и В, с учётом «+» мезомерного влияния электронодонорных заместителей. В таблицах 3 и 4 приведены значения электронной плотности на атомах углерода пентадиенонового фрагмента (С-7, С-8 и С-11, С-12), а также ароматических фрагментах «А» (С-2–С-5) и «В» (С-15–С-18).

У незамещённой родоначальной структуры электронная плотность распределена следующим образом: С-7 — 4,080, С-8 — 4,279, С-11 — 4,31, С-12 — 4,039. На атомах углерода ароматических фрагментов «А» и «В» величина электронной плотности практически одинаковая попарно С-2 и С-15 — 4,154; С-3 и С-16 — 4,134; С-4 и С-17 — 4,156; С-5 и С-18 — 4,142. Здесь различия проявляются только по третьему знаку после запятой.

Введение гидроксигрупп в положения С-3 и С-16 (это пара — положения по отношению к С-7 и С-12 соответственно) способствует повышению электронной плотности на атомах С-8 и С-11 пентадиенонового фрагмента (соединение 2). Аналогичная картина наблюдается, когда ОН-группы находятся в положениях 5 и 18 (соединение 3). Если

вместо ОН находится  $OCH_3$  группа в положениях С-3 и С-16 (пара — положения к С-7 и С-12), то значения электронной плотности на атомах С-8 и С-12 практически остаются неизменными.

Постоянные заместителей  $\bar{\sigma}$ -константы Тафта представлены в таблице 5 [24].

В соединении 5 дигидроксигруппы находятся в положениях С-4 и С-5 (ядро «А»), а также у С-17 и С-18 (ядро «В»). У С-5 и С-18 ОН-группы по отношению к пентадиеноновым С-7 и С-12 занимают орто-положения и  $\bar{\sigma}$ -константа равна 0,370, а ОН-группы у С-4 и С-17 располагаются в мета-положениях по отношению к С-7 и С-12 пентадиенонового фрагмента и их  $\bar{\sigma} = +0,127$ . Таким образом, суммарный вклад фенольных гидроксигрупп (по 2 в каждом ядре) составляет:

$$\sum \bar{\sigma} = 2 \times (-0,370) + 2 \times (+0,127) = -0,486$$

У соединения 6 в пара-положениях к С-7 и С-12 располагаются ОН-группы у С-3 и С-16, но в мета-положениях по отношению к С-7 и С-12 находятся метоксигруппы, поэтому здесь суммарный вклад двух мета- $OCH_3$  и двух пара-ОН равен:

$$\sum \bar{\sigma} = 2 \times (-0,370) + 2 \times (+0,115) = -0,510$$

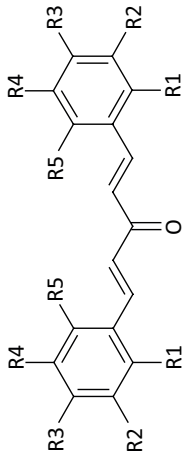
Самое активное в антиоксидантном отношении соединение 8 содержит две экранированные гидроксигруппы в положениях С-3 (ядро «А») и С-16 (ядро «В»). К данным ОН-группам в орто-положениях находятся по две метоксигруппы у атомов С-2, С-4 (ядро «А») и С-15, С-17 (ядро «В»). Эти заместители расположены в мета-положениях по отношению к атомам С-7 и С-12 пентадиенонового фрагмента. Суммарный вклад двух экранированных ОН-групп у С-3 и С-16 и четырех метоксигрупп в положениях 2,4 (ядро «А») и 15,17 (ядро «В») составляет:

$$\sum \bar{\sigma} = 2 \times (-0,370) + 4 \times (+0,115) = -0,280$$

### Ионизационный потенциал

В анализируемых производных ДБА пентадиеноновый фрагмент содержит электронизбыточные центры при атомах С-7, С-8, С-11 и С-12, которые в окислительно-восстановительных реакциях могут стать донорами электронов. Энергия, которая затрачивается для отрыва одного электрона от молекулы, называется первым ионизационным потенциалом (ИП). Чем ниже ИП, тем молекула легче отдаёт электрон, превращаясь в положительно заряженный ион, т.е. происходит переход в возбужденное состояние. В таблице 3 приведены ионизационные потенциалы для всех 10 синтезированных производных ДБА, откуда следует что наиболее активные в антиоксидантном отношении соединения (5, 6 и 8) характеризуются величиной ИП, равной 8987, 8714 и 8639 соответственно.

Таблица 1 – Структуры синтезированных производных (5Е, 8Е) 7,12 (бисфенил) пента-7,11-диен-3-он\* и их биологическая активность

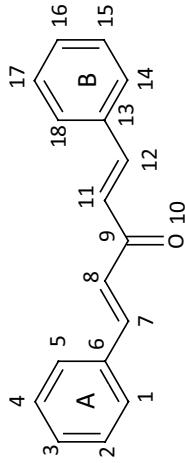


Соединения, № п/п	Значения R	Антиоксидантная активность					Вероятность проявления противоопухолевой активности по Way2Drug PASS Online, %				
		<i>in vitro</i> ДРРН, IC <sub>50</sub> ммоль/мл	<i>in vitro</i> ABTS, IC <sub>50</sub> ммоль/мл	<i>in vivo</i> СОД, ЕД/л	<i>in vivo</i> ТБК-АП, нмоль/мл	рак груди	рак легкого	рак шейки матки	ловушки свободных радикалов		
1	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =R <sub>5</sub> =H	76,1±0,29*#Δ	79,8±0,21*#Δ	262,7±10,9*#Δ	2,6±0,5*#Δ	70,3	71,6	–	–		
2	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =R <sub>5</sub> =H R <sub>3</sub> =OH	48,5±1,2*#Δ	44,3±0,31*#Δ	290±9,2*#Δ	2,4±0,2*#Δ	67,3	55,7	–	55,2		
3	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H R <sub>5</sub> =OH	64,3±0,9*#Δ	85,1±0,5*#Δ	255,9±26,4*#Δ	2,4±0,4*#Δ	63,9	–	–	54,0		
4	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =R <sub>5</sub> =H R <sub>3</sub> =OCH <sub>3</sub>	54,1±0,3*#Δ	57,6±0,6*#Δ	300,7±8,4*	2,9±0,9*	68,1	65,2	–	50,1		
5	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H R <sub>4</sub> =R <sub>5</sub> =OH	15,9±0,4	16,7±0,8	370,7±9,4	1,5±0,2	66,1	54,7	53,9	58,2		
6	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H R <sub>3</sub> =OH; R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub>	13,7±0,1	12,6±0,5	354,2±7,2	1,8±0,1	66,9	56,6	53,6	68,4		
7	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>5</sub> =H R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub>	36,2±0,7*#Δ	34,6±0,9*#Δ	262,7±10,9*#Δ	2,3±0,2*#Δ	69,8	64,5	59,9	54,9		
8	R <sub>1</sub> =R <sub>5</sub> =H R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub> ; R <sub>3</sub> =OH	12,1±0,2	10,4±0,6	369,3±14,5	1,4±0,1	67,6	65,0	55,9	66,9		
9	R <sub>1</sub> =R <sub>5</sub> =H R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub>	21,1±0,64*#Δ	20,7±0,27*#Δ	326,9±12,5	1,7±0,1	79,1	79,1	70,1	55,5		
10	R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>5</sub> =OCH <sub>3</sub>	20,5±0,5*#Δ	19,4±0,42*#Δ	354,7±11,7	1,5±0,1	69,9	57,6	–	–		

Примечание. ДРРН — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил; ABTS — диамоновая соль 2,2'-азино-бис [3-этилбензотриазолин-6-сульфоновой кислоты; СОД — супероксиддисмутаза, ТБК-АП — активные продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой; \* достоверно относительно соединения 5 (тест Ньюмена-Кейлса, *p* <0,05); # достоверно относительно соединения 6 (тест Ньюмена-Кейлса, *p* <0,05); Δ достоверно относительно соединения 8 (тест Ньюмена-Кейлса, *p* <0,05). При формировании структур молекул для компьютерных расчетов программа сама пронумеровала положения атомов. Все соединения были получены путем щелочной конденсации ацетона с 2 моль замещенных бензальдегидов, в связи с чем значения R в ароматических ядрах одинаковые.



Таблица 4 – Значения индексов ненасыщенности (IUA), электронной плотности и индексов свободной валентности (F<sub>μ</sub>) атомов углерода ароматических ядер А и В



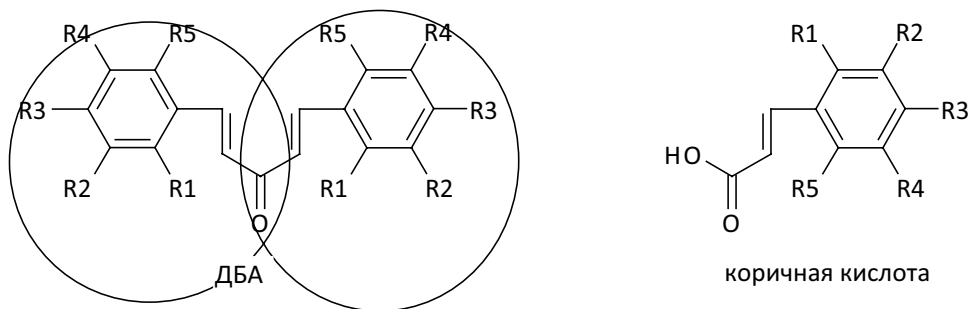
Соединения, № п/п	Ядро А										Ядро В														
	IUA	электронная плотность					F <sub>μ</sub>	IUA					электронная плотность					F <sub>μ</sub>							
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-2	C-3	C-4	C-5	C-2	C-3	C-4	C-5	C-15	C-16	C-17	C-18	C-15	C-16	C-17	C-18	C-15	C-16	C-17	C-18	
1	0,014	0,015	0,015	0,019	0,019	4,154	4,134	4,156	4,142	0,77	0,771	0,771	0,775	0,014	0,016	0,014	0,023	4,155	4,130	4,159	4,128	0,77	0,772	0,77	0,78
2	0,022	0,027	0,027	0,025	0,025	4,256	3,692	4,322	4,059	0,797	0,85	0,807	0,787	0,023	0,027	0,025	0,027	4,256	3,688	4,326	4,045	0,798	0,851	0,807	0,792
3	0,022	0,025	0,02	0,03	0,03	4,231	4,060	4,258	3,696	0,785	0,789	0,794	0,853	0,023	0,027	0,019	0,03	4,238	4,055	4,258	3,686	0,787	0,791	0,794	0,854
4	0,023	0,03	0,031	0,023	0,023	4,263	3,732	4,313	4,064	0,798	0,836	0,811	0,785	0,024	0,031	0,029	0,028	4,262	3,728	4,317	4,049	0,799	0,838	0,81	0,792
5	0,022	0,019	0,021	0,029	0,029	4,148	4,183	3,804	3,856	0,78	0,785	0,814	0,831	0,021	0,029	0,021	0,028	4,155	4,179	3,803	3,842	0,779	0,794	0,813	0,827
6	0,028	0,034	0,035	0,031	0,031	4,201	3,794	3,897	4,228	0,796	0,83	0,819	0,796	0,028	0,026	0,036	0,039	4,205	3,785	3,905	4,209	0,797	0,823	0,82	0,802
7	0,031	0,032	0,04	0,036	0,036	4,217	3,821	3,893	4,227	0,80	0,815	0,822	0,799	0,031	0,034	0,04	0,041	4,217	3,817	3,899	4,208	0,8	0,818	0,823	0,803
8	0,027	0,032	0,031	0,026	0,026	3,801	3,919	3,841	4,299	0,807	0,821	0,816	0,809	0,044	0,039	0,036	0,032	3,786	3,946	3,832	4,291	0,828	0,838	0,823	0,814
9	0,037	0,037	0,042	0,028	0,028	3,751	4,050	3,763	4,358	0,833	0,839	0,839	0,830	0,036	0,041	0,044	0,033	3,753	4,043	3,768	4,342	0,831	0,84	0,84	0,83
10	0,024	0,049	0,024	0,045	0,045	4,471	3,626	4,511	3,639	0,886	0,883	0,899	0,875	0,025	0,049	0,032	0,049	4,470	3,624	4,512	3,635	0,887	0,884	0,908	0,877



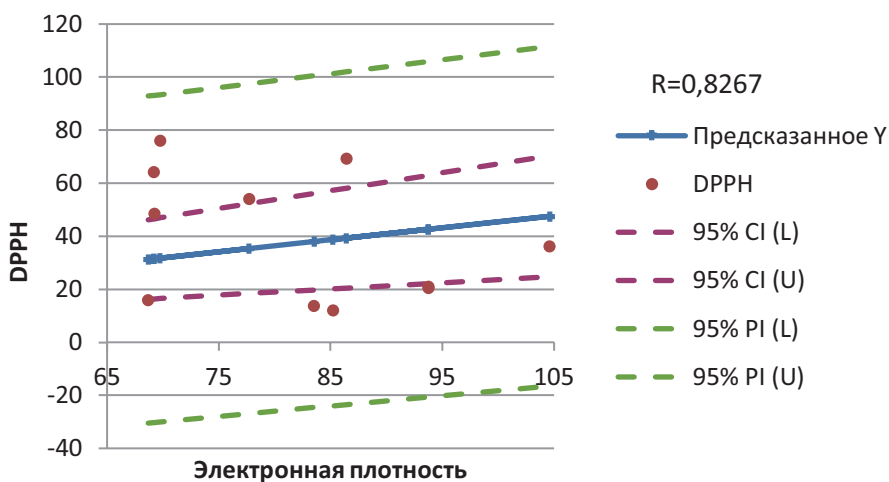
Таблица 5 – Постоянные заместителей для замещенных фенилов

Соединения		Значения $\bar{\sigma}$ -констант Тафта*						$\sum_{\bar{\sigma}}$ расчит.
№ п/п	Структура	ОН-П -0,370	ОН-О -0,370	ОН-М +0,127	ОСН <sub>3</sub> -П -0,268	ОСН <sub>3</sub> -О -0,268	ОСН <sub>3</sub> -М +0,115	
1		-	-	-	-	-	-	-
2		C-3,16	-	-	-	-	-	-0,740
3		-	C-5,18	-	-	-	-	-0,746
4		-	-	-	C-3,16	-	-	-0,536
5		-	-	C-4,17	-	-	-	-0,486
6		C-3,16	-	-	-	-	C-4,17	-0,510
7		-	-	-	C-3,16	-	C-4,17	-0,306
8		C-3,16	-	-	-	-	C-2,15 C-4,17	-0,280
9		-	-	-	C-3,16	-	-	-0,076
10		-	-	-	C-3,16	C-1,14 C-5,18	-	-1,608

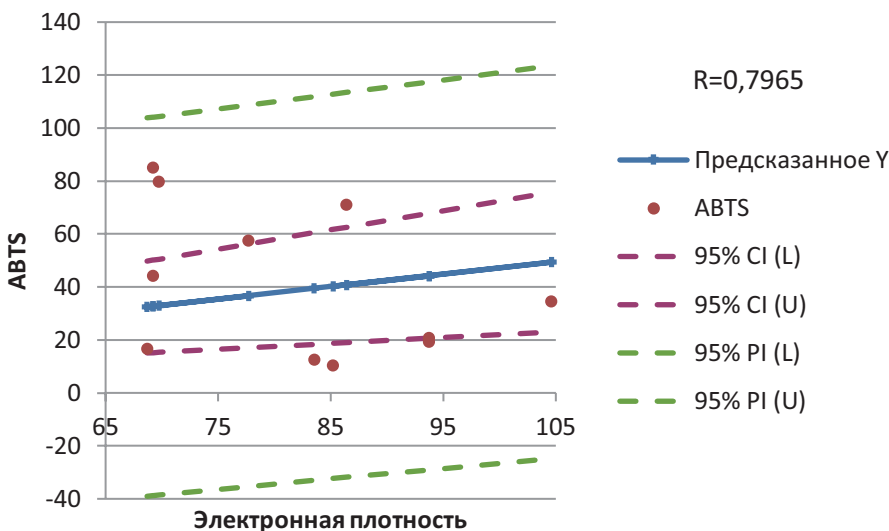
Примечание: Термин «постоянные» и значения  $\bar{\sigma}$ -констант Тафта приведены в соответствии с [24] они учитывают полярное сопряжение с электронодонорным реакционным центром.



**Рисунок 1 – Структурные фрагменты дибензилиденацетона и коричной кислоты**  
 Примечание: ДБА – дибензилиденацетон.



**Рисунок 2 – Корреляционная зависимость между DPPH и электронной плотностью**



**Рисунок 3 – Корреляционная зависимость между ABTS и электронной плотностью**

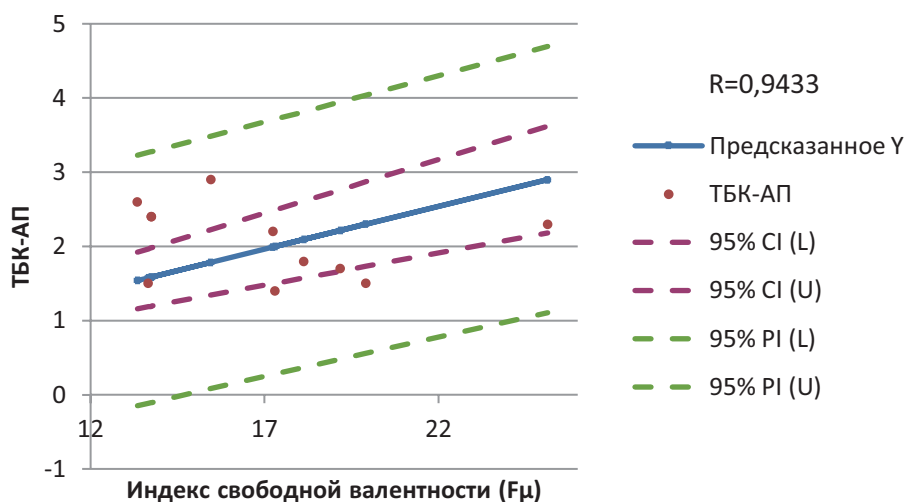


Рисунок 4 – Корреляционная зависимость между ТБК-АП и индексом свободной валентности

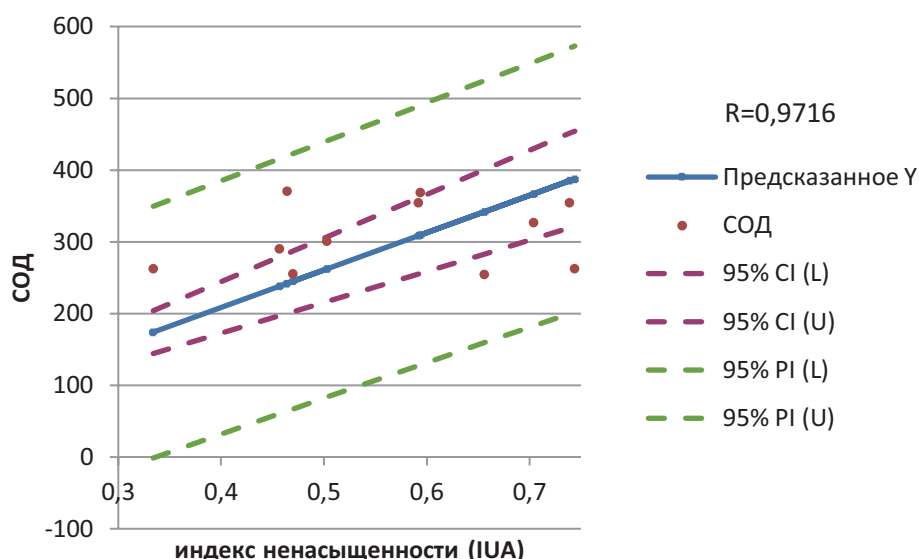


Рисунок 5 – Корреляционная зависимость между СОД и индексом ненасыщенности

При интерпретации биологической активности органических молекул следует рассматривать проблему с учётом структурных особенностей молекул, а также всех физико-химических параметров, чтобы результаты и выводы были достоверными. Если об антиоксидантной активности изучаемых нами соединений судить только по величине ИП, то неминуемо возникнет ошибка: у соединений 4, 7, 9 и 10 значения ИП значительно ниже, чем у наиболее активных соединений 5, 6, 8. Для того, чтобы избежать подобной ошибки следует учитывать все структурные особенности молекул в сочетании с другими параметрами. Например, у соединений 4, 7, 9 и 10 в ароматических фрагментах «А» и «В» отсутствуют гидроксигруппы, а имеющиеся метоксигруппы не способны к образованию феноксильных радикалов. Соединения 5, 6 и 8, наоборот, содержат свободные гидроксигруппы и поэтому их антиоксидантная активность выше.

