

УДК 615.453; 661.12; 615.32

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРЕПАРАТОВ ТОРАСЕМИДА

Д.Ю. Ивкин^{1*}, А.А. Теслев¹, А.С. Дзюба², А.С. Ивкина¹

Резюме. В статье представлены сведения о токсикологических и фармакологических характеристиках основных вспомогательных веществ, используемых при разработке препаратов торасемида (натрия кроскармеллозы, микрокристаллической целлюлозы, магния стеарата, крахмала кукурузного прежелатинизированного, кремния диоксида коллоидного, маннитола).

Ключевые слова: торасемид, вспомогательное вещество, дженерик, безопасность, токсичность, фармацевтическая разработка.

TOXICOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EXCIPIENTS OF DRUG PRODUCTS OF TORASEMIDE

D.Yu. Ivkin^{1*}, A.A. Teslev¹, A.S. Dziuba², A.S. Ivkina¹

Abstract. Information on the toxicological and pharmacological characteristics of the main excipients used in the formulation of torasemide (sodium croscarmellose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, pregelatinized corn starch, silica, mannitol) is presented in the article.

Keywords: torasemide, excipient, generic, safety, toxicity, pharmaceutical development.

1 – ГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

2 – АО «Фармпроект», 192236, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14

1 – St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical Academy, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

2 – JSC «Pharmproject», 14, Sofijskaya str., Saint-Petersburg, 192236, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

ВВЕДЕНИЕ

Биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ (ВВ), одного из важнейших фармацевтических факторов, их взаимодействие с лекарственным веществом (ЛВ) и между собой являются основой для научно обоснованного выбора состава лекарственного препарата (ЛП) [1, 2].

В связи с современными представлениями о роли ВВ в составе лекарственного средства (ЛС) общим принципом при выборе ВВ является технологическая целесообразность, безопасность и совместимость с другими компонентами готовых лекарственных форм (ГЛФ) [1, 2].

С биофармацевтической точки зрения применение ВВ требует проведения информационно-аналитических и экспериментальных исследований по установлению их влияния не только на технологические и фармакопейные свойства ЛС, но и на профиль его эффективности и безопасности [1].

Обеспечение эффекта ЛВ достигается рациональным подбором и изучением всех ВВ и подходом к изучению ЛП с новым составом ВВ как к новой фармацевтической композиции [1].

В то же время при регистрации воспроизведенного ЛП, идентичного по составу уже имеющемуся на фармацевтическом рынке, при сохранении соотношения между ЛВ и ВВ есть возможность не проводить сравнительные доклинические исследования.

Поэтому оценка профиля безопасности входящих в состав компонентов, в том числе ВВ, приобретает, безусловно, важное значение [2].

Настоящая статья посвящена обзору профилей безопасности ВВ, входящих в состав препаратов торасемида, относящихся к группе петлевых диуретиков.

Долгое время ВВ считались индифферентными и безопасными. Однако накопление в научной литературе сведений об их профилях безопасности, возможной несовместимости и нестабиль-

ности требует пересмотра их роли в обеспечении эффективности и безопасности ЛС [2–4]. Поэтому в современных условиях для оценки биологической активности ВВ необходима информация о результатах исследований его фармакологической безопасности [1].

С целью обеспечения безопасности для потребителя международные токсикологические комитеты требуют проведения тщательных исследований ВВ на лабораторных животных. При этом оценивают как общие побочные эффекты ВВ, так и индивидуальные случаи непереносимости у людей, которые являются носителями инфекционных заболеваний или генетически предрасположены к развитию тех или иных патологий [5].

В составы большинства зарегистрированных препаратов торасемида в качестве ВВ входят лактоза, кросповидон, повидон, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, крахмал кукурузный, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, камедь гуаровая, кроскармеллоза натрия, маннитол.

ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ НАТРИЯ КРОСКАРМЕЛЛОЗЫ

Натрия кроскармеллоза, представляющая собой поперечно сшитую карбоксиметилцеллюлозу, в твердых ЛФ для перорального применения выполняет функцию так называемого супердезинтегранта, способствуя улучшению биофармацевтических характеристик ЛФ *in vitro*.

Кроме ЛП, входит в состав биологически активных добавок к пище и подсластителей.

