



Взаимозаменяемость препаратов на основе эссенциальных фосфолипидов

Н. Д. Бунятян^{1,2}, Б. Б. Сысуюев^{2,*}, Л. Л. Николаева^{2,3}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 111999, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Каширское ш., д. 24, Москва, 115478, Российская Федерация

Резюме. Значительная доля фармацевтического рынка гепатопротекторов представлена референтными и воспроизведенными препаратами, содержащими эссенциальные фосфолипиды (ЭФ). Одним из основных вопросов фармако-терапии является доказательство идентичности референтного и воспроизведенного препаратов для оценки их взаимозаменяемости, поэтому представляется актуальным проведение сравнительных исследований состава препаратов (содержания действующих и вспомогательных веществ), лекарственной формы и способов введения для выявления показателей, влияющих на взаимозаменяемость препаратов на основе ЭФ. Цель работы — анализ взаимозаменяемости воспроизведенных и референтных гепатопротекторов, содержащих ЭФ. В обзоре представлена номенклатура ЭФ (формы для приема внутрь (капсулы), парентерального введения (раствор для внутривенного введения и лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения) и местного применения (гель для наружного применения)) в соответствии с данными Государственного реестра лекарственных средств, поисково-информационных и библиотечных баз данных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate). Выявлены значительные различия содержания фосфатидилхолина (29–93 %) в субстанциях фосфолипидов различных производителей, установлены несущественные различия в количественном составе вспомогательных веществ в растворах и значительные отличия в составе и количественном содержании вспомогательных веществ в капсулах, что может быть связано с различной технологией производства. Представленные данные могут быть использованы для оптимизации фармацевтической разработки и оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов ЭФ.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды; воспроизведенные препараты; референтные препараты; взаимозаменяемость; вспомогательные вещества

Для цитирования: Бунятян НД, Сысуюев ББ, Николаева ЛЛ. Взаимозаменяемость препаратов на основе эссенциальных фосфолипидов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(4):241–247. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-241-247>

***Контактное лицо:** Сысуюев Борис Борисович; bsb500@yandex.ru

Interchangeability of Essential Phospholipid Products

N. D. Bunyatyan^{1,2}, B. B. Sysuev^{2,*}, L. L. Nikolaeva^{2,3}

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

³N. N. Blokhin National Cancer Research Centre,
24 Kashirskoe Highway, Moscow 115478, Russian Federation

Abstract. A significant share of the hepatoprotectors pharmaceutical market is represented by innovator and generic products containing essential phospholipids. One of the main issues in pharmacotherapy is confirmation of similarity between reference and generic products, which helps to assess their interchangeability. Therefore, it seems relevant to conduct comparative studies examining the products' formulations (content of active pharmaceutical ingredients and excipients), dosage forms and routes of administration to identify characteristics that can affect interchangeability of essential phospholipid products. The objective of the study was to analyse interchangeability of generic and reference hepatoprotectors containing essential phospholipids. The nomenclature of essential phospholipids (oral (capsules), parenteral (solution for intravenous infusion and lyophilisate for solution for intravenous infusion), and topical (gel for cutaneous use) dosage forms) is given in accordance with the State Register of Medicinal Products, information storage and retrieval systems, and library databases (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate).

There was a significant difference in the content of phosphatidylcholine (29–93 %) in phospholipid substances produced by different manufacturers; minor differences were found in the quantitative composition of excipients in solutions, and significant differences were observed in the composition and quantities of excipients in capsules, which is most likely attributed to different production methods. The obtained data may be used to optimise pharmaceutical development and assess interchangeability of essential phospholipid products.

Key words: essential phospholipids; generic products; reference products; interchangeability; excipients

For citation: Bunyatyan ND, Sysuev BB, Nikolaeva LL. Interchangeability of essential phospholipid products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(4):241–247. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-241-247>

*Corresponding author: Boris B. Sysuev; bsb500@yandex.ru

На фармацевтическом рынке представлен широкий спектр лекарственных препаратов и БАД, применяемых для лечения и профилактики заболеваний печени. В 2012–2013 гг. 47 % рынка гепатопротекторов в натуральном выражении и более половины в стоимостном выражении составляли продукты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФ) [1].

