

ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИИ АНТИОКСИДАНТОВ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Е.Д. Жучкова*, О.Ю. Щепочкина, канд. фарм. наук,
О.И. Терёшкина, канд. фарм. наук, Е.А. Петрыкина, канд. фарм. наук
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*E-mail: zhuchkova_ed@mail.ru

Рассмотрены вопросы классификации антиоксидантов, фармакологического воздействия веществ антиоксидантной природы, представленных на фармацевтическом рынке. Отражены аспекты безопасности медицинского применения антиоксидантов, а также проанализированы особенности подходов к их стандартизации с учетом требований различных фармакопей.

Ключевые слова: антиоксиданты, классификация, стандартизация, практическое применение, безопасность.

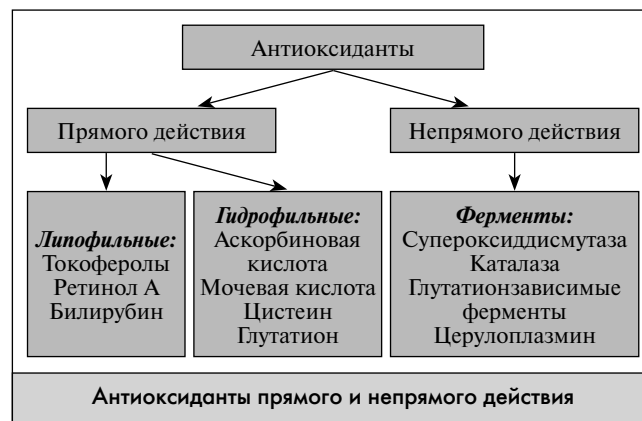
Роль свободных радикалов в патологических процессах и старении организма описана во многих источниках. Например, активные формы кислорода повреждают белки и ДНК, вызывают перекисное окисление липидов, запуская при этом разрушительные цепные реакции [13, 18,23]. Эндogenous антиоксиданты защищают клетки организма от окислительного повреждения, восстанавливая свободные радикалы в стабильную молекулярную форму, неспособную участвовать в цепи самоокисления. С возрастом эффективность эндогенной антиоксидантной системы снижается, поэтому потребность человека в веществах антиоксидантной природы возрастает. Экзогенные природные антиоксиданты содержатся в пищевых продуктах, однако употребление фруктов, овощей, морепродуктов и масел играет скорее профилактическую роль и не может в полной мере защитить организм человека от окислительного повреждения. Поэтому возникает необходимость применения антиоксидантов в виде лекарственных средств (ЛС).

История применения антиоксидантов в качестве лекарственных препаратов (ЛП) насчитывает более 50 лет. После выдвижения Д. Харманом гипотезы о свободных радикалах в 1956 г. [18] ученые занялись поиском антиоксидантов и разработкой ЛС антиоксидантного действия. Существуют различные подходы к классификации антиоксидантов, в том числе по

принципу действия (см. схему). Указанная классификация (антиоксиданты прямого и непрямого действия) относится к антиоксидантам как эндогенного, так и экзогенного происхождения.

Прямые антиоксиданты непосредственно связывают свободные радикалы, непрямые — активизируют собственную антиоксидантную систему организма [6]. К антиоксидантам прямого действия относят как гидрофильные вещества (аскорбиновая кислота, мочевая кислота, цистеин, глутатион), так и вещества липофильной природы (токоферолы, ретинол, билирубин). К антиоксидантам непрямого действия относят, например, ферменты (супероксиддисмутазы, альбумины, каталаза, глутатионзависимые ферменты, церулоплазмин) [5,10].