#### Корреляционные зависимости

С целью выявления взаимосвязи между конкретным видом активности и объективными параметрами анализируемых молекул нами определены функциональные зависимости между уровнем антиоксидантного действия и электронной плотностью, индексом ненасыщенности, индексом свободной валентности. Полученные данные из соответствующих корреляционных уравнений свидетельствуют о степени достоверности наших экспериментальных данных. На рисунках 2–5 представлены графики функциональной зависимости между перечисленными квантовохимическими параметрами и активностью в соответствующих тестах.

Следует отметить, что соединения 4, 7, 9, 10, у которых фенольные гидроксигруппы метилированы, свою антиоксидантную активность проявляют, на наш взгляд, только за счёт 1,4-диенового фрагмента

и поэтому их активность существенно ниже, что согласуется с ранее полученными данными для производных хромона [25].

### Ограничения исследования

При наличии доступных отечественных альдегидов, содержащих, например, трет-бутильные радикалы и между ними гидроксигруппу можно получить достоверно активные антиоксиданты, активность которых будет сравнима с токоферолами.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая статья посвящена анализу квантовохимических параметров производных (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она во взаимосвязи с их антиоксидантной активностью. Установлено, что наиболее информативными и достоверными являются индекс ненасыщенности (IUA), электронная плотность и индекс свободной валентности (F<sub>μ</sub>). В эксперименте с использованием таких тестов как DPPH, ABTS, СОД и ТБК-АП установлено, что наиболее активными соединениями являются те производные, которые содержат свободные гидроксигруппы. Наибольшей активностью среди них характеризуется то производное, которое

содержит пространственно затрудненный фенольный гидроксил, благодаря которому формируется устойчивый феноксильный радикал. Изучение корреляционных зависимостей между биологической активностью и квантовохимическими параметрами свидетельствует о том, что значения электронной плотности, индексов свободной валентности и индексов ненасыщенности дают наиболее достоверные результаты.

Показана взаимосвязь между распределением электронной плотности на атомах углерода пентадиенонового фрагмента и ионизационным потенциалом. Корреляционный анализ функциональной зависимости между антиоксидантной активностью и IUA, F<sub>μ</sub> и электронной плотностью показал высокую достоверность данных исследования, о чем свидетельствуют коэффициенты корреляции. Авторы статьи считают, что на основе базовой структуры (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она подбором соответствующих заместителей в ароматических фрагментах можно существенно повысить антиоксидантную активность и создать перспективные с точки зрения фармакологии лечебно-профилактические средства.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

- Д.И. Поздняков – разработка концепции исследования, проведение эксперимента, подготовка рукописи;  
В.М. Руковицина, С.Л. Аджирахметова – проведение эксперимента, статистический анализ данных;  
Э.Т. Оганесян – разработка концепции исследования, подготовка рукописи.  
Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. de Almeida A.J.P.O., de Oliveira J.C.P.L., da Silva Pontes L.V., de Souza Júnior J.F., Gonçalves T.A.F., Dantas S.H., de Almeida Feitosa M.S., Silva A.O., de Medeiros I.A. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways // *Oxid Med Cell Longev.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 1225578. DOI: 10.1155/2022/1225578
2. Liu T., Sun L., Zhang Y., Wang Y., Zheng J. Imbalanced GSH/ROS and sequential cell death // *J Biochem Mol Toxicol.* – 2022. – Vol. 36, No. 1. – P. e22942. DOI: 10.1002/jbt.22942
3. Lin Y., Qiao J., Sun Y., Dong H. The profound review of Fenton process: What's the next step? // *J Environ Sci (China).* – 2025. – Vol. 147. – P. 114–130. DOI: 10.1016/j.jes.2023.10.005
4. Goodhead D.T., Weinfeld M. Clustered DNA Damage and its Complexity: Tracking the History // *Radiat Res.* – 2024. – Vol. 202, No. 2. – P. 385–407. DOI: 10.1667/RADE-24-00017.1
5. Endale H.T., Tesfaye W., Mengstie T.A. ROS induced lipid peroxidation and their role in ferroptosis // *Front Cell Dev Biol.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1226044. DOI: 10.3389/fcell.2023.1226044
6. Zaric B.L., Macvanin M.T., Isenovic E.R. Free radicals: Relationship to Human Diseases and Potential Therapeutic applications // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2023. – Vol. 154. – P. 106346. DOI: 10.1016/j.biocel.2022.106346
7. Zhao Z. Hydroxyl radical generations form the physiologically relevant Fenton-like reactions // *Free Radic Biol Med.* – 2023. – Vol. 208. – P. 510–515. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.09.013
8. Оганесян Э.Т., Шатохин С.С., Глушко А.А. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО•) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. I. Производные коричной кислоты, халкона и флаванона // *Фармация и*

- фармакология. – 2019 – Т. 7, № 1. – С. 53–66. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66
9. Оганесян Э.Т., Шатохин С.С. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО•) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. II. Производные 2',4'-дигидроксиалкона, а также флаванона и флавонола, содержащие гидроксигруппу в положении 7 // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 112–123. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-112-123
  10. Оганесян Э.Т., Шатохин С.С. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО•) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. III. Халконы, флаваноны и флавоны с флороглюциновым типом кольца «А» // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 6. – С. 446–455. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-446-455
  11. Оганесян Э.Т., Шатохин С.С. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО•) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. IV. Взаимосвязь структура-активность между индексами ненасыщенности и производными флавонола с флороглюциновым кольцом «А» // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 161–169. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-161-169
  12. Ahmadipour B., Kalantar M., Abaszadeh S., Hassanpour H. Antioxidant and antihyperlipidemic effects of hawthorn extract (*Crataegus oxyacantha*) in broiler chickens // Vet Med Sci. – 2024. – Vol. 10, No. 3. – P. e1414. DOI: 10.1002/vms3.1414
  13. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A., Terekhov R.P. ABTS/PP Decolorization Assay of Antioxidant Capacity Reaction Pathways // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, No. 3. – P. 1131. DOI: 10.3390/ijms21031131
  14. Zhou X., Tang X., Li T., Li D., Gong Z., Zhang X., Li Y., Zhu J., Wang Y., Zhang B. Inhibition of VDAC1 Rescues Aβ1-42-Induced Mitochondrial Dysfunction and Ferroptosis via Activation of AMPK and Wnt/β-Catenin Pathways // Mediators Inflamm. – 2023. – P. 6739691. DOI: 10.1155/2023/6739691
  15. Aguilar Diaz De Leon J., Borges C.R. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay // J Vis Exp. – 2020. – No. 159. – P. 10.3791/61122. DOI: 10.3791/61122
  16. Panos G.D., Boeckler F.M. Statistical Analysis in Clinical and Experimental Medical Research: Simplified Guidance for Authors and Reviewers // Drug Des Devel Ther. – 2023. – Vol. 17. – P. 1959–1961. DOI: 10.2147/DDDT.S427470
  17. Neha K., Haider M.R., Pathak A., Yar M.S. Medicinal prospects of antioxidants: A review. Eur J Med Chem. – 2019. – Vol. 178. – P. 687–704. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010
  18. Terao J. Revisiting carotenoids as dietary antioxidants for human health and disease prevention // Food Funct. – 2023. – Vol. 14, No. 17. – P. 7799–7824. DOI: 10.1039/d3fo02330c
  19. Noguchi N., Niki E. Vitamin E nomenclature. Is RRR-α-tocopherol the only vitamin E? // Free Radic Biol Med. – 2024. – Vol. 221. – P. 257–260. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.05.027
  20. Агаджанян В.С., Оганесян Э.Т. Применение квантово-химических методов анализа для интерпретации антирадикальной активности в ряду гидроксипроизводных коричной кислоты // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 11. – С. 12–17. EDN: TMQUUR
  21. Pople J.A., Gordon M. Molecular orbital theory of the electronic structure of organic compounds. I. Substituent effects and dipole moments // J. Am Chem Soc. – 1967. – Vol. 89, No. 17. – P. 4253–4261. DOI: 10.1021/ja00993a001
  22. Jee D.W., Myung J., Little R.D., Han S., Lee H.Y. Alkylidene Carbene from Silyl Vinyl Iodide Provides Mechanistic Insights on Trimethylenemethane Diyl-Mediated Tandem Cyclizations // Org Lett. – 2022. – Vol. 24, No. 24. – P. 4399–4403. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01622
  23. Kuhn H. Chemical bonding and states of molecular electrons // Experientia. – 1953. – Vol. 9, No. 2. – P. 41–61. DOI: 10.1007/BF02155127
  24. Reynolds W.F., Mezey P.G., Hehre W.J., Topsom R.D., Taft R.W. The relationship between substituent effects on energy and on charge from ab initio molecular orbital theory // J Am Chem Soc. – 1977. – Vol. 99. – P. 5821–5822. DOI: 10.1002/Chin.197747063
  25. Оганесян Э.Т., Руковицина В.М., Абаев В.Т., Поздняков Д.И. Исследование закономерностей взаимосвязи структура-активность в ряду производных хромона, содержащих заместители в положении с-3 // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. – Т. 18, № 2(104). – С. 44–47. EDN: DIKVZL

#### АВТОРЫ

**Оганесян Эдуард Тоникович** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382. E-mail: edwardov@mail.ru

**Руковицина Виктория Михайловна** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4104-9217. E-mail: rukovitsina.vika@mail.ru

**Поздняков Дмитрий Игоревич** – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5595-8182. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

**Аджирахметова Симилла Леонтьевна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9685-1384. E-mail: similla503@mail.ru



УДК 547.599.3



## Оценка психотропной активности новых структурных аналогов бромантана — *N*-(камфан-2-ил)анилинов — в тестах *in vivo*

А.А. Вернигора<sup>1</sup>, Л.Л. Брунилина<sup>1</sup>, А.В. Кажберов<sup>1</sup>, Н.С. Болохов<sup>2</sup>, А.А. Похлебин<sup>2</sup>, А.А. Соколова<sup>2</sup>, В.Э. Пустынников<sup>2</sup>, И.Н. Тюренок<sup>2</sup>, И.А. Новаков<sup>1</sup>, В.И. Краснов<sup>3</sup>, Д.Н. Половяненко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет», Россия, 400005, г. Волгоград, пр. имени Ленина, д. 28

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук, Россия, 630090, г. Новосибирск, пр-кт им. Академика Лаврентьева, д. 9

E-mail: nikita.bolokhov@volgmed.ru

Получена 21.10.2024

После рецензирования 29.11.2024

Принята к печати 15.12.2024

**Цель.** Синтез новых структурных аналогов бромантана — *N*-(камфан-2-ил)анилинов и изучение их психотропных свойств.

**Материалы и методы.** Синтезированные соединения идентифицировали с применением ЯМР-спектроскопии. Чистота соединений подтверждалась ГЖХ-МС анализом. Психотропные свойства *N*-(камфан-2-ил)анилинов изучены в экспериментах на крысах линии Wistar в возрасте 18–20 нед., мышах (12 нед.), полученных из питомника «Столбовая» с использованием тестов: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Тест Распознавание нового объекта», «Питьевой конфликтный тест Фогеля», «Подвешивание мышей за хвост», «Удержание на канатике», «Тест экстраполяционного избавления».

**Результаты.** Был получен ряд новых ароматических аминов камфоры — структурных аналогов бромантана, и в ходе биологических исследований *in vivo* оценено их психотропное действие. По итогам исследований удалось выделить соединение-лидер, а именно (1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (4е), которое оказывало выраженное анксиолитическое действие. Вещество 4е в тестах «Распознавание нового объекта» и в «Тесте экстраполяционного избавления» проявило когнитивные свойства, что было установлено по показателям времени изучения нового объекта и по времени подныривания.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о перспективности поиска веществ с психотропным действием в ряду ароматических аминов камфоры. Отдельно стоит выделить вещество 4е, которое заслуживает углублённого изучения спектра и механизма его психотропного действия.

**Ключевые слова:** бромантан; ариламины монотерпеноидных кетонов; камфора; анксиолитическое действие; антидепрессивное действие; когнитивное действие

**Список сокращений:** ЯМР — ядерный магнитный резонанс; ГЖХ-МС — газовая хромато-масс-спектрометрия; ТСХ — тонкослойная хроматография; ОП — тест «Открытое поле»; ПКЛ — тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»; РНО — тест «Распознавание нового объекта»; ТЭИ — тест экстраполяционного избавления; ПМХ — тест «Подвешивание мышей за хвост».

**Для цитирования:** А.А. Вернигора, Л.Л. Брунилина, А.В. Кажберов, Н.С. Болохов, А.А. Похлебин, А.А. Соколова, В.Э. Пустынников, И.Н. Тюренок, И.А. Новаков, В.И. Краснов, Д.Н. Половяненко. Оценка психотропной активности новых структурных аналогов бромантана — *N*-(камфан-2-ил)анилинов — в тестах *in vivo*. *Фармация и фармакология*. 2024;12(4):295-308. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-4-295-308

© А.А. Вернигора, Л.Л. Брунилина, А.В. Кажберов, Н.С. Болохов, А.А. Похлебин, А.А. Соколова, В.Э. Пустынников, И.Н. Тюренок, И.А. Новаков, В.И. Краснов, Д.Н. Половяненко, 2024

**For citation:** A.A. Vernigora, L.L. Brunilina, A.V. Kazhberov, N.S. Bolokhov, A.A. Pokhlebin, A.A. Sokolova, V.E. Pustynnikov, I.N. Tyurenkov, I.A. Novakov, V.I. Krasnov, D.N. Polovyanenko. Psychotropic activity evaluation of bromantane — *N*-(camphan-2-yl)anilines new structural analogues in *in vivo* tests. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(4):295-308. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-4-295-308

# Psychotropic activity evaluation of bromantane — N-(camphan-2-yl)anilines new structural analogues in *in vivo* tests

A.A. Vernigora<sup>1</sup>, L.L. Brunilina<sup>1</sup>, A.V. Kazhberov<sup>1</sup>, N.S. Bolokhov<sup>2</sup>, A.A. Pokhlebin<sup>2</sup>, A.A. Sokolova<sup>2</sup>,  
V.E. Pustynnikov<sup>2</sup>, I.N. Tyurenkov<sup>2</sup>, I.A. Novakov<sup>1</sup>, V.I. Krasnov<sup>3</sup>, D.N. Polovyanenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Technical University,  
28, Lenin Ave., Volgograd, Russia, 400005

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University,  
1, Pashykh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

<sup>3</sup> Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry,  
9, Academician Lavrentiev Ave., Novosibirsk, Russia, 630090

E-mail: nikita.bolokhov@volgmed.ru

Received 21 Oct 2024

After peer review 29 Nov 2024

Accepted 15 Dec 2024

**The aim** of the work was the synthesis of bromantane - N-(camphan-2-yl)anilines new structural analogues and the study of their psychotropic properties.

**Materials and methods.** The synthesized compounds were identified using the NMR spectroscopy. The purity of the compounds was confirmed by a GC-MS analysis. Psychotropic properties of N-(camphan-2-yl)anilines were studied in the experiments on the Wistar rats aged 18-20 weeks, the mice (12 weeks old) obtained from the "Stolbovaya" nursery using the following tests: the "Open Field", the "Elevated Plus Maze", the "Novel Object Recognition", the "Vogel Conflict", the "Tail Suspension", the "Tightrope suspension", the "Extrapolation" test.

**Results.** A series of new camphor aromatic amines, structural analogues of bromantane, were obtained and their psychotropic effects were evaluated by *in vivo* biological studies. Based on the results, it was possible to identify a leader compound, i.e. (1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-trimethyl-N-(4-ethylphenyl)bicyclo[2.2.1.1]heptan-2-amine (4e), which had a pronounced anxiolytic effect. Substance 4f showed cognitive properties in the "Novel Object Recognition" and the "Extrapolation" tests. The fact was established by the indices of the time of learning a novel object and the time of diving.

**Conclusion.** The obtained data testify to the prospect of searching for substances with a psychotropic action in the range of aromatic camphor amines. Substance 4f, which deserves an in-depth study of the spectrum and mechanism of its psychotropic action, should be singled out separately.

**Keywords:** bromantane; arylamines of monoterpenoid ketones; camphor; anxiolytic action; antidepressant action; cognitive action

**Abbreviations:** NMR — nuclear magnetic resonance; GC-MS — gas chromatography-mass spectrometry; TLC — thin layer chromatography; OF — the "Open field" test; EPM — the "Elevated plus maze" test; NOR — the "Novel Object Recognition" test; EP — the "Extrapolation" test; TS — the "Tail suspension" test; TRS — "Tightrope suspension" test.

## ВВЕДЕНИЕ

Высокий темп современной жизни, психоэмоциональные нагрузки, последствия перенесённых вирусных и соматических заболеваний являются причиной роста тревожных и депрессивных состояний, снижения качества жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)<sup>1</sup> около половины населения в своей жизни в определённые промежутки времени испытывают чувства беспокойства и тревоги. Около 970 млн. человек во всём мире страдают от психических расстройств<sup>2</sup>. Тревожные и депрессивные патологии являются наиболее часто встречающимся видом психических нарушений. По подсчётам в мире тревогой страдают более 300 млн. человек. С

тревогой и депрессиями часто сопряжены сердечно-сосудистые, метаболические, респираторные и многие другие заболевания [1].

Поэтому поиск веществ, направленных на коррекцию психоэмоциональных (тревожно-депрессивных) состояний, является актуальной задачей для химиков-синтетиков и фармакологов [2–4], несмотря на наличие более 160 нейрорепрессивных препаратов, находящихся в обращении по данным базы DrugBank<sup>3</sup>. Но проблема эффективного и безопасного лечения больных с такими патологиями до сих пор не решена [5–7], поэтому поиск веществ с анксиолитическим, антифобическим и антидепрессивным действием продолжается [8–10].

В отечественной медицинской практике в течении достаточно длительного промежутка времени находит применение лекарственный препарат,

<sup>1</sup> Когда тревожное состояние требует особого внимания. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://rg.ru/2024/04/10/kogda-trevozhnoe-sostoianie-trebuuet-osobogo-vnimaniia.html>

<sup>2</sup> Около 4 млн россиян страдают психическими заболеваниями. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.interfax.ru/russia/945840>

<sup>3</sup> DrugBank. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs>

производное адамантана — бромантан [11–13]. Он обладает широким спектром действия: повышает физическую и умственную работоспособность, оказывает противоастеническое действие, а также имеет анксиолитические и антидепрессивные эффекты [14–16]. В литературе также описаны, но широкого применения в клинике не нашли, родственные бромантану экспериментальные препараты — АДК-910 (хлордантан), АДК-918 [17]. В отличие от бромантана, указанные соединения по своей химической структуре относятся к амидам карбоновых кислот. В этой связи несколько отличается и спектр их фармакологического действия. Стоит отметить, что неизменным остаётся наличие в их структуре фрагмента адамантана.

Руководствуясь общей идеей создания биоизостерических структурных аналогов бромантана, были приняты во внимание различные варианты замены адамантанового фрагмента на другие углеводородные радикалы. В частности, применительно к некоторым противовирусным средствам — путём биоизостерической замены каркасного фрагмента адамантана на фрагмент норкамфана, была решена проблема гепатотоксичности функциональных производных адамантана и их способность вызывать синдром Рея [18]. Конкретным примером такого рода является переход от молекулы римантадина к молекуле дейтифорина [18] (Рис. 1).