Эссенциальные фосфолипиды — широко известные гепатопротекторы, которые за годы применения хорошо зарекомендовали себя в терапии хронического гепатита, псориаза, лучевой болезни, цирроза и других видов поражения печени, хотя их клиническая эффективность не доказана. Наиболее ярким представителем лекарственных препаратов эссенциальных фосфолипидов, широко известным среди специалистов и пациентов, является препарат Эссенциале® форте Н, который оказался эффективен для лечения неалкогольного стеатогепатита, успешно применялся при терапии вирусных гепатитов В, С и D и при лечении больных печеночной энцефалопатией [2].

Эссенциальные фосфолипиды представляют собой высокоочищенный экстракт из семян сои культурной и в основном состоят из полиненасыщенного фосфатидилхолина [3]. Минимальная физиологическая норма потребления ЭФ в сутки включает 3000–6000 мг лецитина и 500–1000 мг холина. Фосфолипиды как структурные элементы клеточных мембран и органелл стимулируют процесс клеточной дифференцировки, пролиферации и регенерации, трансформируют холестерин в легко метаболизируемую форму, снижают агрегацию тромбоцитов и эритроцитов и воздействуют на иммунологические реакции [4]. Широкий диапазон печеночных функций и возможность их восстановления связаны со способностью производить новые клеточные мембраны, которые состоят в среднем на 65 % из фосфатидилхолина. Это наглядно доказывает важность фосфатидилхолина как структурообразующего вещества, незаменимого для оптимальной функции печени.

Естественным источником лецитина и холина является жирная пища с высокой концентрацией холестерина. Однако в связи с профилактикой различных заболеваний печени (гепатиты, цирроз, образование желчных камней и др.) все больше при-

обретает популярность гипохолестериновая диета, в результате чего резко снижается количество лецитина и холина, попадающего в организм с пищей [5]. В связи с этим для поддержания нормального функционирования печени рекомендуется принимать лекарственные препараты, содержащие ЭФ.

На российском фармацевтическом рынке представлено множество лекарственных препаратов, содержащих ЭФ, однако их клиническая эффективность и фармакологическая (гепатопротекторная) активность оцениваются неоднозначно.

В настоящее время наметилась устойчивая тенденция к применению воспроизведенных препаратов, так как их использование сокращает финансовые затраты и одновременно обеспечивает высокое качество лечения [6]. Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является доказательство идентичности референтного и воспроизведенного лекарственных препаратов с целью оценки взаимозаменяемости. Положениями Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» взаимозаменяемый лекарственный препарат определяется как препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющего эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения.

Цель работы — анализ взаимозаменяемости воспроизведенных и референтных гепатопротекторов, содержащих эссенциальные фосфолипиды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ номенклатуры лекарственных препаратов, содержащих ЭФ, проводился с использованием поисково-информационных и библиотечных баз данных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate), а также информации Государственного реестра лекарственных средств и сайта «Регистр лекарственных средств» (<https://www.rlsnet.ru/>).

Взаимозаменяемость препаратов оценивалась путем сравнения качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций действующего и вспомогательных веществ, лекарственной формы и пути введения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Современная номенклатура препаратов на основе ЭФ представлена формами для перорального (капсулы), парентерального (раствор для внутривенного введения и лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения) и местного применения (гель) (табл. 1).

ЭФ выпускаются как в виде индивидуальных препаратов с одним действующим веществом, так и в комбинированных препаратах (с витаминами, глицирризиновой кислотой, метионином, экстрактом плодов расторопши пятнистой, эсцином и гепарином натрия) (табл. 1); комбинация глицирризиновая кислота + фосфолипиды в виде капсул и лиофилизата включена в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Глицирризиновая кислота, метионин и силимарин, входящие в состав расторопши, повышают гепатопротекторные свойства эссенциальных фосфолипидов. Кроме выраженного гепатопротекторного действия глицирризиновая кислота и ее соли потенцируют действие эндогенных глюкокортикоидов, тем самым оказывая противовоспалительный эффект при неинфекционных поражениях печени [7].

Метионин — незаменимая аминокислота, обладающая свойством отдавать метильную группу, что определяет ее липотропный эффект. Проведен ряд исследований по сравнению действия монотерапии ЭФ с комбинированной терапией метиони-

ном и ЭФ у пациентов молодого возраста с хроническим поражением печени. При комбинированной терапии быстрее наблюдалась нормализация клинических параметров, фиксировалась положительная динамика показателей цитолитической ферментативной активности и липидного спектра крови, ускорение восстановления структуры печени и положительное влияние на прогрессирование фиброза печени [8].

В отличие от капсул и парентеральных форм ЭФ, которые являются гепатопротекторами, гель для наружного применения за счет присутствия в его составе гепарина и эсцина проявляет венотонизирующий эффект, при этом ЭФ снижают вязкость крови и агрегацию тромбоцитов.