Фриман и др. [6] были проведены исследования для оценки субхронической токсичности натрия кроскармеллозы. В субхроническом исследовании группы крыс Sprague-Dawley (по 20 самцов и самок в группе) получали 0 (контроль), 10000 или 50000 частей кроскармеллозы натрия на миллион в рационе в течение 90 последовательных дней (что эквивалентно 757 и 893 мг/кг/день для самцов и самок, получавших 10000 частей на миллион, и 3922 и 4721 мг/кг/день для самцов и самок, получавших 50000 частей на миллион, соответственно). Не наблюдали смертности, клинических признаков токсичности или побочных токсикологических эффектов по результатам гематологических или биохимических анализов, при потреблении корма или офтальмологических обследованиях ни в одной группе лечения. Прирост массы тела был подавлен высокими дозами у самцов во время заключительных 3 недель диеты. Связанные с лечением гистологические поражения (умеренная почечная минерализация) отмечены только у одной самки на высокой дозе. Это поражение считается не специфичным действием, а побочным эффектом в результате потенциально увеличения pH мочи и почечной экскреции натрия

в связи с высоким потреблением натрия, связанного кроскармеллозой. В исследовании репродуктивной токсичности группы беременных крыс Sprague-Dawley (25 самок/группа) получали 0 (контроль), 10000 или 50000 частей кроскармеллозы натрия на миллион частей корма в рационе с 6 по 15 гестационный день. Никаких доказательств токсичности для матери, плода или эмбриотоксичности отмечено не было. Уровень дозы без неблагоприятных эффектов (NOAEL) для кроскармеллозы натрия в обоих исследованиях превышает 50000 частей на миллион в диете, что представляет дозы 3922 и 4712 мг/кг/день для самцов и самок соответственно [6]. Результаты этих исследований показывают низкую субхроническую пероральную токсичность, а также подтверждают безопасность использования кроскармеллозы натрия в производстве ЛП, пищевых добавок и подсластителей.

Пероральные и чрескожные значения ЛД₅₀ для крыс были выше, чем 5000 и 2000 мг/кг соответственно. ЛД₅₀ при вдыхании в течение 4 ч было больше, чем максимально достижимая концентрация 0,13 мг/л у крыс. Кроскармеллоза натрия произвела очень легкое раздражение кожи и глаз у кроликов [7], не вызвала сенсibilизации кожи у морских свинок. Эти результаты сходны с результатами работы по микрокристаллической целлюлозе (МКЦ) [Объединенный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам, ОКЭПД, 1990], что свидетельствует о том, что оба ВВ обладают аналогичными токсикологическими свойствами.

ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ

В твердых пероральных ЛФ МКЦ используется как наполнитель, в некоторых случаях – как дезинтегрант, реже – как связующее вещество.

МКЦ имеет долгую историю безопасного использования в качестве фармацевтического наполнителя и одобрена FDA США в качестве продукта с общепризнанной безопасностью (статус Generally Recognised as Safe, GRAS) [8].

Четырех крыс кормили ¹⁴C-меченой МКЦ в количестве 10 или 20% от их рациона. Никаких признаков диспептических расстройств не было отмечено. Фекальная радиоактивность колебалась от 96-104%, в моче не обнаружена [9].

Следующее исследование было специально разработано для изучения возможности развития токсикологических эффектов при поглощении МКЦ. Группы самцов и самок крыс породы Sprague-Dawley CD (20 на группу) из Charles River Laboratories получали с помощью желудочного зонда 25% суспензию МКЦ в воде (средний размер частиц – 6 мкм) ежедневно в течение 90 дней подряд на уровне 5000 мг/кг веса тела. Животные были умерщвлены на 91–94 день исследования,

Таблица 1.

Острая токсичность МКЦ у крыс

Пол	Путь введения	LD ₅₀ , мг/кг	Исследование
Самцы	Пероральный, внутрибрюшинный	>3160	[19]
Самцы и самки	Пероральный	>5000	[20, 21]
Самцы и самки	Накожный	>2000	[22, 23]
Самцы и самки	Ингаляционный	>5,35 мг/л	[24]

частицы МКЦ не были обнаружены в каком-либо органе или ткани, в том числе кишечнике лимфоидной ткани, печени, легких, селезенке и головном мозге. Предельный размер для обнаружения частиц составлял <1 мкм [10].

При исследовании на людях один человек получал 150 г МКЦ ежедневно в два приема за период адаптации длиной 15 дней. Затем он получал ¹⁴C-меченую МКЦ (47,6 мКи) двумя порциями за один день. Обогащение рациона с непомеченной МКЦ продолжалось в течение 10 дней. Суточные кал и моча были исследованы на предмет радиоактивности. Радиоактивность не выявлялась в моче или в выдыхаемом CO₂, обнаруживалась (98,9±3,0%) в фекалиях в течение двух дней [11].