На наш взгляд такой подход является оправданным и для направленной модификации молекулы бромантана. Из общего числа рассмотренных вариантов углеводородных радикалов наше внимание привлек камфан. Камфан, как и адамантан, является десятиуглеродным карбоциклическим радикалом каркасного строения и содержит в своей структуре 3 метильных группы, которые подвергаются гидроксигированию в ходе микросомального окисления, что приводит к снижению уровня потенциальной гепатотоксичности полученных веществ. Вместе с тем, быстрое гидроксигирование и последующее конъюгирование может обеспечить более высокий уровень клиренса полученных веществ, по сравнению с бромантаном. Наконец, немаловажную роль играет доступность исходного соединения: камфора имеет природное происхождение и является компонентом эфирных масел [19]. Таким образом, объектами исследования данной работы стали новые структурные аналоги бромантана — *N*-(камфан-2-ил)анилины (см. Рис. 1).

**ЦЕЛЬ.** Синтез новых структурных аналогов бромантана — *N*-(камфан-2-ил)анилинов — и оценка их действия на психофизиологическое состояние животных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Методика получения и анализ

Для синтеза использовали реагенты фирмы «Alfa Aesar» (Великобритания) и растворители фирмы

«Компонент-Реактив» (Россия). Исходные анилы камфоры синтезировали, как описано ранее [20].

Целевые соединения были синтезированы из соответствующих анилов камфоры (6б, д-з) путём их восстановления комбинацией борогидрида натрия ( $\text{NaBH}_4$ ) и гексагидрата хлорида никеля (II) ( $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) в 95%-ном этаноле по известной методике [21, 22] (Рис. 2).

К раствору исходного анила ба-з (10 ммоль) в 30 мл 95%-ном спирте этиловом (EtOH) в один приём прибавляли 4,75 г (20 ммоль)  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , растворенный в 70 мл 95% EtOH. Полученную смесь перемешивали до образования прозрачного раствора, после чего охлаждали в бане из сухого льда и 95% EtOH до  $-40^\circ\text{C}$ . К полученному раствору при перемешивании и поддержании температуры до  $-30^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона, в несколько приёмов прибавляли 3,78 г (100 ммоль)  $\text{NaBH}_4$ . По окончании прибавления реакционную смесь перемешивали еще в течение 60 мин в тех же условиях, а затем оставляли на ночь при комнатной температуре. На следующий день полученную смесь обрабатывали 15 мл 3N водного раствора натрия гидроксида, фильтровали и отгоняли EtOH при пониженном давлении. Кубовый остаток извлекали диэтиловым эфиром ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), объединенные органические вытяжки сушили в среде безводного сульфата натрия ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. Оставшийся в кубе технический продукт очищали методом колоночной хроматографии с гравитационным изократическим элюированием смесью циклогексан : трет-бутилметилэфир (МТБЭ) (13:1 по объему) на силикагеле. Для получения аналитических образцов в качестве элюента использовали циклогексан.

Для идентификации полученных соединений применяли ЯМР-спектроскопию, газовую хромато-масс-спектрометрию, а также метод тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений регистрировали на ЯМР-спектрометре AVANCE 600 (BRUKER, Германия) (рабочие частоты 600 и 150 МГц, соответственно) в дейтеробензоле ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ). Химические сдвиги ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  приведены относительно  $\text{Me}_4\text{Si}$  или сигналов растворителя ( $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $\delta_{\text{H}}$  7.16 м.д.,  $\delta_{\text{C}}$  128.0 м.д.). Двумерные спектры ЯМР ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC) регистрировали с использованием методики Z-градиентных импульсов (время смешивания 700 мс). Сигналы в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  продуктов относили с помощью 2D-экспериментов  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC.

Для ТСХ использовали пластинки Macherey-Nagel Alugram Xtra Sil G/UV<sub>254</sub> (Германия). Визуализацию пятен проводили в УФ-свете. Значения  $R_f$  веществ указаны для элюента (циклогексан : МТБЭ=13 : 1 об.).

ГХ-МС анализ выполняли на приборе Хроматэк-Кристалл 5000 (Россия) в условиях ионизации электронным ударом интенсивностью 70 эВ.

Стоит отметить, что восстановление 4-бром-N-[(1R,4R)-камфан-2-илиден]анилина в этих условиях ведет к образованию продукта 4a вследствие гидрогенолиза связи C–Br [21]. Именно поэтому в данной работе отсутствует исследование психотропной активности продукта, наиболее близкого по своей структуре к бромантану.

### Исследования *in vivo*

Все исследования биологической активности выполняли в соответствии с требованиями действующего руководства и в соответствии со ст. 11 ФЗ 61 от 12.04.2010 г. и согласно требованиям ЕАЭС.

Исследование психотропной активности выполнено на 69 крысах-самцах линии Wistar возрастом 20–22 нед., массой 300–350 г и на 18 мышах 12 нед. массой 24–28 г. Лабораторные животные получены из специализированного питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область, Чеховский район, р. п. Столбовая). Условия содержания лабораторных животных соответствовали всем требованиям лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33044–2014; Межгосударственный стандарт Принципы надлежащей лабораторной практики и в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»).

После поступления животных в виварий Научного центра инновационных лекарственных средств Волгоградского государственного медицинского университета они проходили 14-дневный карантин. Животные имели свободный доступ к пище (гранулированный корм ГОСТ Р 51849–2001, ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия) и воде (ГОСТ «Вода питьевая» 2874–82 и СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения»). Крысы содержались в пластиковых клетках (545×395×200 мм, Тип: Т/4В, ООО «МЭСТ», г. Москва), при температурном режиме 20–22°C, относительной влажности 40–60%. В качестве подстилки использовались мягкие древесные стружки. Световой режим составлял 12 ч света и 12 ч темноты. Соединения тестировались на животных в эквивалентных дозах, взятых пропорционально молекулярной массе вещества: 1/100, 1/30 и 1/10 от молекулярной массы (табл. 1).

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 [OHRP]). Протокол заседания комиссии № 88 от 06.10.2023 г.

### Оценка психофизиологического состояния животных

Для оценки психофизиологического состояния животных использовали тесты «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Распознавание нового объекта» (РНО), «Тест экстраполяционного избавления» (ТЭИ), «Питьевой конфликтный тест Фогеля», «Подвешивание мышей за хвост» (ПМХ) и «Подвешивание на горизонтальном верёвочном канате» (Канатик).

Животные (крысы) были разделены на 22 группы по 3 особи в каждой, за исключением контрольной группы, в которой их было 6. При изучении анксиолитической активности в качестве референтного препарата использовали диазепам, широко применяемый в клинической практике. Флуоксетин использовался как препарат сравнения при изучении антидепрессивных свойств. Фенотропил был выбран в качестве препарата сравнения в исследовании физической выносливости и когнитивной функции. Исследуемые вещества вводились в двух эквимольных дозах 1/10 и 1/30 от молекулярной массы (М.м.), а вещества, проявившие психотропную активность, изучались в дозе 1/100 от М.м. Животные контрольной группы получали 0,9% раствор натрия хлорида (NaCl). Мыши были разделены на 3 группы по 6 особей в каждой для проведения теста ПМХ.

Двигательную и исследовательскую активность животных оценивали в тесте ОП. Установка для теста «Открытое поле» для крыс представляет собой круглую площадку диаметром 97 см, ограниченную бортами высотой 40 см и разделённую разметкой на 25 равных секторов, на пересечении которых находятся 16 отверстий (диаметром 2 см). Установка освещается равномерным светом (400 люкс). Для очистки установки и снижения влияния на поведение посторонних запахов (вследствие пребывания предыдущего животного) перед каждым тестированием установка протирается последовательно салфеткой, смоченной водой, после этого, салфеткой, смоченной 5% раствором спирта и сухой ветошью. Следующее животное тестируется после полного высыхания поверхности установки.

После помещения тестируемого животного в центр установки в течение 3-х минут регистрировали следующие показатели: количество пересеченных квадратов (спонтанная двигательная



активность), суммарное количество стоек и обследованных отверстий-норок (ориентировочно-исследовательская активность), а также количество пересечений центральных квадратов установки [23].

Для оценки анксиолитической активности исследуемых соединений используется тест **«Приподнятый крестообразный лабиринт»**, который позволяет оценить уровень тревожности животных.

Установка ПКЛ состоит из крестообразно расходящихся от центральной площадки (10×10 см) под прямым углом 4-х рукавов размерами 50×14 см каждый: два противоположных, открытых, без стенок (высота бортика 1 см) и два закрытых, темных, огороженных по бокам стенками высотой 30 см. Крестообразная арена лабиринта устанавливается на тележку со стопорами, обеспечивающую подъем арены на высоту 55 см. Установка освещается равномерным светом (400 люкс). Перед посадкой следующего животного установка обрабатывалась так же, как обрабатывалась ОП.

При посадке животных на центральную, ярко освещенную, приподнятую площадку мы создаём для них аверсивную среду, из которой они стремятся перейти в более комфортный закрытый рукав. После ознакомления с закрытым рукавом, которых для них опасности не несёт, срабатывает рефлекс любопытства и оценки возможной опасности в других зонах крестообразного лабиринта.

Тестируемое животное помещается на центральную площадку ПКЛ головой к открытому рукаву и в течение 3-х минут регистрируются параметры поведения грызунов в условиях переменной стрессогенности (при свободном выборе комфортных условий): латентный период выхода с центральной площадки в какой-либо рукав, количество заходов и время пребывания в открытых рукавах — потенциально стрессогенную зону установки, частота заходов и время пребывания животных в закрытых рукавах, сумма переходов между рукавами установки. Время выхода с центральной площадки (латентный период) может трактоваться как показатель скорости принятия решения, помимо этого центральная зона ПКЛ так же является освещенным пространством, и время нахождения в ней суммируется со временем в открытых рукавах [24].

Когнитивную функцию оценивали с помощью теста **«Распознавание нового объекта»** («Спонтанное распознавание нового объекта»). Тест построен на новизне и любопытстве животных и состоит из двух сессий: обучение и воспроизведение. В сессии обучения в домашнюю клетку без верхней сетки помещают два одинаковых предмета на расстоянии в 10 см друг от друга и 10 см от каждой из стенок ящика, и животное исследует ящик и предметы, в нем находящиеся, в течение 3 мин.

При этом регистрируется время, связанное с исследованием каждого предмета. После обучения животные помещаются в домашние клетки. В сессии воспроизведения через 1 час после обучения животных повторно помещали в домашнюю клетку без верхней сетки, но один из предметов заменяли новым. Предметы отличаются формой, цветом и текстурой, но примерно одного размера. Посажённое в клетку животное свободно исследует предметы и окружающую среду в течение 3-х минут. Животное считает новый объект интереснее старого, памятный след о котором позволяет уделять новому объекту (предпочтение новизны) больше внимания. Время, проведенное на исследование каждого предмета, фиксируется. После каждого теста ящик обрабатывается 5% раствором спирта. Время исследования объектов представлено в секундах. Тест РНО отражает состояние эпизодической памяти [25].

Для оценки когнитивных функций в стрессовых условиях использовали **«Тест экстраполяционного избавления»**. Установка для ТЭИ представляет собой цилиндрическую емкость (высота 40 см, диаметр 35 см), в которую до определенного уровня наливается вода температурой 18–19°C. В центре емкости вертикально закреплен цилиндр, нижняя часть которого опущена в воду на 2,5 см. Тест проводится в 3 этапа: обучение, первое воспроизведение и второе воспроизведение. На этапе «обучения» животное помещается хвостом вниз во внутренний цилиндр и в течение 3-х минут оно должно решить задачу: поднырнуть под край цилиндра, после чего оно извлекается из установки. Спустя 24 ч, при первом воспроизведении исключаются животные, которые не смогли в течение 3-х мин решить «экстраполяционную задачу». «Воспроизведение № 2» проводится через 24 ч после первого воспроизведения, то есть через 48 ч после обучения.

В тесте ТЭИ фиксируются следующие показатели: латентный период (ЛП) подныривания, время иммобилизации, число прыжков (стремительных движений телом вверх). Более короткое время, затраченное на решение задачи ТЭИ животных одной группы, получавших исследуемое вещество, по сравнению с животными контрольной группы, расценивается, как лучшее запоминание и выполнение стратегии избавления от аверсивной среды. Повышение латентного периода подныривания, трактуется как потеря (забывание) животным навыка активного избавления от аверсивной среды.

Наличие миорелаксирующего действия оценивали по результатам теста «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате». Для проведения теста нейлоновый веревочный канат диаметром 0,5 см располагали горизонтально на высоте 95 см от поддона клетки, заполненной на 5 см слоем стружки.



Передние лапы животного помещают на канат и отпускают задние конечности. Фиксируется время удержания крысы на веревочном канате. Для каждой крысы проводили 3 повторные посадки с разрывом в 10 сек. Длительность удержания суммировалась. Большее время удержания на канатике в сравнении с таковой у животных контрольной расценивается как повышение силы и отсутствие миорелаксирующего действия, и наоборот меньшее время удержания на канатике свидетельствует о снижении силы и/или миорелаксирующем действии исследуемого вещества.

«Питьевой конфликтный тест Фогеля» основан на конфликте инстинкта утоления жажды и избегания наказания. Используется для определения анксиолитического действия исследуемых веществ. Животное лишается приема воды в течении 18 часов. Через 18 ч в камеру подают поилку, к которой подходят животные для взятия воды, но при этом получают слабый электрический удар. Регистрируется количество подходов животных контрольной группы, получавших за 60 мин до тестирования физиологический раствор или исследуемые вещества. Под влиянием веществ с анксиолитическим действием животные делают больше подходов к поилке для взятия воды.

Тест «Подвешивание мышей за хвост» – классический тест для определения антидепрессивного действия веществ. Установка для выполнения теста – прямоугольная камера высотой 46 см и шириной 30 см. При проведении теста животное липкой лентой подвешивали за 1/3 хвоста на высоте 10–15 см от земли. Продолжительность наблюдения составляет 6 минут. Оценивается продолжительность иммобилизации (поведение отчаянья, животное не совершает двигательных движений, просто свисает вниз) в секундах. Учитывается суммарная продолжительность иммобилизации на протяжении 6 мин тестирования. Если животное взбирается по хвосту, то оно исключается из эксперимента. При проведении теста использовали видео-фиксацию проведения тестирования, что дает возможность наблюдать за животным, находясь вне поля его зрения, а также возможность осуществлять дополнительный анализ поведения животного по видеозаписи.

#### Статистическая обработка результатов

Обработку и анализ результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corporation, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики. Распределение количественных показателей оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка и Данна.

Цифровые значения представляли в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего. Отличия между показателями в группе считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика целевых продуктов

Структуры исследуемых соединений подтверждались методами ЯМР-спектроскопии, тонкослойной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии.

**(1R,2R,4R)-1,7,7-Триметил-N-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (4a).** Выход 80%, содержание целевого продукта по данным ГХ-МС 99.6%. Физико-химические данные и данные спектров ЯМР полученного образца соответствуют опубликованным ранее [21, 26].

**(1R,2R,4R)-1,7,7-Триметил-N-(4-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (4б).** Выход 88%, содержание целевого продукта (по данным ГХ-МС) – 100%, диастереомерный состав (по данным ГХ-МС) – 99:1% (экзо-/эндо-). Масс-спектр (экзо-форма) (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 243 [M] (100), 172 (71), 133 (62), 120 (54), 107 (40), 95 (35), 91 (18). Масс-спектр (эндо-форма) (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 243 [M] (100), 172 (82), 133 (65), 120 (65), 107 (58), 95 (57), 91 (26). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.73 (с, 3 Н, С(7)Ме камфан), 0.82 (с, 3 Н, С(1)Ме камфан), 0.91 (с, 3 Н, С(7)Ме камфан), 0.99–1.04 (м, 1 Н, С(5) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 1.06–1.10 (м, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 1.42–1.47 (м, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{экзо}}$  камфан), 1.52–1.65 (м, 3 Н, С(3)  $\text{H}_{\text{экзо}}$ , С(4)Н, С(5) $\text{H}_{\text{экзо}}$  камфан), 1.68–1.71 (м, 1 Н, С(3)  $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 2.23 (с, 3 Н, С(4) $\text{CH}_3$ ), 3.16–3.19 (м, 1 Н, С(2) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 3.38 (с, 1 Н, NH), 6.47–6.49 (м, 2 Н, С(2) $\text{H}_{\text{Ar}}$ , С(6) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.99–7.01 (м, 2 Н, С(3) $\text{H}_{\text{Ar}}$ , С(5) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.67 (С(1)Ме камфан), 20.89 (С(7)Ме камфан), 20.97 (С(7)Ме камфан), 20.98 (С(4) $\text{CH}_3$ ), 28.01 (С(5) камфан), 37.18 (С(6) камфан), 41.30 (С(3) камфан), 45.82 (С(4) камфан), 47.57 (С(1) камфан), 49.29 (С(7) камфан), 62.32 (С(2) камфан), 113.82 (С(2) $\text{Ar}$ , С(6) $\text{Ar}$ ), 126.12 (С(4) $\text{Ar}$ ), 130.33 (С(3) $\text{Ar}$ , С(5) $\text{Ar}$ ), 146.84 (С(1) $\text{Ar}$ ).  $R_f=0,86$ .

**(1R,2R,4R)-1,7,7-Триметил-N-(2-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (4в).** Выход 70%, содержание целевого продукта по данным ГХ-МС 99.7%. Физико-химические данные и данные спектров ЯМР полученного образца соответствуют опубликованным ранее [21].

**(1R,2R,4R)-1,7,7-Триметил-N-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (4г).** Выход 85%, содержание целевого продукта по данным ГХ-МС 99.5%. Физико-химические данные и данные спектров ЯМР полученного образца соответствуют опубликованным ранее [21].

**(1R,2R,4R)-1,7,7-Триметил-N-(4-этоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (4д).** Выход 83%, содержание целевого продукта (по данным ГХ-МС) – 100%, диастереомерный состав (по данным

ГХ-МС) — 100:0% (экзо-/эндо-). Масс-спектр (экзо-форма) (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 273 [М] (100), 202 (31), 163 (50), 150 (30), 137 (23), 95 (29). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.74 (с, 3 Н, С(7)Ме камфан), 0.84 (с, 3 Н, С(1)Ме камфан), 0.95 (с, 3 Н, С(7)Ме камфан), 1.01–1.05 (м, 1 Н, С(5) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 1.08–1.12 (м, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 1.20 (т, 3 Н, С(4) $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.0$  Гц), 1.44–1.49 (м, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{экзо}}$  камфан), 1.56–1.66 (м, 3 Н, С(3) $\text{H}_{\text{экзо}}$  С(4)Н, С(5) $\text{H}_{\text{экзо}}$  камфан), 1.68–1.73 (м, 1 Н, С(3) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 3.13–3.15 (м, 1 Н, С(2) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 3.26 (с, 1 Н, NH), 3.37 (к, 2 Н, С(4) $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.0$  Гц), 6.47–6.49 (м, 2 Н, С(2) $\text{H}_{\text{Ar}}$ , С(6) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.86–6.89 (м, 2 Н, С(3) $\text{H}_{\text{Ar}}$ , С(5) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.70 (С(1)Ме камфан), 15.55 (С(4) $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.93 (С(7)Ме камфан), 20.99 (С(7)Ме камфан), 28.05 (С(5) камфан), 37.25 (С(6) камфан), 41.38 (С(3) камфан), 45.87 (С(4) камфан), 47.60 (С(1) камфан), 49.27 (С(7) камфан), 62.99 (С(2) камфан), 64.28 (С(4) $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 114.81 (С(2) $\text{H}_{\text{Ar}}$ , С(6) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 116.39 (С(3) $\text{H}_{\text{Ar}}$ , С(5) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 143.34 (С(1) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 152.17 (С(4) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).  $R_f=0,58$ .