Для подтверждения взаимозаменяемости препаратов ЭФ необходимо учитывать не только степень и идентичность активного вещества, но и состав препарата в целом. Как правило, основное отличие в составе референтного и воспроизведенного препаратов заключается в количественном содержании вспомогательных веществ, а также в различии физико-химических свойств субстанций действующего и вспомогательных веществ, поступающих от разных производителей. Фосфолипидный состав фосфатидилхолина зависит от источника получения и технологии производства.

Согласно Государственному реестру лекарственных средств, субстанцию фосфолипида для всех лекарственных препаратов, содержащих ЭФ, как референтных, так и воспроизведенных, производят

Таблица 1. Номенклатура лекарственных препаратов эссенциальных фосфолипидов

Table 1. The nomenclature of essential phospholipid products

Форма выпуска Dosage form	Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Торговое наименование Trade name	Компания производитель или обладатель регистрационного удостоверения Manufacturer or marketing authorisation holder
Капсулы Capsules	Фосфолипиды Phospholipids	Эссенциале® форте Н <i>референтный</i> Essentiale® forte N <i>reference drug</i>	«А. Наттерманн энд Сие ГмбХ» (Германия) A. Nattermann & Cie GmbH (Germany)
		Антралив® Antraliv®	ОАО «Нижфарм» (Россия) Nizhpharm OJSC (Russia)
		Лексум® Форте Lexum® Forte	ЗАО «КОРАЛ-МЕД» (Россия) Coral-Med CJSC (Russia)
		Ливолайф® Форте Livolife® forte	ЗАО «КОРАЛ-МЕД» (Россия) Coral-Med CJSC (Russia)
		Резалют® Про Rezalut® pro	«Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ» (Германия) Berlin-Chemie AG/Menarini Pharma GmbH (Germany)
		Эссенциальные фосфолипиды Essential phospholipids	ООО «Атолл» (Россия) Atoll Ltd (Russia); ООО «Озон Фарм» (Россия) Ozon Pharm Ltd (Russia)
		Эссилиал форте Esslial forte	ООО «Атолл» (Россия) Atoll Ltd (Russia); ООО «Озон Фарм» (Россия) Ozon Pharm Ltd (Russia)

Продолжение таблицы 1

Форма выпуска Dosage form	Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Торговое наименование Trade name	Компания производитель или обладатель регистрационного удостоверения Manufacturer or marketing authorisation holder
Капсулы Capsules	Поливитамины + фосфолипиды Multivitamins + phospholipids	Хепабос® Hepabos®	Босналек АО (Босния и Герцеговина) Bosnalijek JSC (Bosnia and Herzegovina)
		Эссливер® Форте Essliver® Forte	ОАО «Нижфарм» (Россия) Nizhpharm OJSC (Russia)
	Глицирризиновая кислота + фосфолипиды Glycyrrhizic acid + phospholipids	Фосфоглив® референтный Phosphogliv® reference drug	ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (Россия) Pharmstandard-Leksredstva OJSC (Russia)
		Эссенциглив Essentigliv	АО «Фармстандарт» (Россия) Pharmstandard JSC (Russia); Производственное республиканское унитарное предприятие «Минскинтеркапс» (Беларусь) Minskintercaps (Belarus)
		Фосфоглив® форте референтный Phosphogliv® forte reference drug	ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (Россия) Pharmstandard-Leksredstva OJSC (Russia)
		Эслидин® референтный Eslidine® reference drug	ОАО «Нижфарм» (Россия) Nizhpharm OJSC (Russia)
Расторопши пятнистой плодов экстракт + фосфолипиды Milk thistle fruit extract + phospholipids	Фосфонциале® референтный Phosphonciale® reference drug	ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия) Canonpharma production CJSC (Russia); ООО «Бактэр» (Россия) Bacter Ltd (Russia)	
Раствор для внутривенного введения Intravenous solution	Фосфолипиды Phospholipids	Эссенциале® Н референтный Essentiale® N reference drug	ЗАО «Авентис Фарма» (Россия) Aventis Pharma CJSC (Russia); АО «Санofi Россия» (Россия) Sanofi Russia JSC (Russia)
		Ливенциале Liventsiale	«Роутек Лимитед» (Великобритания) Rowtech Ltd (UK)
		Л'эсфаль L'esfal	АО «Фармак» (Украина) Farmak JSC (Ukraine)
		Фосфонциале® Моно Phosphonciale® Mono	ООО «Бактэр» (Россия) Bacter Ltd (Russia)
		Эссенциальные фосфолипиды Essential phospholipids	ЗАО «Бинергия» (Россия) Binergia JSC (Russia)
		Эссливер Essliver	«Наброс Фарма Пвт. Лтд» (Индия) Nabros Pharma Pvt. Ltd (India)
Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Lyophilisate for solution for intravenous infusion	Глицирризиновая кислота + фосфолипиды Glycyrrhizic acid + phospholipids	Фосфоглив® референтный Phosphogliv® reference drug	ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» (Россия) Pharmstandard-UfaVITA OJSC (Russia)
Гель для наружного применения Gel for cutaneous use	Гепарин натрия + фосфолипиды + эсцин Heparin sodium + phospholipids + escin	Детрагель® референтный Detragel® reference drug	АО «Сервье» (Россия) Servier JSC; АО «Босналек» (Босния и Герцеговина) Bosnalijek JSC (Bosnia and Herzegovina)
		Венабос® референтный Venabos® reference drug	АО «Сервье» (Россия) Servier JSC; АО «Босналек» (Босния и Герцеговина) Bosnalijek JSC (Bosnia and Herzegovina)