Было показано, что метаболизм препарата ¹⁴C-меченой целлюлозы у четырех добровольцев увеличивается при потреблении в течение 3 месяцев дополнительных 7 г/день пищевых волокон. У шести пациентов с илеостомией кумулятивная экскреция ¹⁴CO₂ была ниже, чем в контрольной группе. У двух пациентов с запором метаболизм оказался более длительным [12].

Исследование кала одного мужчины и одной женщины, получавших 30 г МКЦ в сухом виде или в виде геля в течение 5 недель, показало наличие недеградированного материала. Не наблюдалось значительного влияния на ЖКТ людей во время введения [13].

Другие проведенные исследования продемонстрировали отсутствие введенной в организм МКЦ в моче, легочных альвеолах, перитонеальной полости, спинномозговой жидкости, молоке и плаценте [14].

Среднее потребление МКЦ в пищу в США составляет от 2,7 г на человека в день (дети 2 лет) до 5,1 г на человека в день (молодые взрослые мужчины) [15], а в Великобритании – 0,90–1,83 г на человека в день [16].

Крысы, свиньи и собаки использовались для изучения сорбции МКЦ. Животных не кормили в течение 12 ч до перорального введения исследуемого соединения. Крысы, собаки и свиньи получили по 0,5, 140 и 200 г тестируемого соединения соответственно. Венозную кровь брали у животных через 1–2 ч после введения испытуемого соединения и исследовали на частицы. Наличие частиц было продемонстрировано в крови всех трех видов. Средний максимальный диаметр адсорбированных частиц у крыс был больше, чем у собаки или свиньи [17].

Перорально введенные микросферы МКЦ диаметром 1-10 мкм были специально рассмотрены в ткани кишки мышей линии BALBc. Те, что были больше или равны 5 мкм, остались в пейеровых бляшках; те, что были <5 мкм, попали в брыжеечные лимфатические узлы и селезенку [18].

Результаты исследований острой токсичности различных препаратов на основе МКЦ приведены в таблице 1.

В исследованиях, приведенных в таблице 1, отсутствуют доказательства токсичности препаратов МКЦ, введенных перорально или наружно, для крыс в дозах 5000 или 2000 мг/кг веса тела. Наблюдения при аутопсии у животных, получавших внутрибрюшинно МКЦ в дозе 3160 мг/кг веса тела, свидетельствуют о реакции местного раздражения, вызванной наличием инородных материалов.

Исследование токсичности при вдыхании показали только переходные эффекты при концентрации 5,35 мг/л.

Группы по четыре самца крыс содержали на диетах, включающих 0,25, 2,5 или 25% различных съедобных целлюлоз, в течение 3 месяцев. Никаких различий не было между группами в отношении роста и характера дефекаций. Гистологическое исследование желудочно-кишечного тракта не показало связанных с лечением аномалий [25].

Три группы по пять самцов крыс получали в диете 0; 0,5 или 10% МКЦ в течение 8 недель. Рост был сравнимым с контрольной группой, но 10% группы показали немного более низкий вес тела. Гематология, биохимия и уровни витамина B₁ в крови и фекалиях не показали никаких отличий от контроля [26].

Три группы по 50 самцов и 50 самок крыс получали в рационе в течение 72 недель или 30% обычную целлюлозу, или сухую МКЦ, или гель МКЦ. Внешний вид и поведение были сравнимы во всех группах. Не было отмечено никаких побочных эффектов. Масса тела самцов, получавших гель МКЦ, была выше, чем в контрольной группе. Выживаемость и гематология были сравнимы во всех группах. Массы печени и почек самцов на геле МКЦ были выше, гистология показала некоторое дистрофическое обывествление почечных канальцев у самок на МКЦ, но все другие органы оказались ничем не примечательны. Распространенность опухолей не отличалась между группами [27].