На сегодняшний день мировой фармацевтической рынок насчитывает большое число препаратов, содержащих антиоксиданты в качестве активных фармацевтических субстанций (АФС). Самые распространенные из них: α -токоферола ацетат (витамин Е); аскорбиновая кислота (витамин С); глутатион (глатион); дигидрохверцетин (ЦитоРеактор, ДГК, диквертин); ретинол (витамин А); убидекаренон (ко-



энзим Q10, Кудесан, Кудевита, Валеокор-Q10); супероксиддисмутаза (Рексод); соли этилметилгидроксипиридина (Мексидол); метилэтилпиридинол (Эмоксипин, Кардиоксипин, Эмоксibel). На основе каждой из перечисленных АФС разработаны ЛП в различных лекарственных формах.

α -Токоферола ацетат (витамин Е). Известен ряд соединений, называемых токоферолами, близких по строению и биологическому действию, самый активный из них – α -токоферол. Он стимулирует синтез гема и гемсодержащих ферментов, улучшает тканевое дыхание, ингибирует синтез холестерина и нормализует репродуктивную функцию, связывает свободные радикалы, останавливая цепную реакцию окисления [2,8,22]. α -Токоферол представлен на фармацевтическом рынке в нескольких лекарственных формах: масляный раствор для инъекций; раствор в 50% масле в капсулах; раствор для приема внутрь масляный (5, 10 и 30%); таблетки (в том числе жевательные). α -Токоферол входит в состав различных косметических средств, в том числе солнцезащитных.

В Европейскую фармакопею (Eur.Ph 7,0) включены следующие монографии на α -токоферол: смесь стереоизомеров (all-rac- α -Tocopherol), D- α -Токоферол (RRR- α -Tocopherol), ацетаты α -токоферола (рацемата) (all-rac- α -Tocopherol acetate) и D-изомера (RRR- α -Tocopherol acetate), сукцинаты α -токоферола (рацемата) (D,L- α -Tocopherol hydrogen succinate) и D-изомера (RRR- α -Tocopherol hydrogen succinate), а также монография на концентрат α -токоферола ацетата (порошок) (α -Tocopheryl acetate concentrate (powder form) [17].

В Фармакопее США (USP 30 NF25) имеются: монография на витамин Е, который может представлять собой ацетат или гидросукцинат D- или D,L- α -токоферола, монография на препарат витамина Е (смесь одной из форм витамина Е с одним или несколькими инертными веществами) и монография на витамин Е в капсулах. Кроме того в USP NF есть монография на токоферолы – вспомогательное вещество [25]. В указанных монографиях Eur.Ph.7,0 и USP 30 NF25 для подтверждения подлинности используется определение оптического вращения, ИК-спектроскопия, ТСХ, для количественного определения – газовая хроматография.

Государственная фармакопея СССР X издания (ГФ X) статья «Токоферола ацетат» для подтверждения подлинности предусматривает проведение цветной реакции (окисление токоферола концентрированной азотной кислотой после гидролиза), определение удельного показателя поглощения и показатель преломления [3]. Количественное определение проводится титриметрически (цериметрия, основанная на выраженных восстановительных свойствах токоферола, после проведения кислотного гидролиза).

Аскорбиновая кислота (витамин С) играет важную роль в жизнедеятельности организма. Она регулирует

транспорт водорода во многих биохимических реакциях, восстанавливает ионы металлов, входящих в состав многих ферментов, и выполняет антиоксидантную функцию, устраняя свободные радикалы, улучшает использование глюкозы в цикле трикарбоновых кислот, участвует в синтезе тетрагидрофолиевой кислоты, стероидных гормонов, коллагена, регенерации тканей, способствует поддержанию коллоидного состояния межклеточного вещества и нормальной проницаемости капилляров. Аскорбиновая кислота участвует в обмене холестерина, усиливает детоксикационную функцию печени, а также улучшает желчеотделение и внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. ЛС на основе аскорбиновой кислоты представлены в нескольких лекарственных формах: драже; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; порошок для приготовления раствора для приема внутрь; порошок для приема внутрь (1,0; 2,5 г.); раствор для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах; таблетки (25, 50, 75 мг). Аскорбиновая кислота также входит в состав комбинированных ЛП, например в комбинации жаропонижающих, противовоспалительных порошков [2, 8].