три компании: «Липоид ГмбХ» (Германия), «Фосфолипид ГмбХ» (Германия) и «Наброс Фарма Пвт. Лтд» (Индия), основное отличие субстанций заключается в различном содержании фосфатидилхолина (29–93 %) и, следовательно, в различных эмульгирующих свойствах и способности веществ включаться в метаболические процессы. В ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» проводили сравнительную оценку высвобождения жирных кислот из нескольких препаратов (Фосфоглив®, Эссенциале® форте Н и Эсливер® Форте) [9]. Наиболее активно липолиз проходил у препарата Фосфоглив, чуть меньшая активность наблюдалась в случае Эссенциале® форте Н, и с наименьшей интенсивностью липолиз протекал у Эсливер® Форте. Эсливер® Форте имеет наименьшее содержание фосфатидилхолина — 29 %, кроме того витамины, содержащиеся в нем, частично лимитируют действие фосфолипида. Высокая интенсивность липолиза указывает на то, что действующие вещества Фосфоглива интенсивнее включаются в метаболические процессы организма [2]. Высокое содержание фосфатидилхолина у субстанции Фосфолипид ГмбХ производства «Липоид ГмбХ» (Германия) указывает на глубокую очистку от примесей. Фосфатидилхолин имеет двухполярный заряд своей гидрофильной группы, в отличие от него некоторые примеси имеют отрицательный заряд или вовсе не имеют заряда при нейтральных значениях рН. Их структурное различие приводит к различию в гидратации гидрофильных частей их молекул. В некоторых работах упомянуто, что «минорные» примеси фосфатидилхолина, особенно лизофосфолипиды, способны влиять на стабильность эмульсий и в ряде случаев могут вызывать нежелательные лекарственные явления [2]. Это указывает на необходимость контроля содержания фосфатидилхолина в субстанции фосфолипида для подтверждения возможности взаимозаменяемости.

Глицерризиновую кислоту импортируют из Китая («Юли Канти Джинксинг Ликорайс Продактс Ко. Лтд»), Японии («Альпс Фармасьютикал Индастри Ко. Лтд») и США («Мафко Вордлвайд Корпорейшн»), последняя компания также поставляет натрия глицерризинат, входящий в состав препарата Фосфоглив® форте. Витамины в составе препаратов Эсливер® Форте и Хепабос® производятся в Индии и Китае. В отличие от остальных веществ метионин и экстракт расторопши пятнистой производятся российскими компаниями ООО «Полисинтез», ОАО «Марбиофарм», ЗАО «Самаралектравы» и ООО НПО «ФармВИЛАР».

Базовый перечень вспомогательных веществ, входящих в состав зарегистрированных препаратов ЭФ, представлен 15 наименованиями для капсул и 6 — для растворов (табл. 2).

Согласно данным, приведенным в таблице 2, различия в количественном составе растворов не-

существенны, исключение представляет препарат Эссенциальные фосфолипиды, в который добавлен в незначительном количестве дополнительный компонент — 96 %-ный этанол. Состав капсул сильно варьирует, скорее всего, это связано с различной технологией производства. Так, например, сушку при выпуске Резалют® Про в отличие от других препаратов проводят не активным кислородом, являющимся мощным окислителем, а жидким азотом, что позволяет избежать образования потенциально опасных гидроперекисей [5]. Судя по количественному содержанию, основными вспомогательными веществами в референтных капсулах являются жир, соевое бобовое масло, микрокристаллическая целлюлоза и кальций карбонат, которые обладают пленкообразующими, пролонгирующими и эмульгирующими свойствами, в воспроизведенных препаратах для достижения этих свойств использовались глицерола моно/диалконат (С14–С18), воск и подсолнечное масло.