Группы из 8 самцов и 16 самок крыс были использованы для производства P-, F_{1a}-, F_{1b}-, F₂- и F₃-поколения, после того как их содержали на диетах с 30% муки МКЦ, или геля, или обычной целлюлозы в качестве контроля. Присутствие в рационе такого количества непитательного материала оказало неблагоприятное влияние на воспроизводство. Рождаемость и число живых крысят снизилось во всех трех поко-

лениях, также выживание и физическое состояние крысят были неудовлетворительными в течение всего исследования. При аутопсии самок крыс всех поколений наблюдали изменения в почках, представляющие собой точечную коррозию, иногда расширение и зональность коры. Другие органы не показали последовательных изменений, отсутствовал тератогенный эффект [28].

Различные препараты МКЦ были протестированы по генотоксичности в нескольких различных системах анализа. Результаты были отрицательными (обратная мутация *Salmonella typhimurium* – 50–5000 мкг/чашку, кишечная палочка – 10–5000 мкг/чашку, прямые мутации мышинной лимфомы – 100–1000 мкг/мл, первичная культура клеток печени крысы – 10–1000 мкг/мл, костный мозг млекопитающих, микроядра, эритроциты) [29–32, 33–36].

Анализируя имеющиеся токсикологические данные, можно сделать вывод о том, что приём МКЦ в качестве пищевого продукта безопасен.

ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ МАГНИЯ СТЕАРАТА

Магния стеарат применяют в качестве лубриканта, снижающего трение на контактных участках при прессовании.

Исследование субхронической токсичности проведено на подопытных животных (крысах): магния стеарат давали в группах по 20 самцов и 20 самок в количестве 0, 5, 10 и 20% в полусинтетической диете в течение 3 месяцев. Снижение увеличения массы тела было обнаружено у самцов в группе, получавшей 20% магния стеарата. Уролитиаз был выявлен у 8 самцов и 7 самок в этой же группе. Снижение относительного веса печени наблюдалось у самцов в группах с 10% и 20% магния стеарата, повышенное количество железа в печени было обнаружено у группы с 20% магния стеарата. Нефрокальциноз был снижен у самок в 20% группе. Результатом этого эксперимента стала оценка нетоксичного уровня магния стеарата в диете, который составляет 5% от рациона питания, что соответствует 2500 мг/кг/сут [37].

Исследование токсичности у крыс при пероральном, ингаляционном и накожном введении свидетельствует о минимальных токсических проявлениях (слабительный эффект при приёме высоких доз внутрь). ЛД₅₀ при ингаляционном введении крысам – >2 мг/л, при пероральном – >10 г/кг. Канцерогенного эффекта при имплантации в мочевого пузырь мышам не отмечено [37–40].

Как стеарат нетоксичного металла вещество не является канцерогеном для человека [41]. FDA (США) признало добавление вещества непосредственно в пищу безопасным (статус GRAS) [42].

ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ КРАХМАЛА КУКУРУЗНОГО ПРЕЖЕЛАТИНИЗИРОВАННОГО

В фармацевтической промышленности крахмалы находят широкое применение в качестве связующих веществ, дезинтегрантов, наполнителей. В частности, крахмал кукурузный прежелатинизированный используют в качестве дезинтегранта, обеспечивая достижение требуемого времени распадаемости и степени высвобождения для таблетки или капсулы [43].

В пищевой промышленности крахмалы также используются в качестве загустителей или стабилизаторов [44].

Отмечают, что потребление чрезмерного количества сырого крахмала может приводить к ожирению и железодефицитной анемии у людей. Тем не менее нет никаких доказательств его опасности для общества при использовании в разумных количествах [45].

Природные полимеры, к которым относятся и крахмалы, обычно обладают низкой токсичностью, низкой иммуногенностью и высокой биосовместимостью. Так, назальные биоадгезивные микросферы крахмала со значительно расширенным временем полураспада были зарегистрированы в качестве терапевтических систем, включающих в том числе инсулин. Улучшенная биологическая доступность гентамицин-инкапсулированных микросфер на основе крахмала, а также магнитных микросфер крахмала для парентерального введения оксидов железа – тема многих исследований и статей [46].

ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ КРЕМНИЯ ДИОКСИДА КОЛЛОИДНОГО (АЭРОСИЛА)

Кремния диоксид коллоидный применяется как скользящее вещество (глидант), в некоторых исследованиях отмечают возможность его использования для корректирования гигроскопичности и распадаемости [47].