На фармацевтическом рынке Европейских стран и США представлены таблетки (в том числе замедленного высвобождения), капсулы, сироп, раствор для инъекций. В USP 30 NF25 и Eur.Ph.7,0 включены монографии на кислоту аскорбиновую и аскорбил пальмитат [17]. Для подтверждения подлинности используется метод ИК-спектроскопии, измерение оптического вращения, показатели удельного поглощения и температуры плавления, а также цветные реакции и рН [3,17,25].

Дигидрокверцетин – вещество растительного происхождения, относится к группе флавоноидов, получают из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) и лиственницы даурской (*Larix dahurica* Turcz.). Дигидрокверцетин защищает биологические мембраны от процесса перекисного окисления липидов [1], взаимодействуя с липидными радикалами, оказывает капилляропротективное действие, укрепляет стенки сосудов, улучшает микроциркуляцию, нормализует уровень холестерина и триглицеридов в крови, препятствует развитию атеросклероза, уменьшает риск возникновения инсульта и инфаркта. На фармацевтическом рынке в лекарственных формах представлены таблетки, капсулы. Лекарственное сырье от растений, содержащих дигидрокверцетин, входит в состав растительных сборов [2,8]. В Европе и США дигидрокверцетин известен как Таксифолин. В Фармакопею растений США [14] и Британскую фармакопею [15] включены соответствующие монографии.

Ретинола ацетат (витамин А) в растительных пищевых продуктах в истинном виде не встречается; многие пищевые продукты содержат провитамин А – каро-

тин, который в организме превращается в витамин А. Имея большое количество ненасыщенных связей, ретинол стимулирует окислительно-восстановительные процессы, синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, способствует синтезу АТФ. На фармацевтическом рынке ретинол представлен в различных лекарственных формах: драже, капсулы, раствор масляный для местного и наружного применения, мазь для наружного применения, раствор для инъекций масляный [2,8]. Лекарственное растительное сырье, содержащее ретинола ацетат, входит в состав поливитаминных сборов. В USP 30 NF25 и Eur.Ph.7,0 включены монографии на витамин А (в Eur.Ph.7,0 – ретинола ацетат, ретинола пальмитат и ретинола пропионат). Для подтверждения подлинности проводятся цветные реакции, измерение удельного показателя поглощения и ТСХ [3, 4, 17, 25].

Глутатион восстанавливает дисульфидные связи белков, присутствует в клетке в окисленной и восстановленной формах. Соотношение «восстановленный/окисленный глутатион» как один из важнейших параметров показывает уровень внутриклеточной токсичности. Глутатион также участвует в синтезе лейкотриенов и усиливает детоксикационную функцию печени. Глутатион не является незаменимым веществом и может быть синтезирован в организме из аминокислот L-цистеина, L-глутаминовой кислоты и глицина. Глутатион как ЛС представлен на фармацевтическом рынке в лекарственной форме – таблетки [2, 22]. В Eur. Ph. 7,0 и Британскую фармакопею включены монографии на глутатион. Раздел «Подлинность» содержит показатели оптического вращения и ИК-спектр [15,17].

Супероксиддисмутаза относится к группе антиоксидантных ферментов, катализирует дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода. ЛП на основе супероксиддисмутазы представлены в основном в форме лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения, лиофилизата для приготовления глазных капель и раствора для инъекций [2]. Монографии на супероксиддисмутазу и растения, ее содержащие, включены в Американскую фармакопею растений [14].