Несмотря на то что вспомогательные вещества в воспроизведенных препаратах обладают необходимыми качествами, существенное различие в их составе и отсутствие данных о проведении исследований по фармацевтической эквивалентности у этих препаратов требует проведения сравнительного анализа результатов доклинических и клинических исследований для подтверждения взаимозаменяемости. Так, терапевтическая эквивалентность препаратов Фосфоглив® и Эссенциглив изучалась на базах ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России и ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора в открытом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности и доказана результатами терапии неалкогольного стеатогепатита [7].

Сроки годности и условия хранения референтных и воспроизведенных препаратов существенно не различаются. Капсулы Эссенциале® форте Н хранят при температуре не выше 21 °С, срок хранения составляет 2,5–3 года и зависит от материала блистера. Его взаимозаменяемые препараты (Антралив®, Лексум® Форте, Ливолайф® Форте, Резалют® Про) хранят 2 года при температуре не выше 20–25 °С. Эслиал форте и референтные препараты Фосфоглив®, Фосфоглив® форте хранят 3 года при температуре не выше 25 °С, Эссенциглив, Эслидин® и Фосфонциале® хранят 2 года при температуре не выше 25 °С.

Растворы выпускают в ампулах по 5 мл, срок хранения при температуре 2–8 °С составляет 3 года, за исключением препарата Л'эсфаль, выпускаемого ПАО «Фармак» (Украина), его срок годности составляет 2 года. Гели выпускают в тубах, хранят при температуре не выше 25 °С в течение 2 лет.

Таблица 2. Содержание вспомогательных веществ в референтных и воспроизведенных гепатопротекторах, содержащих эссенциальные фосфолипиды**Table 2.** The content of excipients in the reference and generic hepatoprotectors containing essential phospholipids

Вспомогательное вещество Excipient	Содержание в референтных препаратах, мг Content in reference drugs, mg	Содержание в воспроизведенных препаратах, мг Content in generic drugs, mg
Капсулы / Capsules		
Жир твердый Solid fat	57	–
Соевых бобов масло Soybean oil	36	138,5–200
Масло касторовое гидрированное Hydrogenated castor oil	1,6	–
Этанол 96 % Ethanol 96 %	8,1	4–12
Этилванилин Ethyl vanillin	1,5	–
4-метоксиацетофенон 4-methoxyacetophenone	0,8	–
α-токоферол α-tocopherol	0,75	1
Микрокристаллическая целлюлоза Microcrystalline cellulose	141,2	–
Кальция карбонат Calcium carbonate	204,7	–
Кальция стеарат Calcium stearate	0,9	–
Тальк Talc	7,7	–
Кремния диоксид коллоидный (аэросил) Colloidal silicon dioxide (aerosil)	5,5	–
Бутилгидрокситолуол Butylhydroxytoluene	–	0,1
Глицерола моно/диалконат (C14–C18) Glycerol mono/dialconate (C14–C18)	–	120
Воск пчелиный Beeswax	–	36
Подсолнечника масло Sunflower oil	–	22,9–314
Раствор для внутривенного введения / Intravenous solution		
Бензиловый спирт Benzyl alcohol	45	45
Дезоксихолевая кислота Deoxycholic acid	126,5	115–126,5
Натрия хлорид Sodium chloride	12	11,8–12
Натрия гидроксид Sodium hydroxide	13,4	12–14,3 (до pH 7,5–9,5)
Рибофлавин Riboflavin	0,5	0,5
Этанол 96 % Ethanol 96%	–	3,3

Примечание. Без учета веществ, входящих в корпус и крышку капсулы.

Note. Not including substances that are contained in the capsule body and cap.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты на основе эссенциальных фосфолипидов выпускаются в виде капсул, растворов для внутривенного введения, лиофилизатов и гелей. Значительное различие в содержании фосфатидилхолина в субстанции фосфолипидов разных производителей указывает на невозможность отнесения некоторых препаратов к взаимозаменяемым (так, содержание фосфатидилхолина в Эссенциале® форте Н составляет 93 %, а у Эссливер® Форте только 29 %). При оценке состава вспомогательных веществ выявлены значительные различия в качественном и количественном содержании вспомогательных веществ. Отсутствие данных о проведении исследований фармацевтической эквивалентности и существенное различие в составе вспомогательных веществ указывает на необходимость проведения сравнительного анализа результатов доклинических и клинических исследований для установления взаимозаменяемости препаратов.