**(1R,2R,4R)-1,7,7-Триметил-N-(4-этилфенил) бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (4е).** Выход 78%, содержание целевого продукта (по данным ГХ-МС) — 99.1%, диастереомерный состав (по данным ГХ-МС) — 100:0% (экзо-/эндо-). Масс-спектр (экзо-форма) (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 243 [М] (100), 158 (87), 93 (76), 41 (30). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.72 (с, 3 Н, С(7)Ме камфан), 0.83 (с, 3 Н, С(1)Ме камфан), 0.91 (с, 3 Н, С(7)Ме камфан), 0.99–1.03 (м, 1 Н, С(5) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 1.06–1.11 (м, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 1.20 (т, 3 Н, С(4) $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.6$  Гц), 1.43–1.47 (м, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{экзо}}$  камфан), 1.54–1.65 (м, 3 Н, С(3) $\text{H}_{\text{экзо}}$  С(4)Н, С(5) $\text{H}_{\text{экзо}}$  камфан), 1.69–1.72 (м, 1 Н, С(3) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 2.55 (к, 2 Н, С(4) $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.6$  Гц), 3.18–3.20 (м, 1 Н, С(2) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 3.43 (шир. с, 1 Н, NH), 6.50–6.53 (м, 2 Н, С(2) $\text{H}_{\text{Ar}}$ , С(6) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.04–7.06 (м, 2 Н, С(3) $\text{H}_{\text{Ar}}$ , С(5) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.67 (С(1)Ме камфан), 16.88 (С(4) $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.88 (С(7)Ме камфан), 20.96 (С(7)Ме камфан), 28.01 (С(5) камфан), 28.86 (С(4) $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 37.19 (С(6) камфан), 41.35 (С(3) камфан), 45.83 (С(4) камфан), 47.59 (С(1) камфан), 49.28 (С(7) камфан), 62.37 (С(2) камфан), 113.86 (С(2) $\text{H}_{\text{Ar}}$ , С(6) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 129.16 (С(3) $\text{H}_{\text{Ar}}$ , С(5) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 133.04 (С(4) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 147.07 (С(1) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).  $R_f=0,87$ .

**(1R,2R,4R)-1,7,7-Триметил-N-(2-метоксифенил) бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (4ж).** Выход 72%, содержание целевого продукта (по данным ГХ-МС) — 100%, диастереомерный состав (по данным ГХ-МС) — 100:0% (экзо-/эндо-). Масс-спектр (экзо-форма) (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 259 [М] (100), 188 (89), 136 (83), 95 (70), 41 (20). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.73 (с, 3 Н, С(7)Ме камфан), 0.93 (с, 3 Н, С(1)Ме камфан), 1.03 (ддд, 1 Н, С(5) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан,  $J=12.5$ , 9.4, 4.4 Гц), 1.05 (с, 3 Н, С(7)Ме камфан), 1.11 (ддд, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан,  $J=12.5$ , 9.4, 3.8 Гц), 1.47 (ддд, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{экзо}}$  камфан,  $J=12.5$ , 11.6, 4.4 Гц), 1.58 (дд, 1 Н, С(4)Н камфан,  $J=4.3$  Гц), 1.59–1.70 (м, 2 Н, С(3) $\text{H}_{\text{экзо}}$  С(5) $\text{H}_{\text{экзо}}$  камфан), 1.75 (дд, 1 Н, С(3) $\text{H}_{\text{эндо}}$ ,  $J=12.8$ , 8.3 Гц),

3.25 (ддд, 1 Н, С(2) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан,  $J=8.3$ , 6.1, 4.8 Гц), 3.34 (с, 3 Н, С(2) $\text{OCH}_3$ ), 4.54 (д, 1 Н, NH  $J=6.1$ ), 6.59 (дд, 1 Н, С(3) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J=7.9$ , 1.4 Гц), 6.70 (дд, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J=7.9$ , 1.4 Гц), 6.73 (ддд, 1 Н, С(4) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J=7.9$ , 7.5, 1.5 Гц), 7.01 (ддд, 1 Н, С(5) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J=7.9$ , 7.5, 1.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.74 (С(1)Ме камфан), 20.95 (С(7)Ме камфан), 20.99 (С(7)Ме камфан), 28.05 (С(5) камфан), 37.21 (С(6) камфан), 41.52 (С(3) камфан), 45.92 (С(4) камфан), 47.64 (С(1) камфан), 49.40 (С(7) камфан), 55.46 (С(2) $\text{OCH}_3$ ), 61.91 (С(2) камфан), 110.16 (С(3) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 110.68 (С(6) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 116.35 (С(4) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 122.16 (С(5) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 122.16 (С(5) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 139.12 (С(1) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 147.41 (С(2) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).  $R_f=0,82$ .

**(1R,2R,4R)-1,7,7-Триметил-N-(2,5-диметоксифенил) бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (4з).** Выход 64%, содержание целевого продукта (по данным ГХ-МС) — 99.8%, диастереомерный состав (по данным ГХ-МС) — 100:0% (экзо-/эндо-). Масс-спектр (экзо-форма) (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 289 [М] (100), 274 (23), 218 (36), 179 (31), 166 (33), 153 (29), 138 (23), 95 (50), 41 (21). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.70 (с, 3 Н, С(7)Ме камфан), 0.92 (с, 3 Н, С(1)Ме камфан), 0.94–0.98 (м, 1 Н, С(5) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 1.02–1.07 (м, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан), 1.03 (с, 3 Н, С(7)Ме камфан), 1.40–1.45 (м, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{экзо}}$  камфан), 1.54–1.61 (м, 2 Н, С(4)Н камфан, С(5) $\text{H}_{\text{экзо}}$  камфан), 1.64–1.68 (м, 1 Н, С(3) $\text{H}_{\text{экзо}}$ ), 1.73 (дд, 1 Н, С(3) $\text{H}_{\text{эндо}}$ ,  $J=12.9$ , 8.3 Гц), 3.23 (ддд, 1 Н, С(2) $\text{H}_{\text{эндо}}$  камфан,  $J=8.3$ , 6.2, 4.7 Гц), 3.39 (с, 3 Н, С(2) $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (с, 3 Н, С(5) $\text{OCH}_3$ ), 4.59 (д, 1 Н, NH  $J=6.2$ ), 6.18 (дд, 1 Н, С(4) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J=8.6$ , 2.9 Гц), 6.55 (д, 1 Н, С(6) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J=2.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.73 (С(1)Ме камфан), 20.90 (С(7)Ме камфан), 20.95 (С(7)Ме камфан), 27.96 (С(5) камфан), 37.12 (С(6) камфан), 41.35 (С(3) камфан), 45.89 (С(4) камфан), 47.61 (С(1) камфан), 49.38 (С(7) камфан), 55.49 (С(5) $\text{OCH}_3$ ), 56.09 (С(2) $\text{OCH}_3$ ), 61.82 (С(2) камфан), 98.50 (С(4) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 99.39 (С(6) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 110.55 (С(3) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 140.13 (С(1) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 142.27 (С(2) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 156.20 (С(5) $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).  $R_f=0,65$ .

### Результаты исследований *in vivo*

В тесте ОП у животных, которым вводились вещества 4в и 4з, отмечалась более высокая (53,7±1,6 и 52,3±2,0 соответственно) в сравнении с контрольной группой (38,5±0,8) двигательная активность (количество пересечённых квадратов), они больше других находились в центральных квадратах установки. Более высокая исследовательская активность регистрировалась у животных, которым вводилось вещество 4з во всех дозах, а вещества 4в, 4г и 4д повышали исследовательскую активность только в низких (1\100 от М.м.) дозах (Рис. 3).

В тесте ПКЛ, то есть в условиях переменной стрессогенности, поведение животных, получавших соединения 4в и 4е особенно отличалось от контрольной группы (Рис. 4). Можно отметить снижение ЛП покидания центральной площадки у животных, получавших соединения 4в (1,3±0,3) и 4ж (1,7±0,7), что может указывать на быстрое

принятие решения и повышение исследовательской активности. Отмечается повышение частоты выхода в открытый рукав и время нахождения в открытом рукаве, особенно у соединения 4е (26 мг/кг; 130±10). Животные, получавшие соединения 4в (9 мг/кг; 5±1), 4е (2,5±1,5) во всех дозах, 4ж (9 и 26 мг/кг; 4,3±1,6 и 3,5±0,9), 4з (10 и 29 мг/кг; 4,5±2 и 2,8±1,6), реже переходили между рукавами, что также говорит о сниженной тревоге.

Регистрация переходов между рукавами, особенно выходы в открытые рукава и пребывание в них, позволяет судить об угнетающем (диазепам) или анксиолитическом, антифобическом действии (соединение 4е).

Все животные, кроме получавших диазепам и соединения 4е, быстро покидали центральную площадку. Предварительное введение исследуемых веществ не мешало в условиях переменной аверсивности быстро принимать решение покинуть центральную площадку. Животные под влиянием соединения 4е дольше других пребывали в открытых рукавах (130±10), а животные, получавшие вещество 4в, многократно переходили из одного рукава в другой, не задерживаясь на открытых поверхностях ПКЛ. Под влиянием диазепама животные мало передвигались как в ОП, так и в ПКЛ, но выйдя на центральную площадку, либо после её пересечения, дольше оставались на открытой поверхности.

В тесте **Фогеля** оценивались анксиолитические свойства производного камфоры — соединения 4е ((1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин), которое оказывало наиболее выраженный анксиолитический эффект в тесте ПКЛ. Вещество увеличивало количество попыток наказуемых взятий воды в сравнении с животными, получившими за 60 мин до тестирования раствор NaCl (контрольная группа), но статистически значимо меньше референтного препарата диазепам (Рис. 5А).

Эти данные в совокупности с результатами, полученными в тестах ОП и ПКЛ, свидетельствуют об анксиолитических свойствах вещества 4е.

У лиц с тревожными расстройствами нередко отмечаются депрессивные расстройства. Поэтому в тесте ПМХ по длительности иммобилизации оценивали наличие (или отсутствие) антидепрессивных свойств у соединения 4е. В сравнении с контрольными животными, у мышей, получавших соединение 4е, время иммобилизации было статистически значимо меньше (Рис. 5Б).

Для веществ с анксиолитическим действием, подобным бензодиазепинам, характерны амнезирующие и миорелаксирующие действия [27, 28]. С этой целью было изучено когнитивное действие в тестах РНО и ТЭИ, а также в тесте подвешивания животных на канатике, тестировалось влияние вещества на физическую силу.

Исследование действия соединения 4е на внимание и краткосрочную память в тесте РНО показало, что животные контрольной группы на первом этапе тестирования изучали предметы больше (А1: 9,3±0,3; А2: 7,7±1,8) чем животные, получавшие соединение 4е (Рис. 5В). Однако через 1 час на втором этапе тестирования большинство животных, которым было введено соединение во всех трех дозах (1/100: 9±0,3, 1/30: 7,7±2,9 и 1/10: 7,5±2,5 от молекулярной массы), больше изучали новый объект, что позволяет сделать вывод о том, что исследуемое соединение повышает внимание и кратковременную память животных (см. Рис. 5).

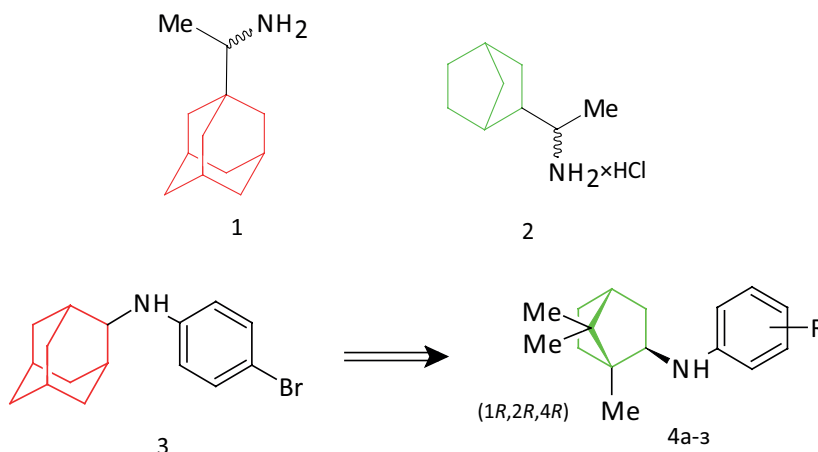
В тесте ТЭИ животные, получавшие соединение 4е в дозе 9 мг/кг, быстрее решали задачу экстраполяционного избавления на второй день (3,3±2,3), чем в первый (13,3±10,8), а также быстрее в сравнении с контрольной группой (9,7±4,1) (Рис. 5Д). В совокупности соединения в тестах РНО и ТЭИ свидетельствуют об улучшении когнитивной функции.

В ходе эксперимента по удержанию тела на веревочном горизонтальном канатике было установлено, что животные, получавшие соединение 4е в дозе 26 мг/кг, дольше удерживались на канатике (89,7±14,3), чем животные контрольной группы (47,7±12,7), что говорит об отсутствии миорелаксирующих свойств у данного вещества.

## ОБСУЖДЕНИЕ

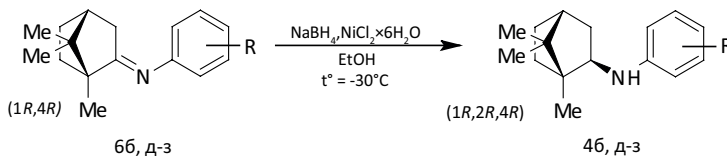
Особенности строения камфоры — типичного представителя природного монотерпеноида, в сочетании с ее низкой токсичностью стали основанием для выбора данного соединения в качестве исходного материала для направленной структурной модификации с целью получения фармакологически активных монотерпеноидных ароматических аминов с низкой токсичностью.

Модификация осуществлялась через получение интермедиатов — замещённых анилов камфоры, путём восстановления которых были получены исследованные соединения. При этом известные способы синтеза анилов, предполагающие использование каталитических систем и конденсирующих агентов, приводят к получению трудно выделяемых и, зачастую, загрязненных продуктов, что снижает выход чистого вещества. Для решения данной проблемы был разработан оригинальный метод синтеза в присутствии полученного *in situ* каталитического комплекса, обеспечивающий технологичный подход к получению полупродуктов [29], при котором каталитическая система выполняет дополнительную функцию акцептора выделяющейся в процессе конденсации воды.



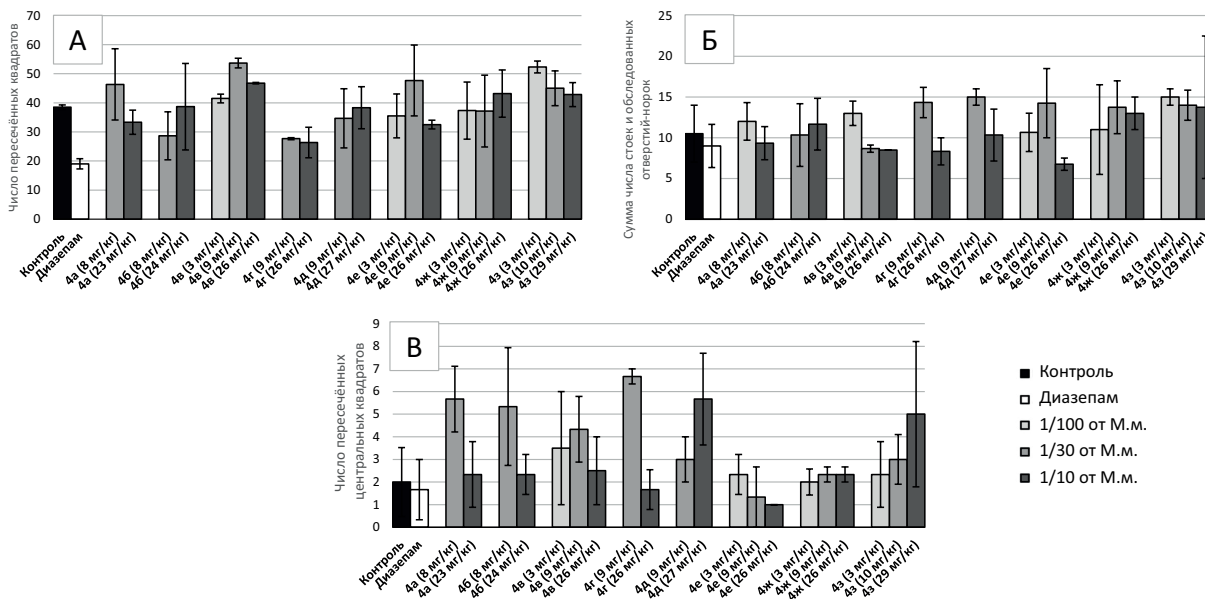
**Рисунок 1 – Химическая структура римантадина (1), дейтифорина (2), бромантана (3) и исследуемых соединений (4 а–з — N-(камфан-2-ил)анилины)**

Примечание: R=H (4а), 4-Me (4б), 2-Et (4в), 4-OMe (4г), 4-OEt (4д), 4-Et (4е), 2-OMe (4ж), 2,5-(OMe)<sub>2</sub> (4з).



**Рисунок 2 – Реакция образования целевых соединений**

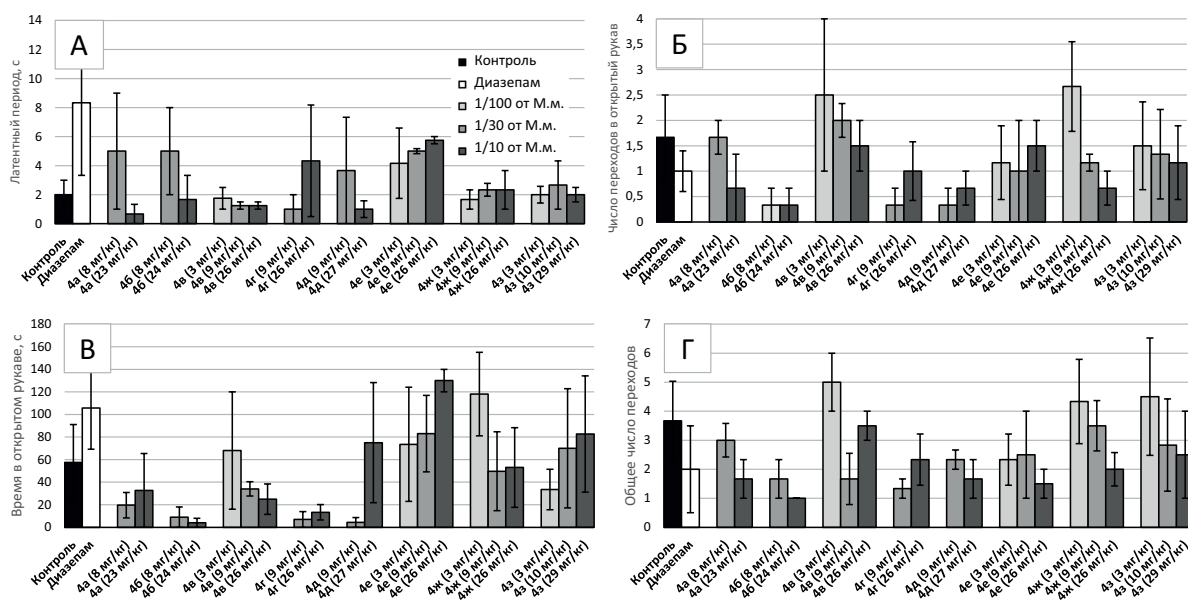
Примечание: 4б — 88%, 4д — 83%, 4е — 78%, 4ж — 72%, 4з — 64%.



**Рисунок 3 – Влияние исследуемых веществ на поведение животных в тесте «Открытое поле»**

Примечание: А) количество пересечённых квадратов; Б) общая исследовательская активность (суммарное количество заглядываний в отверстия, стоек без опоры и стоек с опорой); В) количество пересечений центральных секторов. \* — различия статистически значимы по сравнению с животными контрольной группы.