Убидекаренон (коэнзим Q10) – природное вещество – витаминоподобный кофермент. Убидекаренон является эндогенным субстратом, принимает участие в переносе электронов в транспортной цепочке окислительно-восстановительных процессов, в процессе обмена энергии, в реакции окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий клеток, участвует в процессах клеточного дыхания, стимулируя синтез АТФ, увеличивает содержание в крови простаглицина и снижает – тромбксана. Лекарственные формы – таблетки жевательные, капли для приема внутрь, капсулы [2, 8]. В Европе и США коэнзим Q10 входит в состав таблеток, косметических кремов. В USP 30 NF25 и Eur. Ph. 7,0 включены

монографии на убидекаренон [17, 25]. Раздел «Подлинность» включает ИК-спектрофотометрию и жидкостную хроматографию.

Соли этилметилгидроксипиридина (сукцинат, малат) – вещества синтетического происхождения, тормозят перекисное окисление липидов, повышают активность антиоксидантной системы, активируют энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшают энергетический обмен в клетке, структуру и функцию клеточных мембран. Лекарственные формы – раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки, покрытые оболочкой, капсулы [2, 8]. В Фармакопее США и Европейской фармакопее отсутствуют монографии на этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Метилэтилпиридинол – синтезированное вещество, ингибитор свободнорадикальных процессов, уменьшает вязкость крови и агрегацию тромбоцитов, повышает содержание циклических нуклеотидов в тромбоцитах и тканях мозга. Лекарственные формы – раствор для инфузий и инъекций, капли глазные, раствор для внутривенного и внутримышечного введения [2, 8]. В Фармакопею США и Европейскую фармакопею монографии на метилэтилпиридинол также не включены.

Стандартизация представленных выше АФС антиоксидантов и препаратов на их основе проводится с использованием современных физико-химических методов анализа. Молекулы антиоксидантов участвуют в окислительно-восстановительных реакциях. Поэтому они существуют как в окисленной, так и в восстановленной форме и могут обладать разной фармакологической активностью. В связи с этим особенностью стандартизации АФС антиоксидантного действия и ЛП на основе антиоксидантов является для некоторых препаратов стандартизация по показателю «Количественное определение» одной из форм и по показателю «Посторонние примеси» – оценка содержания другой формы в качестве примесного вещества. Так, например, Британская фармакопея регламентирует содержание восстановленной формы ретинола ацетата и содержание окисленной формы бис-глутатиона, а Eur. Ph. 7,0 и USP 30 NF25 – содержание восстановленной формы коэнзима Q10 [15, 17, 25].

Антиоксиданты используются также в качестве вспомогательных веществ (ВВ) в составе ЛП. Как ВВ антиоксиданты могут выполнять функцию стабилизаторов, например для предотвращения окисления АФС или среды (масел, жиров), и функцию консервантов (например, сорбат калия). Действие ВВ-антиоксидантов зависит от их природы, стадии, на которой антиоксидант вводится в медицинский продукт, природы первичной упаковки и состава препарата [7, 16, 19].

По механизму действия ВВ-антиоксиданты можно разделить на 3 группы [16]: антиоксиданты, которые ингибируют процесс окисления, реагируя со

свободными радикалами первичных продуктов окисления, чем прекращают развитие цепной реакции; антиоксиданты-восстановители имеют более низкий редокс-потенциал по сравнению с соединениями, которые необходимо стабилизировать, и поэтому они окисляются первыми; синергисты антиоксидантов, собственное антиоксидантное действие которых незначительно, однако они способствуют усилению действия других антиоксидантов (см. таблицу).

В качестве антиоксидантов-стабилизаторов растворов для инъекций обычно применяют: натрия сульфит (кислота аскорбиновая; стрептоцид растворимый 0,5, 5, 10%); натрия метабисульфит (викасол, натрия салицилат, кислота аскорбиновая, адреналина гидротартрат 0,18%); натрия тиосульфат (новокаин 5, 10%; стрептоцид растворимый 0,5, 5, 10%; дикаин 1, 2%); ЭДТА (соли этилендиаминтетрауксусной кислоты) – натрия гидрокарбонат 3, 4, 5, 7%; унитиол (тиамина бромид 3, 6%; тиамина хлорид 2,5, 5%) [7]. За рубежом используют аскорбиновую кислоту и ее эфиры, тиомочевину, тиосорбитол, гидрохинон [19].