Представленные данные, касающиеся специфики субстанции фосфолипидов различных производителей и различий состава референтных и воспроизведенных препаратов на основе эссенциальных фосфолипидов, в дальнейшем могут быть использованы для оптимизации процесса разработки и оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов данной группы.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сидорова И. Рынок лекарственных препаратов и БАД на основе эссенциальных фосфолипидов. *Ремедиум*. 2014;(4):32–3. [Sidорова I. Market of drugs and dietary supplements based on essential phospholipids. *Remedium = Remedium*. 2014;(4):32–3 (In Russ.)]
2. Гуревич КГ. Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? *Клиническая фармакокинетика*. 2004;(1):52–7. [Gurevich KG. What phospholipids are «more essential»? *Klinicheskaya farmakokinetika = Clinical Pharmacokinetics*. 2004;(1):52–7 (In Russ.)]
3. Степанов ЮМ. Применение эссенциальных фосфолипидов для лечения жировой болезни печени. *Гастроэнтерология*. 2016;(4):58–64. [Stepanov YuM. The use of essential phospholipids for the treatment of fatty liver disease. *Gastroenterologiya = Gastroenterology*. 2016;(4):58–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22141/2308-2097.4.62.2016.81089>
4. Гундерманн К-Й. Эссенциальные фосфолипиды в лечении жирового гепатоза. *Доктор.Ру*. 2016;(10):42–5. [Gundermann K-J. Role of essential phospholipids in treating fatty liver disease. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2016;(10):42–5 (In Russ.)]
5. Успенский ЮП. Эссенциальные фосфолипиды: старые природные субстанции — новые технологии производства лекарственных препаратов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009;(5):24–8. [Uspenskiy YuP. Essential phospholipids: old physical substances — new production technology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;(5):24–8 (In Russ.)]
6. Орлова ОЛ, Полозкова АП, Оборотова НА, Шпрах ЗС, Киселева МП, Борисова ЛМ и др. Создание лабораторной технологии воспроизведенной лекарственной формы эпирубицина. *Российский биотерапевтический журнал*. 2016;15(4):72–7. [Orlova OL, Polozkova AP, Oborotova NA, Shprakh ZS, Kiseleva MP, Borisova LM, et al. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotechnology*. 2016;15(4):72–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2016-15-4-72-77>
7. Силивончик НН. Комбинированные препараты эссенциальных фосфолипидов и глицирризинатов в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Здравоохранение*. 2015;(10):51–7. [Silivonchik NN. Essential phospholipid and glycyrrhizinate combined drugs for managing non-alcoholic fatty liver disease. *Zdravookhranenie = Healthcare*. 2015;(10):51–7 (In Russ.)]
8. Вялов СС. Клинико-патфизиологические аспекты гепатопротективной терапии у лиц молодого возраста. *Доктор.Ру*. 2011;(5):42–8. [Vyalov SS. Clinical and pathophysiological concepts of hepatoprotective therapy in young patients. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2011;(5):42–8 (In Russ.)]
9. Есауленко ЕЕ, Сторожук АП, Попков ВЛ, Курзанов АН, Самойлик НИ. Метаболическая доступность ряда липофильных продуктов растительного происхождения и препаратов на основе эссенциальных фосфолипидов. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(6). [Esaulenko EE, Storozhuk AP, Popkov VL, Kurzanov AN, Samoilik NI. Metabolic availability of several lipophilic products of plant origin and pharmaceuticals based on the essential phospholipids. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2014;(6) (In Russ.)] <https://www.science-education.ru/pdf/2014/6/967.pdf>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф. *Natalia D. Bunyatyan*, Dr. Sci. (Pharm.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>

Сысыев Борис Борисович, д-р фарм. наук, доцент. *Boris B. Sysuev*, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>

Николаева Людмила Леонидовна, канд. фарм. наук. *Ludmila L. Nikolaeva*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8003-8241>

Статья поступила 18.02.2019

После доработки 10.06.2019

Принята к печати 19.11.2019

Article was received 18 February 2019

Revised 10 June 2019

Accepted for publication 19 November 2019