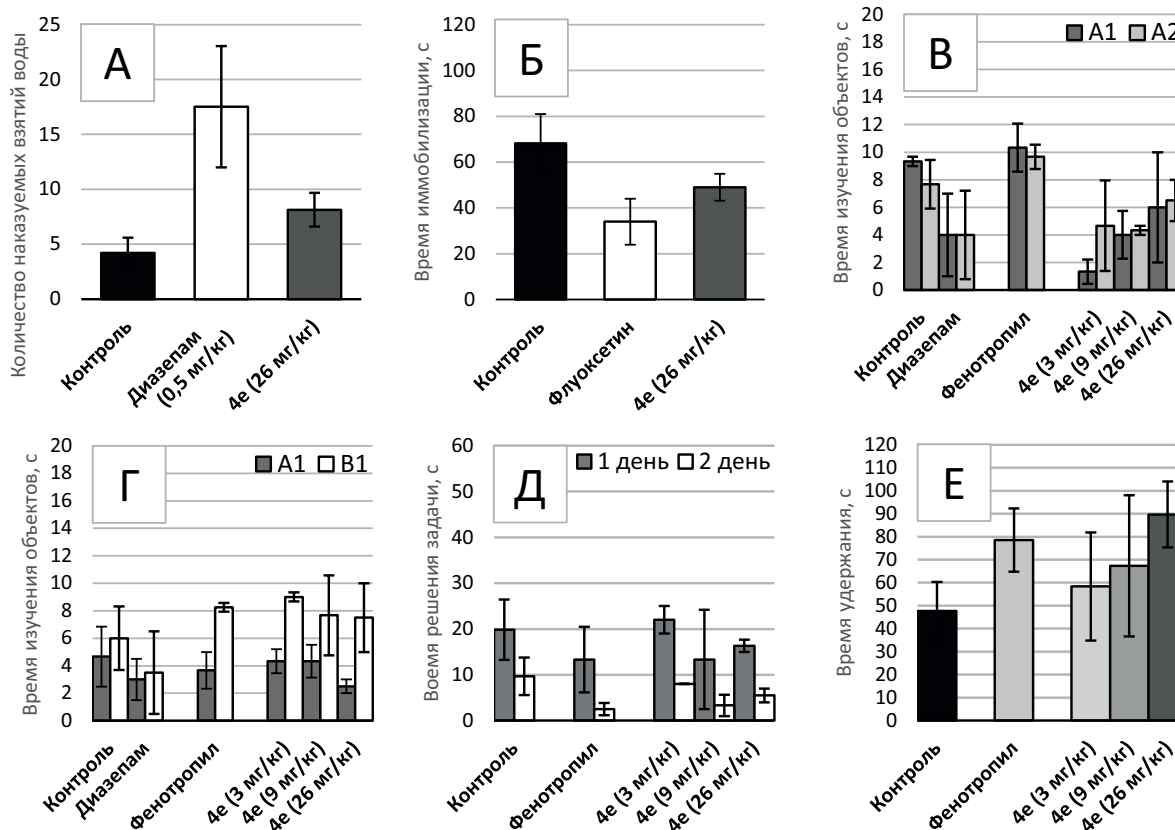




**Рисунок 4 – Влияние исследуемых веществ на поведение животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»**

Примечание: А) латентный период покидания центральной площадки; Б) частота выхода животного в открытый рукав установки; В) время пребывания животного в открытом рукаве установки; Г) общее количество переходов между рукавами установки (сумма переходов, заходов в открытый рукав и заходов в закрытый рукав).

\* — различия статистически значимы по сравнению с животными контрольной группы.

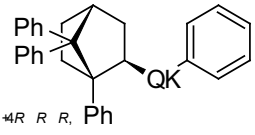
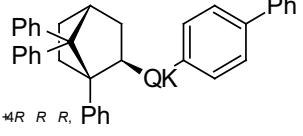
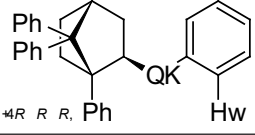
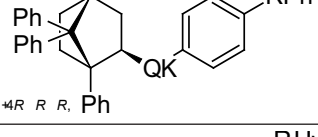
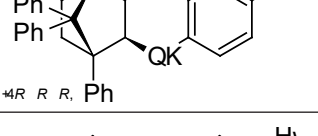
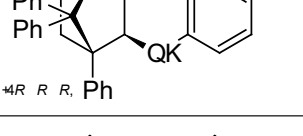
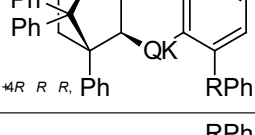
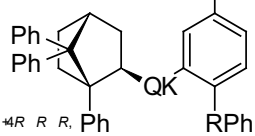


**Рисунок 5 – Поведение животных в исследуемых тестах**

Примечание: А) Питыевой конфликтный тест Фогеля; Б) Тест «Подвешивание мышей за хвост»; В) Тест РНО этап обучения; Г) тест РНО этап воспроизведения; Д) Тест экстраполяционного избавления; Е) Тест «Удержание на канатике». \* — различия статистически значимы по сравнению с животными группы. # — различия статистически значимы по сравнению с временем изучения объекта А1 в тесте РНО и по сравнению с временем решения экстраполяционной задачи в 1 день в тесте экстраполяционного избавления.



**Таблица 1 – Полученные соединения, их название, структурная формула, молекулярная масса и дозы для исследования *in vivo***

№	Название	Структурная формула	Молекулярная масса, г/моль; эквимольные дозы (мг/кг)
4а	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1,7,7-триметил- <i>N</i> -(фенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин		<u>229.36</u> 1/30 (8) 1/10 (23)
4б	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1,7,7-триметил- <i>N</i> -(4-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин		<u>243.39</u> 1/30 (8) 1/10 (24)
4в	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1,7,7-триметил- <i>N</i> -(2-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин		<u>257.41</u> 1/100 (3) 1/30 (8) 1/10 (24)
4г	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1,7,7-триметил- <i>N</i> -(4-метоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин		<u>259.39</u> 1/30 (8) 1/10 (26)
4д	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1,7,7-триметил- <i>N</i> -(4-этоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин		<u>273.42</u> 1/30 (9) 1/10 (27)
4е	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1,7,7-триметил- <i>N</i> -(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин		<u>257.41</u> 1/100 (3) 1/30 (9) 1/10 (26)
4ж	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1,7,7-триметил- <i>N</i> -(2-метоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин		<u>259.39</u> 1/100 (3) 1/30 (9) 1/10 (26)
4з	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1,7,7-триметил- <i>N</i> -(2,5-диметоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин		<u>289.41</u> 1/100 (3) 1/30 (10) 1/10 (29)

В процессе восстановления полученных полупродуктов особое внимание было уделено правильному подбору гидрирующего агента и выявлению ограничений в отношении применения методики в части затрудняющих гидрирование стерических факторов. Конкуренция проявляется в виде активирующего действия донорных заместителей в ароматическом кольце в зависимости от их строения, количества и расположения относительно экзоциклического атома азота. Высокий выход целевых соединений сопровождался получением побочного продукта восстановления ароматического кольца, вследствие чего наиболее

эффективным методом выделения целевых соединений стал метод колонной хроматографии. На активность соединений также повлияла природа и расположение заместителя в ароматическом кольце. Все исследованные ароматические амины камфоры, за исключением вещества 4а, содержали донорные заместители, представленные низшими алкильными и алкоксильными группами. При этом ожидаемая от алкоксизамещённых ароматических аминов высокая активность не оправдалась, а наиболее активными оказались замещённые производные 4в и 4е. В обоих случаях этильный заместитель, расположенный в положениях, обеспечивающих

согласованную ориентацию с экзоциклическим азотом, приводил к повышению активности веществ. Однако экранирующее действие этильного заместителя в орто-положении несколько снижало активность амина, тогда как пара-этилзамещённый продукт проявлял наибольшую активность.

По результатам изучения биологической активности следует выделить соединение 4е, которое в тесте ПКЛ (значительно большее время пребывания в открытых рукавах по сравнению с животными других групп, включая контрольную группу). В тесте Фогеля животные, получавшие это же вещество, делали больше подходов для наказуемого взятия воды, чем животные контрольной группы. В тесте подвешивания мышей за хвост у животных, которым вводилось вещество 4е, регистрировали меньший период иммобилизации, а в тесте ТЭИ — активное поведение и быстрое решение задачи избавления от аверсивной среды свидетельствует об антидепрессивном действии. Животные, получавшие соединение 4е, лучше обучались в тестах РНО и ТЭИ и, соответственно, в первом и втором тесте больше изучали новый предмет, и быстрее подныривали под нижний обрез цилиндра и избавлялись от аверсивной среды, что отражает хорошее внимание, кратковременную память и быстрое принятие правильного решения. В тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» животные дольше удерживались в сравнении с животными контрольной группы, а в дозе 26 мг/кг и дольше чем животные, получавшие референтный препарат сравнения фенотропил.

Таким образом, выполненное исследование позволило в ряду производных камфана получить вещество 4е ((1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин) с выраженным анксиолитическим, антидепрессивным и ноотропным действием и, возможно, повышающее физическую работоспособность. Соединение 4е является перспективным для дальнейшего углубленного изучения его психотропных свойств.

### Ограничения исследования

Исследование проводилось на относительно небольшой группе животных, что может снижать статистическую мощьность и затруднять выявление редких или слабых эффектов. Эксперимент охватывал ограниченный период времени, что не позволяет

оценить долгосрочные последствия применения веществ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в рамках предположения о схожести взаимодействия фармакофорных фрагментов с биологическими мишенями и потенциальной пользе в части снижения выраженности побочных эффектов, была предложена замена каркасной структуры адамантана на камфановый фрагмент и изучено действие синтезированных ароматических аминов камфоры на психофизиологическое состояние животных.

В тесте ОП соединения 4в с этильным заместителем во втором положении фенильного кольца и 4з, имеющее две метоксигруппы в фенильном кольце, повышали двигательную активность, а в тесте ПКЛ животные делали больше переходов между рукавами, что свидетельствовало об их психостимулирующем действии.

Соединение 4е в тесте ПКЛ повышало время пребывания в открытых рукавах, а в тесте Фогеля отмечалось большее количество попыток наказуемых взятий воды, чем у животных контрольной группы, но меньше животных, получавших препарат сравнения — диазепам. Вещество 4е незначительно уменьшало время иммобилизации в тестах ПМХ и ТЭИ в сравнении с контролем. При оценке влияния вещества на когнитивную функцию было отмечено увеличение времени исследования неизвестного предмета и уменьшение времени решения экстраполяционного избавления, что можно расценивать как улучшение когнитивной функции. В тесте подвешивания мышей на канатике отмечалось достоверно более продолжительное удержание животных.

Представленные данные свидетельствуют о том, что соединение 4е оказывало умеренное анксиолитическое действие, не оказывая при этом миорелаксирующего, амнезирующего и, одновременно, оказывая антидепрессивное действие. Представленные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего поиска в ряду производных камфана веществ с психотропными свойствами и целесообразности углубленного изучения специфической активности и механизма действия соединения (1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-триметил-*N*-(4-этилфенил)бицикло[2,2,1]гептан-2-амин (4е).

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского Научного Фонда № 22-13-20062, <https://rscf.ru/project/22-13-20062/> и гранта Администрации Волгоградской области по соглашению № 2 от 31.05.2024 г. с использованием парка аналитических приборов Центра коллективного пользования (ЦКП) Новосибирского института органической химии имени Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук и Центра коллективного пользования (ЦКП) «Физико-химические методы исследования» Волгоградского государственного технического университета.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Вернигора — осуществление научно-исследовательского процесса, синтез химических веществ; Л.Л. Брунилина — создание и подготовка рукописи; А.В. Кажберов — осуществление научно-исследовательского процесса, включая выделение и очистку химических структур; Н.С. Болохов — осуществление научно-исследовательского процесса, включая выполнение экспериментов с животными, создание и подготовка рукописи, применение статистических методов для анализа данных исследования; А.А. Похлебин — осуществление научно-исследовательского процесса, включая выполнение экспериментов с животными; А.А. Соколова — осуществление научно-исследовательского процесса, включая выполнение экспериментов с животными; В.Э. Пустынников — осуществление научно-исследовательского процесса, включая выполнение экспериментов с животными; И.Н. Тюренков — контроль, лидерство и наставничество в процессе планирования и проведения исследования; И.А. Новаков — контроль, лидерство и наставничество в процессе планирования и проведения исследования; В.И. Краснов, Д.Н. Половяненко — осуществление научно-исследовательского процесса, включая идентификацию химических структур. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Watanabe N., Stewart R., Jenkins R., Bhugra D.K., Furukawa T.A. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity // *J Psychosom Res.* – 2008. – Vol. 64, No. 4. – P. 357–362. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.12.003
2. Noor N., Urits I., Degueure A., Rando L., Kata V., Cornett E.M., Kaye A.D., Imani F., Narimani-Zamanabadi M., Varrassi G., Viswanath O. A Comprehensive Update of the Current Understanding of Chronic Fatigue Syndrome // *Anesth Pain Med.* – 2021. – Vol. 11, No. 3. – P. e113629. DOI: 10.5812/aapm.113629
3. Vernigora A.A., Brunilin R.V., Vostrikova O.V., Dushkin A.V., Kirillov I.A., Kotlyarova A.A., Meteleva E.S., Morozova E.A., Nawrozkiy M.B., Tolstikova T.G., Novakov I.A. Comparative evaluation of the pharmacological activity of fatty aromatic amides and amines with a framework moiety and their non-covalent complexes // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2023. – Vol. 57, No. 4. – P. 523–534. DOI: 10.1007/s11094-023-02915-z
4. Kotlyarova A.A., Ponomarev K.Yu., Morozova E.A., Korchagina D.V., Suslov E.V., Pavlova A.V., Tolstikova T.G., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. The effect of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes containing monoterpenoid moieties on the physical activity of mice // *Journal of Research in Pharmacy.* – 2020. – Vol. 24, No. 2. – P. 196–204. DOI: 10.35333/jrp.2020.136
5. Krittanawong C., Maitra N.S., Qadeer Y.K., Wang Z., Fogg S., Storch E.A., Celano C.M., Huffman J.C., Jha M., Charney D.S., Lavie C.J. Association of Depression and Cardiovascular Disease // *Am J Med.* – 2023. – Vol. 136, No. 9. – P. 881–895. DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.04.036
6. Todorova V., Ivanov K., Delattre C., Nalbantova V., Karcheva-Bahchevanska D., Ivanova S. Plant Adaptogens-History and Future Perspectives // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, No. 8. – P. 2861. DOI: 10.3390/nu13082861
7. Boumendjel M., Boucheher A., Feknous S., Taibi F., Rekioua N., Bouzeraa N., Chibi A., Feknous N., Baraoui A., N'har S., Toubal A., Taguida A., Zaidi H., Sekiou O., Bouziane I., Metai A., Bouaziz M., Benselhoub A., Boumendjel A., Messarah M. Adaptogenic activity of Cinnamomum camphora, Eucalyptus globulus, Lavandula stoechas and Rosmarinus officinalis essential oil used in North-African folk medicine // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* – 2021. – Vol. 67, No. 2. – P. 83–88. DOI: 10.14715/cmb/2021.67.2.12
8. Oliynyk S., Oh S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance // *Biomol Ther (Seoul).* – 2012. – Vol. 20, No. 5. – P. 446–456. DOI: 10.4062/biomolther.2012.20.5.446
9. Ковалев Н.С., Бакулин Д.А., Абросимова Е.Е., Куркин Д.В., Пустынников В.Э., Климович Ю.Н., Ткаченко И.М., Тюренков И.Н. Влияние адамантанового производного альфа-пирролидона на физическую работоспособность, психоэмоциональную и когнитивную функцию лабораторных животных в сравнении с бромантаном // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 98–102. DOI: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-98-102
10. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г., Непорожнева О.В., Гарабджиу А.В., Кочина Т.А., Воронков М.Г., Кузнецов В.А., Криворотов Д.В. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 3–43. DOI: 10.17816/RCF1143-43
11. Morozov I.S., Klimova N.V., Lavrova L.N., Avdyunina N.I., Pyatin B.M., Troitskaya V.S., Bykov N.P. N-adamantyl derivatives of aromatic amines. Part I. Synthesis and neurotropic activity of N-(adamant-2-yl)anilines // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 1998. – Vol. 32, No. 1. – P. 1–4. DOI: 10.1007/BF02464216
12. Morozov IS, Ivanova IA, Lukicheva TA. Actoprotector and adaptogen properties of adamantane derivatives (a review) // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2001. – Vol. 35, No. 5. – P. 235–238. DOI: 10.1023/A:1011905302667
13. Авторское свидетельство № 1826906 СССР, МПК А61К 31/136, А61К 31/135, А61Р 37/04. Иммуностимулирующее средство «Бромантан»: № 4947668: заявл. 21.06.1991: опубл. 07.07.1993 / Морозов И.С., Арцимович Н.Г., Фадеева Т.А. [и др.]; заявитель Научно-исследовательский институт фармакологии.
14. Tallerova A., Kovalenko L., Tsovin I., Durnev A., Seredenin S. Effects of the Novel Anti-Asthenic Drug Ladasten on Behavior and T-Cell Subsets Alterations in a Social Defeat Animal Model of Depression // *Pharmacology & Pharmacy.* – 2014. – Vol. 5. – P. 4–10. DOI: 10.4236/pp.2014.51002
15. Seredenin SB, Miramedova AG. Analysis of pharmacological properties of bromantane // *Biull Eksp Biol Med.* – 1999. – Vol. 128, No. 11. – P. 529–531.
16. Seredenin S.B., Miramedova A.G., Kozlovskaya M.M.

- The effect of bromantane on the behavior of inbred mouse strains with different phenotypes of emotional stress reaction // *Eksp Klin Farmakol.* – 1999. – Vol. 62, No. 3. – P. 3–6.
17. Авторское свидетельство № 1646256 А1 СССР, МПК С07С 233/65, А61К 31/165, А61К 31/166. 2-(пара-бромбензоил) или 2-(пара-хлорбензоил) аминокрепиданы, повышающие резистентность организма к действию экстремальных факторов среды обитания и обладающие иммуностимулирующей активностью: № 4735457/04 : заявл. 13.07.1989: опубл. 10.06.1996 / И.С. Морозов, Н.Г. Арцимович, Н.В. Климова [и др.].
  18. Тандура С.Н., Зарубаев В.В., Анфимов П.М., Киселев О.И. Противогриппозный химиопрепарат Дейтифорин // *Антибиотики и Химиотерапия.* – 2013. – Т. 58, № 1-2. – С. 36–48. EDN: SXWTHZ
  19. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review // *Int J Food Microbiol.* – 2004. – Vol. 94, No. 3. – P. 223–253. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022
  20. Vernigora A.A., Brunilin R.V., Burmistrov V.V., Davidenko A.V., Nawrozkiy M.B., Salykin N.A., Chernyshov V.V., Novakov I.A. New Efficient Approach to the Preparation of (+)-Camphor and (-)-Fenchone Anils under Homogeneous Catalysis Conditions // *Doklady Chemistry.* – 2023. – Vol. 512, No. 1. – P. 260–265. DOI: 10.1134/S0012500823600700
  21. Brunilin R.V., Vernigora A.A., Vostrikova O.V., Davidenko A.V., Nawrozkiy M.B., Salykin N.A., Novakov I.A. Development and competitive evaluation of methods for the reduction of (het)arylimines of cage-structured monoterpenoid ketones // *Russian Chemical Bulletin.* – 2022. – Vol. 71, No. 8. – P. 1662–1669. DOI: 10.1007/s11172-022-3576-1
  22. Vernigora A.A., Davidenko A.V., Salykin N.A., Brunilina L.L., Nebykov D.N., Lavrenov S.N., Isakova E.B., Trenin A.S., Nefedov A.A., Krasnov V.I., Polovyanenko D.N., Novakov I.A. Aniline derivatives containing a cage monoterpenoid fragment at the nitrogen atom: synthesis and study of antibacterial properties // *Russian Chemical Bulletin.* – 2024. – Vol. 73, No. 1. – P. 168–178. DOI: 10.1007/s11172-024-4129-6
  23. Prut L., Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review // *Eur J Pharmacol.* – 2003. – Vol. 463, No. 1-3. – P. 3–33. DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01272-X
  24. Pentkowski N.S., Rogge-Obando K.K., Donaldson T.N., Bouquin S.J., Clark B.J. Anxiety and Alzheimer's disease: Behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2021. – Vol. 127. – P. 647–658. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.005
  25. Beldjoud H., Barsegyan A., Roozendaal B. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala enhances object recognition memory and induces chromatin remodeling in the insular cortex // *Front Behav Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 108. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00108
  26. Chukicheva I.Yu., Shumova O.A., Shevchenko O.G., Kutchin A.V. Synthesis of N- and C-terphenylanilines and the study of their properties // *Russian Chemical Bulletin.* – 2024. – Vol. 73, No. 3. – P. 580–587. DOI: 10.1007/s11172-024-4168-z
  27. Stewart S.A. The effects of benzodiazepines on cognition // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66, Suppl. 2. – P. 9–13.
  28. Gravielle M.C. Activation-induced regulation of GABA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? // *Pharmacol Res.* – 2016. – Vol. 109. – P. 92–100. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.030
  29. Вернигора А.А., Брунилин Р.В., Бурмистров В.В., Давиденко А.В., Навроцкий М.Б., Салькин Н.А., Чернышов В.В., Новаков И.А. Новый эффективный подход к получению анилов (+)камфоры и (-)фенхона в условиях гомогенного катализа // *Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах.* – 2023. – Т. 512, № 1. – С. 52–58. DOI: 10.31857/S2686953522600775