Медицинское применение препаратов на основе антиоксидантов имеет свои особенности. Из-за высокой реакционной способности антиоксидантов их действие проявляется при применении веществ в малых концентрациях. При повышении концентрации антиоксидантов или передозировке ЛП повышается риск развития побочных эффектов, а также возникновение прооксидантного действия. Так, например, при приеме токоферола ацетата в концентрации 400 мг/сут и более возникают усталость, головокружение, головная боль, тошнота, гастралгия, астения; при длительном приеме высоких доз увеличивается риск развития тромбоза, гепатомегалии, почечной недостаточности, геморрагического инсульта, асцита [8]. При этом применение антиоксидантов в отдельности не всегда дает положительные результаты. Например, в борьбе с неврологическими нарушениями целесообразно использовать комбинированные препараты, содержащие несколько антиоксидантов.

Использование ВВ антиоксидантного действия (ВВАД) в ЛП должно быть исключено там, где это возможно, в первую очередь в педиатрии. При введении их в состав ЛП требуется специальное обоснование, а содержание должно быть минимальным. ВВАД применяют в количествах, безвредных для организма. Так, аскорбиновую кислоту применяют в концентрации от 0,02 до 0,1%, натрия бисульфит – в концентрации 0,1–0,15%, тиомочевину – в концентрации 0,005%, эфиры аскорбиновой кислоты – в концентрации от 0,01 до 0,075% [7]. Если ВВАД не известно или

используется при иных условиях (путь введения, дозы) в сравнении с рекомендуемыми, их безопасность должна быть подтверждена библиографическими и/или экспериментальными данными. Спецификация на ЛП должна содержать показатели подлинности и количественного определения каждого из ВВАД [16].

Важным современным направлением при развитии ЛП на основе антиоксидантов является поиск более безопасных АФС и ВВ антиоксидантного действия. Так, в МГУ им. М.В. Ломоносова был создан новый класс антиоксидантов – митохондриально-направленные антиоксиданты, производные пластохинона (молекула SkQ1). В малых концентрациях SkQ1 проявляет высокую антиоксидантную активность, накапливаясь в митохондриях как изолированных, так и живых клеток, липидных мембранах, липосомах, нейтрализуя активные формы кислорода. В 2011 г. на российском фармацевтическом рынке зарегистрирован препарат «Визомитин», содержащий в качестве активного ингредиента молекулу SkQ1. Глазные капли «Визомитин» предназначены для лечения некоторых патологий (глаукома, катаракта, дистрофия сетчатки, синдром сухого глаза). Первый опыт использования капель в лечении синдрома сухого глаза показал выраженный и стабильный терапевтический эффект. Визомитин хорошо переносится пациентами, не вызывая неприятных ощущений и дискомфорта [9, 11, 12,]. Однако фармакологическое действие молекулы SkQ1 не ограничивается терапией глазных заболеваний. Как направленный антиоксидант молекула SkQ1 проникает в митохондрии почти всех органов и тканей, защищая их от окислительного повреждения. Наибольшие концентрации были обнаружены в почках, печени, сердце [9]. В настоящее время осуществляются работы по созданию пероральной лекарственной формы на основе пластохинона. При приеме препаратов на основе SkQ1 риск возникновения перечисленных выше побочных эффектов минимален: благодаря адресной доставке в митохондрии для достижения нужного эффекта требуется очень малое количество антиоксиданта [11].

В США была синтезирована молекула MitoQ, по структуре похожая на SkQ1. Вещество входит в состав

ТИПЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ-АНТИОКСИДАНТОВ

Тип антиоксиданта	Определение	Пример
Истинные антиоксиданты	Антиоксиданты, которые блокируют цепные реакции, реагируя непосредственно со свободными радикалами	Бутилгидрокситолуол
Восстанавливающие агенты	Антиоксиданты, имеющие более низкий редокс-потенциал по сравнению с активными фармацевтическими субстанциями и вспомогательными веществами, которые они защищают от окисления	Аскорбиновая кислота
Синергисты антиоксидантов	Вспомогательные вещества, которые усиливают действие антиоксидантов	Натрия эдетат

крема против старения кожи, который является косметическим средством [20, 21, 24].

Следует отметить, что большинство АФС антиоксидантного действия не стабильны в окружающей среде, что создает трудности при создании ЛП и требует тщательного выбора ВВ и условий хранения. Так как современные антиоксиданты обладают сложной структурой и применяются в малых количествах, для обеспечения качества таких препаратов необходимо использовать современные точные и высокоинформативные методы анализа, в частности ИК-спектrophотометрию, ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором и ультрахроматографию.

Перспективным направлением в развитии лекарственных препаратов на основе антиоксидантов является поиск высокоэффективных и безопасных лекарственных средств антиоксидантного действия, путей стабилизации АФС антиоксидантов в лекарственных формах и современных подходов к их стандартизации, а также соблюдение условий безопасного применения ВВ антиоксидантного действия при разработке состава препарата.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Ребров Л.Б. Механизм ингибирующего действия дигидрохверцетина на процесс пероксидного окисления фосфолипидов мембран. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2003; 6: 37–43. (Babenkova I.V., Teselkin Yu.O., Rebrov L.B. Mechanism of inhibitory action of dihydroquercetin on the peroxidation of membrane phospholipids oxidation process. Biomedical technology and electronics, 2003; 6: 37–43 (in Russian).)
2. Государственный реестр лекарственных средств. (Электронный ресурс). – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> – май, 2013. The State (Register of medical products. (Electronic resource). Mode of access: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> – may, 2013 (in Russian)).
3. Государственная фармакопея СССР X издания. М.: Медицина, 1968; 1081. (The State pharmacopoeia of the USSR X Edition. Moscow: Medicine, 1968; 1081 (in Russian)).
4. Государственная фармакопея СССР XI издания. М.: Медицина, 1990; 400. (The State pharmacopoeia of the USSR XI Edition. Moscow: Medicine, 1990; 400 (in Russian) (in Russian)).
5. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. Экспериментальная клиническая фармакология, 2003; 66 (4): 66–70. (Zaytsev V.G., Ostrovskiy O.V., Zakrevskiy V.I. The relationship between chemical structure and target the actions as the basis of classification of antioxidants of direct action. Experimental clinical pharmacology, 2003; 66 (4): 66–70 (in Russian)).
6. Ильина И.Г., Рудакова И.П., Самылина И.А. Антиоксиданты: фармацевтические и биохимические аспекты применения. Фармация, 2013; 8: 3–6. (Ilyina I.G., Rudakova I.P., Samylina I.A. Antioxidants: pharmaceutical and biochemical aspects of the application. Farmatsiya, 2013; 8: 3–6 (in Russian)).
7. Краснюк И.И., Михайлова Г.В. Фармацевтическая технология.

Технология лекарственных форм. М.: Гэотар-Мед., 2011; 654. (Krasnyuk I.I., Mikhailova G.V. Pharmaceutical technology. Technology of pharmaceutical forms. Moscow: Geotar-Med., 2011; 654 (in Russian)).

8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: Новая волна, 2005; 1200. (Mashkovsky M.D. Medicines. 15-ed. Moscow: Novaya volna, 2005; 1200 (in Russian)).

9. Плотников Е.Ю., Бакеева Л.Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Терапия некоторых старческих патологий, опосредованных АФК. Биохимия, 2008; 73 (12):1607–1621. (Plotnikov E.Yu., Bakeeva L.E., et al. A derivative of plastoquinone, addressed to the mitochondria, as a means to interrupt the aging program. Therapy of some old pathologies, mediated the AFC. Biochemistry, 2008; 73 (12):1607–1621 (in Russian)).