#### АВТОРЫ

**Вернигора Андрей Александрович** — старший преподаватель кафедры органической химии ФГБОУ ВО ВолгГТУ. ORCID ID: 0000-0001-6456-0910. E-mail: vernigoraa@vstu.ru

**Брунилина Лейла Липпаритовна** — кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВО ВолгГТУ. ORCID ID: 0000-0001-9956-5412. E-mail: leila\_1974@mail.ru

**Кажберов Андрей Викторович** — студент группы ХТ-341 ФГБОУ ВО ВолгГТУ. ORCID ID: 0009-0002-4544-3393. E-mail: andejkazberov37042@gmail.com

**Болохов Никита Сергеевич** — аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2458-5731. E-mail: nikita.bolokhov@volgmed.ru

**Похлебин Александр Андреевич** — аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0474-5005. E-mail: sphlebin12340@mail.ru

**Соколова Алина Александровна** — аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5116-8458. E-mail: sokolovaaa.volgmed@gmail.com

**Пустынников Владислав Эдуардович** — аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9561-5320. E-mail: Pustynnikov.volgmed@gmail.com

**Тюренок Иван Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0001-7574-3923. E-mail: fibfuv@mail.ru

**Новаков Иван Александрович** — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической, физической химии и физико-химии полимеров ФГБОУ ВО ВолгГТУ; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-0980-6591. E-mail: phanchem@vstu.ru

**Краснов Вячеслав Иванович** — кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГБУН НИОХ СО РАН. ORCID ID: 0000-0002-5387-8365. E-mail: krasnov@nioch.nsc.ru

**Половяненко Дмитрий Николаевич** — кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, руководитель лаборатории ФГБУН НИОХ СО РАН. ORCID ID: 0009-0000-3835-825X. E-mail: dpolo@nioch.nsc.ru



УДК 615.12:615.07(476)



## Деятельность производственных аптек и возможные риски нарушения исключительных прав на оригинальные лекарственные средства

А.В. Алехин<sup>1,2</sup>, Т.Н. Эриванцева<sup>3</sup>, В.О. Калятин<sup>4,5</sup>, Р.А. Иванов<sup>6</sup>, Н.А. Алехина<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Общество с ограниченной ответственностью «УК Фармаклон»,

Россия, 123610, г. Москва, наб. Краснопресненская, д. 12, помещение 1542В

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана

(Национальный исследовательский университет)»,

Россия, 125039, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, стр. 2

<sup>3</sup> Евразийское патентное ведомство Евразийской патентной организации,

109012, Россия, г. Москва, М. Черкасский пер., д. 2

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Исследовательский центр частного права имени С.С. Алексеева при Президенте Российской Федерации»,

Россия, 103132, г. Москва, ул. Ильинка, д. 8, стр. 2

<sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,

Россия, 109028, г. Москва, Покровский бульвар, д. 11

<sup>6</sup> Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования

«Научно-технологический университет «Сириус»,

354340, Россия, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», Триумфальный пр-д, д. 1

<sup>7</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

Россия, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: ru-patent@mail.ru

Получена 28.10.2024

После рецензирования 30.12.2024

Принята к печати 02.02.2025

В России с 2022 года началось возрождение производственных аптек. Для эффективного использования возможностей таких аптек требуется учесть важность исключения риска нарушения прав на результаты интеллектуальной деятельности.

**Цель.** Изучение зарубежной практики производственных аптек с точки зрения нарушения исключительных прав, а также позиции зарубежных патентных ведомств и Всемирной организации интеллектуальной собственности (ВОИС).

**Материалы и методы.** Ключевым аспектом исследования стало изучение зарубежной практики нарушений исключительных прав на оригинальные лекарственные препараты. Проведён информационный поиск публикаций, касающихся деятельности производственных аптек в мире, а также вопросов регулирования взаимосвязи их деятельности и законодательства в области интеллектуальной собственности.

**Результаты.** В статье проанализированы зарубежные судебные практики и позиции патентных ведомств, обобщенные ВОИС, относительно данного вопроса. Результаты и обсуждение основаны на рассмотрении зарубежных судебных дел и законодательных норм, касающихся производства запатентованных лекарственных препаратов в производственных аптеках. Представлены примеры судебных дел, поднимающих вопросы нарушений исключительных прав.

**Заключение.** В России на законодательном уровне закреплена возможность разового изготовления в аптеках по рецептам врачей препаратов с использованием изобретения. Однако это разрешение касается только «конкретного рецепта». Одним из возможных вариантов снижения остроты проблемы может быть прямое разрешение аптекам использовать подрядчиков для выполнения конкретного запроса. Также требует раскрытия понятие «разового изготовления», что может расширить возможности аптек. Полученные результаты могут быть использованы в рамках законодательного регулирования изготовления лекарственных средств в аптечной организации.

**Для цитирования:** А.В. Алехин, Т.Н. Эриванцева, В.О. Калятин, Р.А. Иванов, Н.А. Алехина. Деятельность производственных аптек и возможные риски нарушения исключительных прав на оригинальные лекарственные средства. *Фармация и фармакология*. 2024;12(4):309-320. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-4-309-320

© А.В. Алехин, Т.Н. Эриванцева, В.О. Калятин, Р.А. Иванов, Н.А. Алехина, 2024

**For citation:** A.V. Alekhin, T.N. Eriyantseva, V.O. Kalyatin, R.A. Ivanov, N.A. Alekhina. The work of compounding pharmacies and the possible risks of violating the exclusive rights to original medicines. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(4):309-320. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-4-309-320



**Ключевые слова:** лекарственные средства; производственные аптеки; патент; изобретение; интеллектуальная собственность; исключительное право

**Список сокращений:** ЛС — лекарственное средство; ГК РФ — Гражданский Кодекс Российской Федерации; ЕАПК — Евразийская Патентная Конвенция; ЕАПВ — Евразийское патентное ведомство; ВОИС — Всемирная организация интеллектуальной собственности; ВТО — Всемирной торговой организации; NCBI — Национальный центр биотехнологической информации, FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США; ПКПП — Постоянный комитет по патентному праву, ЕПО — Европейская патентная организация.

## The work of compounding pharmacies and the possible risks of violating the exclusive rights to original medicines

A.V. Alekhin<sup>1,2</sup>, T.N. Erivantseva<sup>3</sup>, V.O. Kalyatin<sup>4,5</sup>, R.A. Ivanov<sup>6</sup>, N.A. Alekhina<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Farmaklon Group,

12 Krasnopresnenskaya Emb., room 1542B, Moscow, Russia, 123610

<sup>2</sup> Bauman Moscow State Technical University (National Research University),

10 Presnenskaya Emb., bldg 2, Moscow, 125039, Russia

<sup>3</sup> Eurasian Patent Office of the Eurasian Patent Organization,

2 Cherkassky Lane, Moscow, Russia, 109012

<sup>4</sup> Private Law Research Centre under the President of the Russian Federation named after S.S. Alexeev,

8 Ilyinka Str., Moscow, Russia, 103132

<sup>5</sup> Higher School of Economics,

11 Pokrovsky Blvd, Moscow, Russia, 109028

<sup>6</sup> Sirius University,

1 Triumphalny Ave., Krasnodar Territory, Federal Territory "Sirius", Russia, 354340

<sup>7</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

8 Trubetskaya Str., bldg 2, Moscow, Russia, 119991

E-mail: ru-patent@mail.ru

Received 28 Oct 2024

After peer review 30 Dec 2024

Accepted 02 Feb 2025

The revival of production pharmacies in Russia began in 2022. To effectively use the capabilities of compounding pharmacies, it is necessary to take into account the importance of eliminating the risk of infringement of intellectual property rights.

**The aim.** The study of the foreign practice of compounding pharmacies in terms of infringement of exclusive rights, as well as the position of foreign patent offices and the World Intellectual Property Organization (WIPO).

**Materials and methods.** A key aspect of the research was the study of the foreign practice of violating the exclusive rights to original medicines. An information search was conducted for publications related to the activities of compounding pharmacies in the world, as well as issues related to the regulation of the relationship between their activities and legislation in the field of intellectual property.

**Results.** The article analyzes foreign judicial practices and positions of patent offices, summarized by WIPO, on this issue. The results and discussion are based on the consideration of foreign court cases and legislative norms related to the production of patented drugs in compounding pharmacies. The examples of court cases that raise issues of violations of exclusive rights are given.

**Conclusion.** In Russia, the possibility of one-time compounding of drugs using the invention in pharmacies according to doctors' prescriptions is fixed at the legislative level. However, this permission only applies to a "specific recipe". One possible way to reduce the severity of the problem may be to directly allow pharmacies to use contractors to fulfill a specific request. The concept of "one-time compounding" also requires disclosure, which may expand the capabilities of pharmacies. The results obtained can be used in the framework of legislative regulation of the compounding of medicines in a pharmacy.

**Keywords:** drugs; compounding pharmacies; patent; invention; intellectual property; exclusive right

**Abbreviations:** CC RF — Civil Code of the Russian Federation; EAPC — Eurasian Patent Convention; EAPO — Eurasian Patent Office; WIPO — World Intellectual Property Organization; WTO — World Trade Organization; NCBI — National Center for Biotechnological Information; FDA — US Food and Drug Administration; SCP — Standing Committee on the Law of Patents; EPO — European Patent Organization.

## ВВЕДЕНИЕ

В 2022 году был принят Федеральный закон от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»<sup>1</sup>, регламентирующий возрождение производственных аптек в России (РФ). Эта инициатива не является новшеством, введённым исключительно в РФ. Изготовление лекарств в аптеке — это неотъемлемая часть оперативного оказания индивидуальной фармацевтической помощи пациентам, когда нет подходящих лекарственных средств (ЛС) на рынке или в случае, когда требуется конкретная лекарственная форма [1–3]. С 2023 года аптеки получили возможность производить ЛС по индивидуальным рецептам врачей, используя существующие медикаменты в необходимых дозировках [4–6]. В связи с отсутствием реестра производственных аптек достоверно оценить динамику их открытия с момента принятия законодательных изменений сложно. Согласно экспертным оценкам<sup>2</sup> в настоящее время в РФ работает около 460 производственных аптек, а лицензии на производственную деятельность имеют порядка 2000 аптечных организаций. Масштабным проектом в рамках возрождения производственных аптек стало анонсированное в 2024 году создание опытно-промышленного производства для изготовления «орфанных» ЛС. Оно будет работать по принципу производственной аптеки. Проект реализуется на федеральной территории «Сириус»<sup>3</sup>. Его открытие запланировано в 2025 году<sup>4</sup>.

Деятельность производственных аптек, позволяющих оперативно замещать возникающий лекарственный дефицит, учитывая индивидуальные потребности пациентов, тесно сопряжена с интеллектуальной собственностью, с оборотом прав на результаты интеллектуальной деятельности в рассматриваемой сфере, а именно с исключительными правами на оригинальное (или референтное) ЛС, которое воспроизводится аптеками. В РФ производственные аптеки только начинают развиваться, в то время как подобные

аптеки функционируют в странах Европы [7–9] и США [10] десятки лет. В связи с этим для минимизации рисков, связанных с работой подобных аптек, авторы статьи решили изучить зарубежную практику деятельности таких аптек с точки зрения нарушений исключительных прав, а также позиции зарубежных патентных ведомств и Всемирной организации интеллектуальной собственности (ВОИС). Важность понимания данного аспекта объясняется тем, что выпуск ЛС тесно связан с наличием на них и их компоненты исключительных прав, предоставляемых патентом. Нарушение исключительных прав влечет за собой судебные иски производителя оригинального препарата к нарушителю, которым в данном случае может выступать производственная аптека.

**ЦЕЛЬ.** Анализ развития производственных аптек в призма возможных рисков нарушения исключительных прав на оригинальные лекарственные средства, находящиеся под охраной патента на изобретение и свидетельства на товарный знак.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён информационный поиск публикаций, касающихся наличия производственных аптек в различных странах, а также вопросов регулирования взаимосвязи их деятельности и законодательства в области интеллектуальной собственности. Поиск проводили в таких базах данных, как: Всемирная организация интеллектуальной собственности (ВОИС), Национальный центр биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information, NCBI), ScienceDirect, Управление по контролю качества пищевых продуктов и ЛС США (Food and Drug Administration, FDA), научной электронной библиотеки elibrary.ru. Так же в поисковые результаты включали публикации, найденные посредством сервиса Академия Google. Кроме того, в объём поиска были включены нормативно-правовые базы РФ, зарубежных стран и международных сообществ, касающиеся производства и введения в гражданский оборот ЛС.

Поиск проводился по следующим ключевым словам и словосочетаниям: «intellectual property», «compounding pharmacy», «law», «patent», «drugs», «extemporal production», а также по их русскоязычным аналогам: «интеллектуальная собственность», «производственные аптеки», «суды», «патент», «препарат», «лекарственное средство», «экстемпоральное производство».

Период анализа публикаций на тему статьи составил — с ноября 2024 по январь 2025 года, глубина поиска — 20 лет.

Проведённый по ключевым словам поиск на английском языке в базе ScienceDirect позволил выявить 954 тематических работы. После отсева публикаций, касающихся вопросов как такового

<sup>1</sup> Федеральный закон от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202212050043>

<sup>2</sup> Невинная И. Эксперт объяснила важность производственных аптек для орфанных пациентов // Проекты России. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://rg.ru/2024/08/17/ekspert-obiasnila-vazhnost-proizvodstvennyh-aptek-dlia-orfannyh-pacientov.html>

<sup>3</sup> Инновационная аптека для изготовления орфанных препаратов появится в «Сириусе» в 2024 году. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://sirius.gov.ru/tpost/innovatsionnaya-apteka-dlya-izgotovleniya-orfannykh-preparatov-poyavitsya-v-siriuse-v-2024-godu?ysclid=m38lwj36gi311746142>

<sup>4</sup> Аптеку для создания редких лекарств запустят в Сириусе в 2025 году // Коммерсантъ. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/doc/7283342?ysclid=m38ouybk859117313>

патентования фармацевтических изобретений и деятельности производственных (компаунд) аптек ( $n=895$ ), а также схожих по сути содержания статей ( $n=31$ ), в обзор было включено 28 научных статей.

Проведённый поиск по ключевым словам на русском языке в научной электронной библиотеке eLibrary.ru позволил выявить 213 тематических работ после исключения схожих по сути содержания статей ( $n=191$ ), в обзор было включено 22 научные статьи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Постановка проблемы

Аптеки появились много столетий назад и с тех пор играют в обществе важную роль. Считается, что первая аптека открылась в VIII в. в Багдаде, а в России только в 1581 году [11], и с момента создания государство всегда уделяло им большое внимание. В течение многих лет аптеки являлись основным учреждением для изготовления ЛС и лишь с развитием массового промышленного фармпроизводства им стали уделять меньше внимания. В настоящее время аптечные учреждения, помимо розничной торговли ЛС, также обеспечивают изготовление ЛС для своих клиентов. Именно индивидуальная направленность производственной деятельности аптек характеризует её в системе обеспечения общества ЛС [12–14]. Если до недавнего времени это означало, что аптеки практически не занимались производством сложных современных ЛС, то сегодня ситуация значительно меняется. Аптеки способны восполнить нехватку определённых ЛС на рынке, обеспечить производство препаратов, ориентированных на редкие заболевания и т.д. Вполне понятно, что законодатель не может оставлять данную сферу вне своего внимания.

Важнейшей проблемой, возникающей в этой области, является необходимость защитить интеллектуальную собственность при обеспечении интересов общества по производству ЛС. Общее правило, установленное законодательством об интеллектуальной собственности — использование объекта охраны допускается только с согласия правообладателя кроме *случаев, предусмотренных законом*<sup>5</sup>. Очевидно, что аптечное учреждение не может получить лицензию от правообладателя на разовое производство ЛС, поэтому национальные законы, как правило, предусматривают разрешение таких действий без согласия правообладателя и без выплаты вознаграждения. Однако широкое использование аптеками (например, при развитии концепции производственных аптек) этой возможности способно создать определённые проблемы для правообладателей. В этой связи важно оценить то, насколько реальны эти проблемы и нуждается ли действующее законодательство в корректировках.

<sup>5</sup> п. 1 ст. 1229 Гражданского Кодекса Российской Федерации. «Исключительное право». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102110716>

### Международные аспекты регулирования производства ЛС аптечными учреждениями

На 36 сессии ВОИС, состоявшейся в Женеве 14–18 октября 2024 года, в рамках работы Постоянного комитета по патентному праву (ПКПП) обсуждался вопрос отношения национальных и региональных патентных ведомств к разовому приготовлению ЛС в аптеках, в том числе в судебной практике<sup>6</sup>.

Законодательство 85 стран (в том числе РФ, Канады, Бразилии, Японии, Франции, Республики Корея, Испании, Швеции, Швейцарии, Соединенного Королевства и др.), относящееся к обороту прав на результаты интеллектуальной деятельности, предусматривает исключение, касающееся разового (экстемпорального) приготовления ЛС. Это отвечает нормам международного права. Так в статье 30 Соглашения по торговым аспектам прав на результаты интеллектуальной собственности (Соглашение ТРИПС) перечислены принципы, которые регулируют исключения из прав, устанавливаемые участниками Всемирной торговой организации (ВТО). В частности, в статье говорится, что члены ВТО могут вводить ограниченные исключения прав, предоставляемых патентом, если *«такие исключения необоснованно не вступают в противоречие с нормальным использованием патента и необоснованно не ущемляют законные интересы патентообладателя, учитывая законные интересы третьих лиц»*<sup>7</sup>.

Эта формула позволяет вводить в национальное законодательство новые нормы о производстве ЛС аптеками, расширяя их возможности, однако до уровня, когда правообладатели будут ущемлены в своих коммерческих планах и создадут ущерб возможности реализации их продуктов.

По мнению стран, которые представили позиции в ВОИС в отношении рассматриваемого вопроса, целями исключения из перечня действий, квалифицирующихся как нарушение исключительных прав правообладателя, являются:

1. Обеспечение баланса прав, который необходим при соблюдении прав пациентов на охрану здоровья и свободный доступ к ЛС при одновременном соблюдении прав патентообладателя фармацевтических инноваций (например, такова точка зрения Бразилии<sup>8</sup>).
2. Сохранение заинтересованности общества в охране здоровья людей. Так, фармацевты

<sup>6</sup> WIPO. Standing Committee on the Law of Patents. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://www.wipo.int/meetings/en/details.jsp?meeting\\_id=80917](https://www.wipo.int/meetings/en/details.jsp?meeting_id=80917)

<sup>7</sup> WIPO. World Trade Organization (WTO). Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/en/text/379915>

<sup>8</sup> WIPO. Questionnaire on Exceptions and Limitations to Patent Rights. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.wipo.int/scp/en/exceptions>

должны иметь возможность создавать рецептурные препараты, гарантируя оказание медицинской помощи пациентам и при этом не боясь нарушить патентные права (таковы позиции Республики Корея и Чешской Республики<sup>9</sup>).

3. Облегчение деятельности врачей и фармацевтов. Врачи должны назначать ЛС без учёта ограничений, которые могут возникать из-за действия исключительных прав.

Концепция ВОИС поддерживает цели, направленные на поощрение инноваций в различных областях, включая медицину, и не ставит ограничений на способы удовлетворения потребностей пациентов с использованием персонализированных ЛС по индивидуальным рецептам врачей.