10. Прядедова Е.В., Ишеева О.Д., Салыев Р.К. Классификация системы антиоксидантной защиты как основа рациональной организации экспериментального окислительного стресса у растений. Физиология растений, 2011; 58 (2): 177–185. (Pradedova E.V., Iseeva O.D., Salyaev R.K. Classification of antioxidant defense system as the basis of rational organization of pilot plant of oxidative stress. Plant Physiology, 2011; 58 (2): 177–185 (in Russian)).

11. Сенин И.И., Иомдина Е.Н., Шипанова А.И. и др. Изучение клинической безопасности глазных капель «Визомитин». Материалы XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2011. (Senin I.I., Iomdina E.N., Shipanova A.I. and etc. Study of the clinical safety of eye drops «Vizomitin». Materials of the XVIII National Congress of the Russian «People and medicine». Moscow, 2011 (in Russian)).

12. Яни Е.В., Скулачев М.В. Первый опыт использования препарата «Визомитин» в терапии «сухого глаза». Практическая медицина, 2011; 1 (59): 134–137. (Jani E.V., Skulachev M.V. The first experience of the drug «Vizomitin» in the treatment of «dry eye». Practical medicine, 2011; 1 (59): 134–137 (in Russian)).

13. Alfadda A., Sallam M. Reactive Oxygen Species in Health and Disease. J. Biomed Biotechnol., 2012; 2012: 1–14. Article ID 936486

14. American Herbal Pharmacopoeia, 2011.

15. British pharmacopoeia, 2012 (Electronic resource). Mode of access: <http://bp2012.infostar.com.cn/Bp2012.aspx>

16. Doc/Ref/EMA/CHMP/QWP/396951/2006 «Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorization of a medicinal product».

17. European pharmacopoeia 7.0. Volume 2.

18. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J. Gerontology, 1956; 11: 298–300.

19. Mills S. Pharmaceutical excipients – an overview including considerations for paediatric dosing. WHO Training workshop: Pharmaceutical development with focus on paediatric formulations. Beijing, 2010.

20. Murphy M.P. et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant mitoquinone decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients. Liver International., 2010; 30, 1.7: 1019–1026.

21. Ross M.F., Cocheme H.M., Kelso G.F. et al. Mitochondrial targeting of quinones: Therapeutic implications. Mitochondrion., 2007; 7S: 94–102.

22. Scholz R.W., Graham K.S., Reddy C.C. Mechanism of interaction of vitamin E and glutathione in the protection against membrane lipid peroxidation. Annals of the New York Academy of Sciences. 1989; 570: 514–517.

23. Skulachev V.P. et al. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach. Biochim.Biophys.Acta. 2009; 1787, 1.5: 437–461.

24. Snow B.J., Rolfe F.L., Lockhart M.M. A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2010; 25, 1.11: 1670–1674.

25. United States Pharmacopoeia 30 NF 25.

Поступила 17 марта 2014 г.

THE MEDICAL USE AND STANDARDIZATION OF ANTIOXIDANTS: MEDICINES AND EXCIPIENTS

E.D. Zhuchkova*, O.Yu. Shchepochkina, PhD; O.I. Tereshkina, PhD; E.A. Petrykina, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

SUMMARY

The paper reviews the literature on the classification of exogenous and endogenous antioxidants according to the principle of the action, pharmacological effect of compounds used as active pharmaceutical substances (APs) and shows the aspects of safety of the medical use of antioxidants, the specific features of standardization of APs and their based drugs in compliance with the requirements of the United States, British, European, and Russian Pharmacopoeias. The issues of using antioxidant excipients as stabilizers of different formulations to prevent the oxidation of APs are considered.

Key words: antioxidants, classification, standardization, practical use, safety.