В рамках работы Постоянного комитета по патентному праву обсуждались, в том числе, вопросы трактовки рассматриваемого исключения, а именно, какие конкретно аптеки могут пользоваться данной нормой, и кто должен готовить по индивидуальному рецепту ЛС. Интересно отметить, что опрошенными государствами норма трактуется весьма широко в части типа места, где и кем будет приготовлено ЛС. В частности, согласно позиции Европейского патентного ведомства (ЕРО), представленной в рамках работы указанного комитета, обсуждаемое приготовление должно осуществляться в аптеках, в том числе и больничных, а готовить ЛС может не только фармацевт, но и вспомогательный персонал. Представители ЕРО также считают, что данное исключение относится и к ветеринарной сфере.

Кроме того, была высказана позиция, что исключение не касается приготовления ЛС для хранения, а применимо лишь для изготовления препарата для конкретного пациента.

Как говорилось выше, вопрос об изготовлении фармацевтами рецептурного ЛС обсуждался представителями патентных ведомств 85 стран, а также экспертами Евразийского патентного ведомства (ЕАПВ) и ЕРО. Они пришли к выводу, что в области изготовления ЛС в аптеках еще не сложилась устойчивая судебная практика, касающаяся нарушений исключительных прав производителей оригинальных медикаментов. Было отмечено лишь несколько судебных дел.

Так, одним из подобных дел был спор между корпорациями Sanofi-Aventis Farmaceutica Ltda и Farma Ltda. Он касался запатентованного действующего вещества «римонабант», применяемого для лечения ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний (Sanofi-Aventis Farmaceutica Ltda против Sp Farma Ltda, Суд штата Сан-Паулу,

18 апреля 2013 г., дело № 0158190-77.2008.8.26.0100, Бразилия). Представитель Sanofi-Aventis Farmaceutica Ltda утверждал, что ответчик нарушает права компании на запатентованное изобретение путём ввоза и продажи римонабанта в Бразилии. По мнению истца, действия ответчика не подпадают под исключения, так как Farma Ltda не производит лекарственных препараты по индивидуальным рецептам, а только занимается поставками вещества в аптеки. В свою очередь, аптеки изготавливают ЛС, не имея на это соответствующего разрешения, что нарушает права истца. В итоге 18 апреля 2013 года суд в Сан-Паулу принял решение, в соответствии с которым поставка римонабанта в аптеки, изготавливающие на его основе ЛС, подпадает под действие п. III ст. 43 Закона о промышленной собственности Бразилии<sup>10</sup>. В документе говорится: «43. Положения предыдущей статьи не применяются: [...] III. к приготовлению лекарства по рецепту врача для индивидуальных случаев, выполняемому квалифицированным специалистом, а также к приготовленному таким образом лекарству». Таким образом, суд посчитал, что ответчик действовал в интересах конкретных пациентов, ввозя для аптек римонабант, используемый для приготовления отдельных рецептурных ЛС. В связи с этим, суд не увидел нарушения патента. Он также пришел к выводу, что реклама ответчика, направленная на привлечение новых клиентов, не является нарушением патентных прав. Это дело важно тем, что оно показало потребность расширительного толкования обычного ограничения исключительного права, предусмотренного для аптечных учреждений.

Важно отметить, что в документе, опубликованном Секретариатом Постоянного комитета по патентному праву (ВОИС, Женева) по итогам обсуждения 14–18 октября 2024 года вопросов исключений — отсутствует позиция США. В то время как именно в США в последние десятилетия развиваются производственные аптеки (в США они называются компаундные аптеки — Compounding Pharmacies) и имеется обширная судебная практика.

### Отношение производителей ЛС к деятельности производственных аптек в США и позиция FDA

Согласно позиции FDA<sup>11</sup> врачи в больницах и других медицинских учреждениях вправе выписать пациенту рецепт на составное ЛС, которое не получило одобрения FDA [15]. Это допустимо в двух случаях:

<sup>10</sup> Статья 43 (III) Закона № 9.279 от 14 мая 1996 года, Закон о промышленной собственности с изменениями, внесенными Законом № 14.200 от 2 сентября 2021 года, Бразилия. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/515>

<sup>11</sup> U.S. Food and Drug Administration. Compounding and the FDA: Questions and Answers. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/compounding-and-fda-questions-and-answers#:~:text=What%20is%20compounding%3F,drugs%20are%20not%20FDA%2Dapproved>

<sup>9</sup> WIPO. SCP Electronic Forum: Comments and Documents (SCP/36). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://www.wipo.int/scp/en/meetings/session\\_36/comments\\_received.html](https://www.wipo.int/scp/en/meetings/session_36/comments_received.html)



1. ЛС, одобренное FDA, не может быть использовано для конкретного пациента по причине возможности возникновения аллергической реакции на определённые компоненты или из-за недоступности необходимой формы препарата, как в случае, когда пациент не может проглотить таблетку или капсулу из-за возраста и ему необходимо принимать ЛС в другой форме, например, в виде суспензии.
2. ЛС на момент назначения пациенту находится в списке дефицитных.

Тот факт, что ЛС не одобрено FDA, то есть оно не прошло проверку на безопасность и эффективность, наиболее часто выступает основным аргументом, используемым фармацевтическими производителями оригинальных ЛС против деятельности компаунд-аптек. По их мнению, рецептурные ЛС, приготовленные в аптеке, подвергают пациентов риску утраты здоровья [16–18], так как отсутствие контроля за процессом приготовления такого ЛС может привести, например, к низкой или, наоборот, излишне завышенной дозе действующего вещества [8, 19, 20].

Однако в США нормативный документ FDA содержит правила, регулирующие изготовление ЛС в компаунд-аптеках<sup>12</sup> (в российском законодательстве аналогом понятия «компаунд-аптеки» являются производственные аптеки). Так разделы 503А и 503В FDA в основном касаются изготовления ЛС. Раздел 503А<sup>13</sup> применяется к изготовлению ЛС для людей лицензированным фармацевтом в лицензированной государством аптеке или федеральном учреждении, или лицензированным врачом, который не зарегистрирован в FDA как аутсорсинговое учреждение. Раздел 503В применяется к изготовлению ЛС для больных в аутсорсинговом учреждении<sup>14</sup>. Аутсорсинговые учреждения — это категория производителей ЛС, созданная в 2013 году Законом о качестве и безопасности ЛС<sup>15</sup>. Аутсорсинговые учреждения проверяются FDA.

Таким образом, деятельность как лицензированных аптек, так и аутсорсинговых учреждений регулярно контролируется и инспектируется.

Стоит отметить, что биологические продукты нельзя изготовить по рецепту врача в соответствии

с разделами 503А и 503В Закона о ЛС<sup>16</sup>. Понятие «биологический продукт» объясняется в разделе 351(i)(1) Public Health Service Act (PHS). Под определение этого термина подходит вакцина, вирус, токсин и антитоксин, терапевтическая сыворотка, кровь и ее компоненты, аллергенный продукт, а также белок (за исключением химически синтезированного полипептида) или аналогичный продукт, или арсфенамин, или производное арсфенамина (любое другое трехвалентное органическое соединение мышьяка), используемые для профилактики и лечения заболевания или состояния пациента. Раздел 351(a)(1) Закона PHS запрещает введение в торговлю любого биологического продукта, если «лицензия... не действует для биологического продукта». Для того, чтобы FDA одобрило такой продукт, он должен содержать данные, демонстрирующие безопасность, чистоту и эффективность, а также данные о том, что объект, на котором биологический продукт будет производиться, обрабатываться, упаковываться или храниться, соответствует стандартам, разработанным для обеспечения того, чтобы биологический продукт продолжал быть безопасным, чистым и эффективным (раздел 351(a)(2)(C) Закона PHS). Все это довольно сложно соблюсти в рамках изготовления ЛС по рецепту [21–23].

Хотя американское законодательство скрупулёзно регламентирует вопросы деятельности учреждений, имеющих право выпускать ЛС по рецептам врачей, существует много публикаций о судебных спорах, касающихся выпуска таким образом изготовленных ЛС.

В частности, отмечается рост числа судебных исков<sup>17</sup>, что связано с распространённостью практики изготовления ЛС по рецептам. Судебные иски подаются фармацевтическими компаниями и касаются сферы нарушения исключительных прав. В судебных исках главным образом содержатся претензии, основанные на:

1. Нарушении законов о мошеннической и недобросовестной торговой практике, нарушении патентных прав, нарушении закона Лэнхэма (Федеральный закон о товарных знаках США)<sup>18</sup> из-за ложных

<sup>12</sup> U.S. Food and Drug Administration. FD&C Act Provisions that Apply to Human Drug Compounding. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fdc-act-provisions-apply-human-drug-compounding>

<sup>13</sup> U.S. Food and Drug Administration. Section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/section-503a-federal-food-drug-and-cosmetic-act>

<sup>14</sup> U.S. Food and Drug Administration. Text of Compounding Quality Act. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/text-compounding-quality-act>

<sup>15</sup> U.S. Food and Drug Administration. Compounding and the FDA: Questions and Answers.

<sup>16</sup> U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Mixing, Diluting, or Repackaging Biological Products Outside the Scope of an Approved Biologics License. Application Guidance for Industry. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/90986/download?attachment>

<sup>17</sup> Compounding Pharmacies in the US - Market Research Report (2014–2029). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ibisworld.com/united-states/industry/compounding-pharmacies/5706/>

<sup>18</sup> Intellectual Property Challenges for 503A Pharmacy Compounding. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.frierlevitt.com/articles/intellectual-property-challenges-for-503a-pharmacy-compounding/>



- заявлений в рекламе продукции, а также нарушении прав на товарные знаки.
2. Нарушении принципов безопасности жизни пациентов в связи с тем, что приготовленные по рецепту ЛС не проходят предпродажную проверку на безопасность, эффективность или качество. Изготовленные ЛС, производимые в аптеках, не подвергаются оценке FDA на безопасность или эффективность, не имеют стандартной маркировки или информации о применении и не обязаны сообщать о побочных эффектах в FDA в отличие от одобренных FDA ЛС. Качество продукции оценивается непоследовательно, а тестирование проводится непостоянно.
  3. Нарушении патентов, так как они подтверждают исключительные права на производство, использование, продажу запатентованного продукта. По мнению фармпроизводителей<sup>19</sup>, только аптеки, занимающиеся изготовлением ЛС по рецептам, а не их поставщики (т. е. производители субстанций) освобождены от нарушения патентных прав.

Согласно проанализированным публикациям, нарушение патентных прав может быть признано в случае, если приготовленный по рецепту ЛС является «по сути копией» коммерчески доступного ЛС на момент назначения его пациенту<sup>20</sup>.

Что касается нарушения прав на товарный знак, то большинство дел против аптек возбуждено из-за изготовления семаглутида<sup>21</sup>. Аптеки обвиняют в нарушении товарного знака и недобросовестной конкуренции, а также ложной и вводящей в заблуждение рекламе. Основным аргументом в судебных исках является то, что аптеки «выдают» свои неутвержденные рецептурные ЛС, якобы содержащие семаглутид, за «Оземпик» или «Вегови», или в некоторых случаях продвигают свою продукцию под видом этих фирменных продуктов (Novo Nordisk v. A/S v. Effinger Health PA Tallahassee Clinic, Case No. 4:23-cv-00265 (D.C. N. D. 21 июня 2023 года)). В частности, обвинения заключаются в том, что производители рецептур используют название фирменного ЛС в своей рекламе и продвижении на своем веб-сайте, и что при их просмотре желающие получить оригинальное ЛС пациенты вводятся в заблуждение за счёт использования на таком сайте товарного знака. Другим обвинением, предъявляемым аптекам, производящим семаглутид, — выпуск небезопасных

подделок «Оземпик»<sup>22</sup> [20]. Так издательство Bloomberg<sup>23</sup> описывает случаи, когда в Луизиане одна аптека произвела почти 300 флаконов инъекционного препарата для похудения без проведения надлежащего тестирования на наличие загрязняющих веществ, а в Аризоне аптека смешивала ЛС в нестерильных условиях. Все это привело к развитию побочных эффектов у пациентов.

Обозначенные здесь проблемы показывают, что предоставление аптечным учреждениям права производить ЛС влечёт весьма разноплановые, хоть и связанные вопросы.

Несмотря на наличие судебных споров в иностранных юрисдикциях относительно деятельности компаунд-аптек, во многих публикациях зарубежных авторов отмечено, что выпуск ЛС по рецептам врачей является одним из эффективных путей решения вопроса острого дефицита ЛС<sup>24</sup>. Лицензированные фармацевты могут создавать ЛС, которые недоступны в продаже в связи с остановкой производства, дефицита или других проблем с цепочкой поставок. Аптеки, занимающиеся изготовлением ЛС, обслуживают небольшие местные группы пациентов и врачей, локально решая вопросы дефицита. Другим преимуществом изготовления ЛС по рецепту является персонализированный подход к лечению пациента<sup>25</sup> — изготовление индивидуальной дозировки ЛС, индивидуального состава ЛС, индивидуальной лекарственной формы ЛС [24, 25].

### Развитие производственных аптек в России по данным на 2024 год в контексте патентного законодательства

Правовой статус аптек в нашей стране определён Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», который устанавливает, что аптечная организация — это «организация, структурное подразделение медицинской организации, осуществляющее розничную торговлю лекарственными препаратами, в том числе дистанционным способом, хранение, перевозку, изготовление и отпуск лекарственных препаратов для медицинского применения

<sup>22</sup> Unsafe Ozempic Knockoffs Are Flooding the Market // Bloomberg. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2024-07-22/ozempic-wegovy-knockoffs-for-weight-loss-are-flooding-market>

<sup>23</sup> Unsafe Ozempic knockoffs are flooding the market // BNN Bloomberg. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.bnnbloomberg.ca/business/2024/07/22/unsafe-ozempic-knockoffs-are-flooding-the-market/>

<sup>24</sup> Kumar S. Compounding Inequities Through Drug IP and Unfair Competition (February 26, 2024). Shweta K., Compounding Inequities Through Drug IP and Unfair Competition, 102 Wash. U. L. Rev. (forthcoming 2024), — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://ssrn.com/abstract=4739356>

<sup>25</sup> Health Dimensions Clinical Pharmacy. Compounding pharmacy vs retail pharmacy: Top 5 ways they're different. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.hdrx.com/general/compounding-pharmacy-vs-retail-pharmacy-top-five-ways-theyre-different/>

<sup>19</sup> U.S. Food and Drug Administration. Compounding and the FDA: Questions and Answers.

<sup>20</sup> Там же.

<sup>21</sup> Why millions are trying FDA-authorized alternatives to Big Pharma's weight loss drugs // Popular Science. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.popsci.com/health/glp1-compounding-pharmacies-wegovy-zepbound-copycat-drugs-shortages/>

в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона»<sup>26</sup>. Таким образом возможность изготовления аптеками ЛС изначально вытекает из функциональных характеристик этой организации. Однако при осуществлении своих функций аптеки должны действовать с соблюдением законодательства об интеллектуальной собственности.

Общий принцип, установленный ГК РФ, — иные лица, чем правообладатель, не могут использовать соответствующие результат интеллектуальной деятельности или средство индивидуализации без согласия правообладателя, за исключением случаев, предусмотренных этим законом<sup>27</sup>.

При этом стоит отметить, что ЛС состоит из фармацевтических субстанций, каждая из которых может отдельно охраняться патентом. Согласно ст. 1358 ГК РФ, патентообладателю принадлежит исключительное право использования изобретения любым не противоречащим закону способом. Под использованием изобретения понимается — ввоз на территорию России, изготовление, дальнейшее применение, в том числе предложение о продаже, сама продажа и иное введение в гражданский оборот или хранение для этих целей продукта, при создании которого применялось изобретение, полезная модель либо промышленный образец. Соответственно, для производства ЛС нужно или получить согласие правообладателя или воспользоваться одним из исключений, установленных ГК РФ.

В России на законодательном уровне закреплена возможность разового изготовления в аптеках по рецептам врачей ЛС с использованием изобретения (подп. 5 п.1 ст. 1359 ГК РФ)<sup>28</sup>. Такое действие не считается нарушением патентных прав. Стоит отметить, что возрождение производственных аптек в России началось в 2022 году. Начиная с 2023 года, аптеки снова стали осуществлять изготовление ЛС по рецептам врача с индивидуальными дозировками. Однако на сегодняшний день практика судебных споров, касающихся вопросов нарушения исключительных прав правообладателей субстанций или ЛС, еще не наработана.

Публикаций по интересующей нас теме, трактовок указанной нормы ГК РФ, весьма мало. Вместе с тем стоит отметить следующий комментарий российских специалистов в области патентного права<sup>29</sup>: «...5. Подпункт 4 п. 1 комментируемой

статьи дополнительно ограничивает сферу действия исключительного права патентообладателя, не допуская ее распространения на личные, семейные, домашние или иные не связанные с предпринимательской деятельностью нужды, если целью такого использования не является получение прибыли (дохода). С одной стороны, в таком подходе отражено стремление законодателя установить баланс интересов патентообладателя и общества в целом. С другой стороны, речь идет о сфере, в которой число лиц, использующих изобретение, полезную модель, промышленный образец, может быть столь большим, а масштабы использования каждым из них столь малы, что реализация прав патентообладателя и защита его интересов со стороны государства становятся практически невозможны. 6. Положение, содержащееся в подп. 5 п. 1 ст. 1359, обусловлено причинами, аналогичными перечисленным в комментарии к подп. 4.»

Таким образом, одной из причин существования данного ограничения исключительного права является практическая невозможность запретить такой вариант использования соответствующих объектов патентного права.

При этом очень важно, что в данном случае отсутствует введение полученных продуктов в гражданский оборот: «Вопреки бытующему мнению в данном случае не требуется специального указания на то, что для свободного использования ЛС мало его изготовить, надо его еще и продать, т.е. ввести в оборот. «Купли–продажи» здесь нет: лекарство изготавливается за плату, но по заказу лица, предъявляющего рецепт, т.е. налицо договор подряда. Соответственно рассматриваемый способ вообще не предполагает введения изготовленного ЛС в оборот (нарушением исключительного права будет как раз продажа заказчиком изготовленного ЛС)»<sup>30</sup>.

Таким образом опасность таких действий для интересов правообладателя минимальная, а общественная значимость — весьма высока. Необходимо отметить, что указанная норма ГК РФ касается только непосредственного изготовления ЛС, но не подготовительных действий. Это означает, что аптека должна приобретать введенные в гражданский оборот фармацевтической субстанции.

В то же время хранение изготовленного в соответствии с этой нормой ГК РФ ЛС не требует разрешения автора. Это общее правило, действующее в сфере интеллектуальной собственности [26], было ясно выражено Верховным Судом Российской Федерации применительно к объектам авторского права: «Само по себе хранение материального носителя, в котором выражен объект авторского права, без цели введения его в гражданский оборот не является самостоятельным способом использования

<sup>26</sup> п. 35 ст. 4 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102137440&ysclid=m720ikunte627102595>

<sup>27</sup> п. 1 ст. 1229 Гражданского Кодекса Российской Федерации. «Исключительное право».

<sup>28</sup> п. 1 ст. 1229 Гражданского Кодекса Российской Федерации. «Исключительное право».

<sup>29</sup> Горленко С.А., Калыгин В.О., Кирий Л.Л., Козырь О.М., Корчагин А.Д., Орлова В.В., Павлова Е.А., Синельникова В.Н., Степанов П.В., Трахтенгерц Л.А., Шилохвост О.Ю. «Комментарий к Гражданскому кодексу Российской Федерации (части четвертой) (постатейный)». Москва: Издательство «Инфра-М», 2016 год.

<sup>30</sup> Постатейный комментарий к Гражданскому кодексу Российской Федерации, части четвертой / Н.Г. Валева, К.В. Всеволожский, Б.М. Гонгало и др.; под ред. П.В. Крашенинникова. Москва: Статут, 2011.

произведения, в связи с чем такое хранение не требует специального согласия правообладателя»<sup>31</sup>.

Очевидно, что ЛС, подлежащее изготовлению на основании рецепта, может многократного применяться одним пациентом. Или же врач может использовать одинаковую рецептуру для нескольких пациентов. Но важно заметить, что «имеется в виду не производство аптекой ЛС заранее на продажу, а изготовление ЛС в каждом отдельном случае — при получении от покупателя рецепта врача. При этом, указание «разовое изготовление» относится только к действиям аптеки; сам же врач, выдающий рецепты, не ограничен в их количестве». Следовательно, аптека не может производить препарат про запас — в расчёте на запрос потенциальных клиентов, она всегда должна реагировать на конкретный рецепт.

Очевидно, что фармацевты должны пользоваться свободой составления конкретных ЛС по рецептам врачей, не подвергаясь риску обвинения в нарушении прав патентообладателей. Это позволит облегчить доступ населения к ЛС особенно в критических ситуациях (например, временного отсутствия на рынке определённой формы или дозировки ЛС) [27–29].

В целом российское законодательство даёт возможность аптекам осуществлять свои функции, однако при этом ограничение разрешения только «конкретным рецептом» затрудняет производство фармацевтических препаратов, требующих длительного и сложного процесса. Поскольку производство «про запас» для аптек не разрешено, процесс производства должен начинаться только после получения рецепта от клиента, а это означает, что клиент может получить требуемое ЛС очень нескоро. Одним из возможных вариантов снижения остроты этой проблемы может быть прямое разрешение аптекам использовать подрядчиков для выполнения конкретного запроса (а не только самим производить ЛС). Однако полностью это не устранил вопрос; очевидно, что он требует обсуждения с целью поиска взаимоприемлемого для всех сторон варианта регулирования деятельности аптечных учреждений. Также требует раскрытия (например, на уровне документов Верховного Суда РФ) понятия разового изготовления, что может расширить возможности аптек. Возможно, нужно и какое-то совершенно новое решение.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В статье приведён обзор современных подходов к работе производственных аптек и связи их деятельности с нарушением исключительных прав производителей оригинальных ЛС. В данном анализе рассмотрены плюсы аптечного производства как для врачей, так и для пациентов, а также для государства. Выделен текущий тренд, касающийся развития аптечного изготовления в России. Ключевым

аспектом аптечного производства является возможность индивидуализированного подхода к лечению, а также быстрая реакция на нехватку ЛС [29–31].

Обзор зарубежных практик, с одной стороны, демонстрирует нейтральное отношение к деятельности производственных аптек в большинстве стран (согласно позиции, описанной в итоговом документе ВОИС), а, с другой стороны, показывает, что активное развитие таких учреждений, например, в США коррелируется с ростом судебных споров, касающихся как нарушения прав на изобретения, так и на товарные знаки [29, 32, 33]. В связи с тем, что в РФ в настоящее время происходит этап становления производственных аптек, целесообразно детально при формировании российского законодательства учитывать судебную практику зарубежных стран, в которых такие аптеки носят массовый характер [34–36]. Это позволит своевременно нивелировать риски нарушения как прав пациента, так и исключительных прав правообладателей оригинальных ЛС [37]. В контексте обсуждения рисков дефицита ЛС интересен опыт нидерландских учёных [38], которые в 2022 году в условиях нехватки на рынке раствора пилокарпина (используется для диагностики такого орфанного заболевания, как муковисцидоз), провели сравнительное исследование приготовленного раствора в условиях производственной аптеки и оригинального ЛС. Так исследование показало схожие уровни в концентрациях хлорида, полученных в двух растворах пилокарпина. Это позволило авторам статьи сделать вывод о перспективности и эффективности использования производственных аптек для оперативного замещения ЛС, недоступных на рынке. Вопрос производства именно орфанных ЛС в рамках производственных аптек, больничных аптек все чаще поднимается в разных странах [39–41]. Обсуждается необходимость доступности таких ЛС для пациентов, численность которых весьма незначительна. Производственные аптеки могут удовлетворить такой спрос. Однако данный вопрос тесно связан с интересами разработчиков оригинальных ЛС, исключительные права которых, с одной стороны, не должны быть барьером для спасения пациентов с орфанными заболеваниями, а, с другой стороны, — не препятствовать созданию новых ЛС в результате утраты стимулирующего фактора для производителей [42, 43]. Последний аспект связан с тем, что разработка новых ЛС является длительным исследовательским процессом, требующим финансовых затрат. Зачастую результат таких исследований может быть непредсказуем. Предоставление исключительных прав производителям оригинальных ЛС является важным стимулирующим фактором, позволяющим мотивировать разработчиков и благодаря временной монополии компенсировать их затраты<sup>32</sup> [44–46].

<sup>31</sup> п. 92 Постановления Пленума Верховного Суда РФ от 23.04.2019 № 10 «О применении части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_323470/?ysclid=m72140z5gy36622264](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_323470/?ysclid=m72140z5gy36622264)

<sup>32</sup> The Role of Patents and Regulatory Exclusivities in Drug Pricing (R46679). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://crsreports.congress.gov/search/#/?termsToSearch=The%20Role%20of%20Patents%20and%20Regulatory%20Exclusivities%20in%20Drug%20Pricing&orderBy=Relevance>

Следует заметить, что вопросы, связанные с деятельностью производственных аптек в других странах [47, 48], не носят принципиальных отличий от возникающих в нашей стране. В этой связи целесообразно учитывать отмеченные выше проблемы.

Масштабирование в РФ производственных аптек может привести к росту судебных споров, касающихся, в том числе, нарушения исключительных прав правообладателей. В связи с этим целесообразно уделить внимание формированию регулирующих деятельность таких аптек нормативных правовых актов. С одной стороны, они должны регулировать порядок допустимых в части производства ЛС по рецепту врача деятельность таких аптек, с другой стороны, в случае возникновения судебного спора вносить ясность в правовые аспекты такой деятельности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении данной статьи можно отметить, что в связи с принятием законодательных изменений в России, ставших важным шагом в развитии производства ЛС в аптеках, возникла необходимость изучения в данной области зарубежной практики, особенно судебной. Исследование развития производственных аптек и возможных рисков нарушения исключительных прав на ЛС позволило лучше понять позиции зарубежных патентных ведомств, судов различных юрисдикций, а также ВОИС.

Исследование также показало, что концепция ВОИС и большинства стран поддерживает цели, направленные на поощрение инноваций, и не ставит ограничений на способы удовлетворения потребностей пациентов через использование

персонализированных ЛС по индивидуальным рецептам. Концептуально в большинстве стран законодательно норма, касающаяся интеллектуальной собственности в части возможности в рамках изготовления в аптеке по рецепту врача запатентованного ЛС, сформулирована одинаково — это не является нарушением исключительных прав патентообладателя оригинального ЛС. При этом, согласно практике, например, в США существуют ряд законодательных норм, регламентирующих контроль за деятельностью таких аптек. Вместе с тем, исследование выявило наличие судебных исков в этой стране, касающихся нарушений исключительных прав производителей оригинальных ЛС в области их изготовления.

Возрождение практики изготовления ЛС в производственных аптеках является весьма перспективным направлением, особенно в условиях постоянно возникающего дефицита. Однако, учитывая зарубежный опыт, в частности опыт США, целесообразно детально проработать вопрос законодательного регламентирования деятельности таких аптек и механизмы контроля их деятельности, а также проработать вопрос мер, предотвращающих нарушения аптеками исключительных прав производителей оригинальных ЛС. Важно соблюдать баланс — с одной стороны, фармацевтические патенты не должны ограничивать свободу врача в назначении ЛС в интересах здоровья пациента. С другой стороны, благодаря интеллектуальной собственности, а именно исключительным правам, которые предоставляются разработчикам, происходит стимулирование создания тех самых ЛС, которые поддерживают или восстанавливают здоровье населения, при условии временной компенсации разработчикам издержек.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Алехин А.В. — постановка задач, концепция, внесение замечаний интеллектуального содержания, финальное утверждение рукописи; Эриванцева Т.Н. — сбор материала, критический анализ литературных источников, написание текста рукописи; Калятин В.О. — научное редактирование текста, интерпретация материалов; Алехина Н.А. — критический анализ литературных источников, редактирование и оформление текста рукописи; Иванов Р.А. — критический анализ литературных источников, редактирование текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Polak Y., Jacobs B.A.W., van den Berg S., Colen-de Koning J.C.A., Hollak C.E.M., Kemper E.M. Medicine compounding in the pharmacy // Ned Tijdschr Geneesk. – 2023. – Vol. 167. – P. D6806.
2. Buurma H., de Smet P.A., van den Hoff O.P., Sysling H., Storimans M., Egberts A.C. Frequency, nature and determinants of pharmacy compounded medicines in Dutch community pharmacies // Pharm



- World Sci. – 2003. – Vol. 25, No. 6. – P. 280–287. DOI: 10.1023/b:phar.0000006521.41736.db
3. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Лешкевич А.А., Эрдни-Гаряев С.Э., Голант З.М., Наркевич И.А. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 80–86. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155
  4. Фисенко В.С., Фаррахов А.З., Соломатина Т.В., Алехин А.В., Юрочкин Д.С., Эрдни-гаряев С.Э., Мамедов Д.Д., Голант З.М. Мониторинг производственных аптек в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 3. – С. 22–33. EDN: XZJJT
  5. Мальченкова С.С., Голяк Н.С. Актуальное состояние экстенпорального изготовления в производственных аптеках Минска // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 36. DOI: 10.30809/phe.2.2023.21
  6. Фаррахов А.З. Возрождение производственных аптек как актуальная задача здравоохранения // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 380–385. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-4-380-385
  7. Minghetti P., Pantano D., Gennari C.G., Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe // Health Policy. – 2014. – Vol. 117, No. 3. – P. 328–33. DOI: 10.1016/j.healthpol.2014.07.010
  8. Brion F., Nunn A.J., Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals // Acta Paediatr. – 2003. – Vol. 92, No. 4. – P. 486–490. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00583.x
  9. Minghetti P., Pantano D., Gennari C.G., Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe // Health Policy. – 2014. – Vol. 117, No. 3. – P. 328–333. DOI: 10.1016/j.healthpol.2014.07.010
  10. Watson C.J., Whitledge J.D., Siani A.M., Burns M.M. Pharmaceutical Compounding: a History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors // J Med Toxicol. – 2021. – Vol. 17, No. 2. – P. 197–217. DOI: 10.1007/s13181-020-00814-3
  11. Белоусова В., Метелева Л.П. Аптека: история и современность // Биология. – 2010. – № 4. – С. 22–25.
  12. Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Краснюк И.И., Степанова О.И., Король Л.А., Растопчина О.В. Использование готовых лекарственных препаратов при экстенпоральном изготовлении порошков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 1(18). – С. 82–85. EDN: YKPHDP
  13. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов // Ремедиум. – 2015. – № 1–2. – С. 43–46. EDN: TJZSXZ
  14. Ватанская О.А., Жидкова Ю.Ю., Еникеева Р.А. Практическая значимость экстенпоральной рецептуры в современной фармацевтической практике // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S3-4. – С. 23–27. EDN: QERILV
  15. Gudeman J., Jozwiakowski M., Chollet J., Randell M. Potential risks of pharmacy compounding // Drugs R D. – 2013. – Vol. 13, No. 1. – P. 1–8. DOI: 10.1007/s40268-013-0005-9
  16. Guharoy R., Noviasky J., Naydar Z., Fakih M.G., Hartman C. Compounding pharmacy conundrum: “we cannot live without them but we cannot live with them” according to the present paradigm // Chest. – 2013. – Vol. 143, No. 4. – P. 896–900. DOI: 10.1378/chest.13-0212
  17. Mohiuddin A.K. Extemporaneous Compounding: Selective Pharmacists with Separate Skill // Innov Pharm. – 2019. – Vol. 10, No. 4. – P. 10.24926/iip.v10i4.1660. DOI: 10.24926/iip.v10i4.1660. Retraction in: Innov Pharm. – 2020. – Vol. 11, No. 1. DOI: 10.24926/iip.v11i1.3942
  18. Yuliani S.H., Putri D.C.A., Virginia D.M., Gani M.R., Riswanto F.D.O. Prevalence, Risk, and Challenges of Extemporaneous Preparation for Pediatric Patients in Developing Nations: A Review // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 840. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030840
  19. Foehr E.D. Compounding pharmacies: how to navigate the new regulatory and business environment and ensure high quality, safe products, which are cost effective // Pharm Pharmacol Int J. – 2014. – Vol. 1, No. 1. – P. 17–19. DOI: 10.15406/ppij.2014.01.00005
  20. Shepherd J. Regulatory Gaps in Drug Compounding: Implications for Patient Safety, Innovation, and Fraud // DePaul L Rev. – 2019. – Vol. 68, Issue 2. – P. 12.
  21. Timko R.J., Crooker P.E. Pharmaceutical compounding or pharmaceutical manufacturing? A regulatory perspective // Int J Pharm Compd. – 2014. – Vol. 18, No. 2. – P. 101–111.
  22. Fernanda F.F., Hilinski E.G., Martins V.A.P., Vieira E.A., Trujillo L.M. Divergências nas exigências regulatórias para preparações magistrais e medicamentos industrializados // Infarma – Ciências Farmacêuticas. – 2020. – Vol. 32, No. 2. – P. 128. DOI: 10.14450/2318-9312.v32.e2.a2020.pp128-136
  23. Haider S, Thomas R E, Reed E D, Panja S. 8752 The Ethical Concerns of Improper Semaglutide Administration After Acquisition from a Compounded Pharmacy // Journal of the Endocrine Society. – 2024. – Vol. 8, Issue 1. – P. A499–A500. DOI: 10.1210/jendso/bvae163.959
  24. Егорова С.Н., Кондаков С.Э., Гордеев В.В., Белецкий С.О., Хаятов А.Р., Ихалайнен Е.С. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 220–228. EDN: FLQJCV
  25. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., Краснюк И.И., Сологова С.С., Король В.А., Смолярчук Е.А., Садковский И.А., Мандрик М.А. Современная экстенпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 8. – С. 1020–1027. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201805
  26. Калятин В.О. Хранение производства в цифровой форме как способ его использования // Вестник экономического правосудия. – 2017. – № 1. – С. 70–81. EDN: YFPUJV
  27. Фаррахов А.З., Соломатина Т.В., Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Голант З.М., Наркевич И.А. Основы формирования стратегии развития сегмента изготовления и отпуска лекарственных препаратов в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 6. – С. 6–17. EDN: NAHOAC
  28. Boodoo J.M. Compounding problems and compounding confusion: federal regulation of compounded drug products and the FDAMA circuit split // Am J Law Med. – 2010. – Vol. 36, No. 1. – P. 220–247.
  29. Петров А.Ю., Айро И.Н., Бережная Е.С., Кинев М.Ю., Гончарова Ю.М. Проблемы экстенпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонализированной



- фармации в Российской Федерации и за рубежом // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 6. – С. 77–84. EDN: JIJZVI
30. Наркевич И.А., Голант З.М., Юрочкин Д.С., Лешкевич А.А., Эрдни-Гаряев С.Э. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстемпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации // Ремедиум. – 2021. – № 4. – С. 14–29. DOI: 10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29
  31. Rosenberg N., van den Berg S., Stolwijk N.N., Jacobs V.A.W., Post H.C., Pasmooij A.M.G., de Visser S.J., Hollak C.E.M. Access to medicines for rare diseases: A European regulatory roadmap for academia // Front Pharmacol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1142351. DOI: 10.3389/fphar.2023.1142351
  32. Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Голант З.М., Фисенко В.С., Алехин А.В., Наркевич И.А. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192
  33. Чикина И.В., Онегин С.В., Парфенов А.А., Трубников А.А. Современное экстемпоральное фармацевтическое производство: проблемы и перспективы // Пациентоориентированная медицина и фармация. – 2024. – Т. 2, № 2. – С. 43–50. DOI: 10.37489/2949-1924-0049
  34. Солдатенко Д.М. Здравоохранение и многосторонняя система ИС: вызовы современности // Российский внешнеэкономический вестник. – 2022. – № 10. – С. 79–90. DOI: 10.24412/2072-8042-2022-10-79-90
  35. Абашидзе А.Х., Маличенко В.С. Расширение доступа к лекарственным средствам в рамках обеспечения права каждого человека на пользование результатами научного прогресса и их практическое применение // Евразийский юридический журнал. – 2017. – № 5(108). – С. 23–38. EDN: YTSUPD
  36. Grabowski H.G., DiMasi J.A., Long G. The roles of patents and research and development incentives in biopharmaceutical innovation // Health Aff (Millwood). – 2015. – Vol. 34, No. 2. – P. 302–310. DOI: 10.1377/hlthaff.2014.1047
  37. Kyle M.K. Incentives for pharmaceutical innovation: What's working, what's lacking. Incentives for pharmaceutical innovation: What's working, what's lacking // Int J Ind Org. – 2022. – Vol. 84. – P. 102850. DOI: 10.1016/j.ijindorg.2022.102850
  38. Mian P., Maurer J.M., Touw D.J., Vos M.J., Rottier B.L. Pharmacy compounded pilocarpine: An adequate solution to overcome shortage of pilogel® discs for sweat testing in patients with cystic fibrosis // J Cyst Fibros. – 2024. – Vol. 23, No. 1. – P. 126–131. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.09.014
  39. Hendrickx K., Dooms M. Orphan Drugs, Compounded Medication and Pharmaceutical Commons // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – P. 738458. DOI: 10.3389/fphar.2021.738458
  40. Dooms M., Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases // Orphanet J Rare Dis. – 2018. – Vol. 13, No. 1. – P. 1. DOI: 10.1186/s13023-017-0741-y
  41. Picavet E., Dooms M., Cassiman D., Simoens S. Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price // Appl Health Econ Health Policy. – 2011. – Vol. 9, No. 4. – P. 275–279. DOI: 10.2165/11590170-000000000-00000
  42. Minn M. Development of Orphan Drugs under European Regulatory Incentives and Patent Protection // Eur J Health Law. – 2017. – Vol. 24. – P. 239–263.
  43. Oronsky B., Caroan S., Brinkhaus F., Reid T., Stirn M., Kumar R. Patent and Marketing Exclusivities 101 for Drug Developers // Recent Pat Biotechnol. – 2023. – Vol. 17, No. 3. – P. 257–270. DOI: 10.2174/1872208317666230111105223
  44. Collier R. Drug patents: innovation v. accessibility // CMAJ. – 2013. – Vol. 185, No. 9. – P. E379–80. DOI: 10.1503/cmaj.109-4465
  45. Maggs P.B. Medical intellectual property: questions of life and death // Works on Intellectual Property. – 2024. – Vol. 50, No. 3. – P. 70–73. DOI: 10.17323/tis.2024.22300
  46. Алехин А.В., Эриванцева Т.Н., Рязанов В.В. Новая роль экстемпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 161–172. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172
  47. Мальченкова С.С., Голяк Н.С. Современное состояние экстемпорального изготовления лекарственных средств в Федеративной Республике Германия // Вестник фармации. – 2022. – № 3(97). – С. 44–56. DOI: 10.52540/2074-9457.2022.3.44
  48. Saito J., Akabane M., Ishikawa Y., Iwahashi K., Nakamura H., Yamatani A. Retrospective survey of compounded medications for children in Japan // Eur J Pharm Biopharm. – 2020. – Vol. 155. – P. 122–127. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.08.016

#### АВТОРЫ

**Алехин Алексей Викторович** — генеральный директор ООО «УК Фармаклон Групп»; ассистент кафедры БМТ-3 ФГБОУ ВО МГТУ им. Н.Э. Баумана. ORCID ID: 0009-0003-5882-8994. E-mail: alexey@alekhin.net

**Эриванцева Татьяна Николаевна** — кандидат медицинских наук, советник организационно-правового управления ЕАПВ. ORCID ID: 0000-0002-7891-9776. E-mail: ru-patent@mail.ru

**Калятин Виталий Олегович** — кандидат юридических наук, доцент, профессор ФГБУН «Исследовательский центр частного права имени С.С. Алексеева при Президенте Российской Федерации»; доцент департамента цифровых

технологий и биоправа факультета права ФГАОУ ВО НИУ «Высшая школа экономики». ORCID ID: 0000-0002-2927-6591. E-mail: kalvit@yandex.ru

**Иванов Роман Алексеевич** — Ph.D., председатель Ученого совета, директор АНОО ВО НТУ «Сириус». ORCID ID: 0000-0002-9573-4183. E-mail: Ivanov.ra@talantiuspeh.ru

**Алехина Наталья Андреевна** — кандидат экономических наук, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-0356-9275. E-mail: romakinan@gmail.com