Глобальное исследование было предпринято с целью изучения потенциальной токсичности и установления уровня вредного влияния и органов-мишеней для частиц различного размера кремния диоксида коллоидного, который вводили ежедневно через желудочный зонд крысам породы Sprague-Dawley в течение 90 дней. На основании результатов 14-дневного исследования были выбраны дозы: высокая доза была определена в размере 2000 мг/кг, а средние и низкие дозы были установлены на уровне 1000 и 500 мг/кг соответственно. В исследовании токсичности на 90-й день не было случаев смерти животных в связи с введением частиц SiO₂ любого размера. Кроме того, не наблюдалось никаких связанных с лечением клинических или гистопатологических изменений ни в

одной из экспериментальных групп. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что уровень токсического воздействия превышает 2000 мг/кг, ни один орган-мишень не был идентифицирован у крыс обоего пола [48].

Точно так же Fu и др. сообщили, что введение коллоидного кремния диоксида различными путями, включая внутривенный, пероральный, подкожный и внутримышечный, не приводило к каким-либо гистопатологическим изменениям или нарушениям в печени, селезенке, почках, легких через 24 ч и 7 дней у мышей [49]. Некоторые исследования сообщают об отсутствии цитотоксичности, кремния диоксид коллоидный не проявлял цитотоксичности или генотоксичности в отношении человеческих раковых клеток [50, 51]. Гуо и др. сообщили, что внутрибрюшинное введение показало низкую токсичность, отсутствие гистопатологических изменений и влияния на биохимические показатели сыворотки крови, причём кремния диоксид коллоидный не вызывает окислительного стресса у мышей после 7 дней инъекций [52]. Другое исследование внутрибрюшинного введения у мышей показало, что воздействие коллоидного SiO₂ в течение 4 недель не оказывает никакого влияния на иммунологические показатели, такие как сывороточный иммуноглобулин G и уровни иммуноглобулинов M или число лимфоцитов селезенки [53]. Кроме того, когда крысы подвергались введению SiO₂ в трахею, не было воздействия на маркеры окислительного стресса, в том числе на супероксиддисмутазы, индуцибельные синтазы окиси азота и циклооксигеназу 2-го типа, через 24 ч, 7 дней или 30 дней после того, как коллоид был введён [54]. Помимо этого, на основании исследования острой токсичности при внутривенном введении у крыс через 5, 21 и 60 дней Иванов и др. предположили, что коллоидный SiO₂ является биосовместимым наноматериалом [55]. Таким образом, коллоидный SiO₂ имеет положительный профиль безопасности.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МАННИТОЛА (МАННИТА)

Как правило, маннитол используется в составах твёрдых ЛФ в качестве наполнителя.

Объединенный комитет экспертов продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН и ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA) в своем тридцатом отчете постановил не указывать величину допустимого суточного потребления для маннитолa. Это означает, что маннитол признан безопасным. Данное решение было основано на результатах полного биотоксикологического исследования. Европейский научный комитет по продуктам питания (SFC) принял аналогичное решение относительно допустимого суточного потребления маннитолa.

Вспомогательные вещества в составе препаратов все чаще привлекают внимание пациентов. Одной из

тенденций является отказ от лактозы в составе препаратов вследствие ее непереносимости пациентами определенных групп, а в некоторых случаях – из-за её животного происхождения.

Маннитол, получаемый из сырья растительного происхождения, часто позволяет заменить лактозу в составе лекарственных препаратов.

К тому же маннитол и другие полиолы не обладают кариогенным действием, что позволяет создавать препараты с приятным сладким вкусом, употребление которых безопасно для зубов [56].

Препараты «Демадекс», «Триграм», «Диувер», «Бритомар», «Торасемид-СЗ» несколько отличаются по составу ВВ, содержат лактозу; препарат «Торасемид Канон» содержит маннитол (таблица 2) [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно уделяется много внимания фармакологической активности и токсикологическим характеристикам действующего вещества, однако технология препаратов предусматривает использование ВВ. ВВ играют важную роль в общем профиле безопасности ЛС, поэтому в современных условиях необходима их токсикологическая и фармакологическая оценки.

В частности, имеющиеся данные о фармакологических, токсикологических, физико-химических и технологических характеристиках ЛВ и ВВ в препаратах обеспечивают биофармацевтически обоснованный подход к выбору состава и технологии ЛС торасемида. Данный подход позволяет разработать безопасное и эффективное диуретическое средство, отвечающее современным требованиям.

Необходимость оценки безопасности, активности и совместимости ВВ очевидна и при создании лекарственных препаратов абсолютно всех фармакологических групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.И. Тенцова, О.И. Терёшкина, И.П. Рудакова. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // Фармация. 2012. № 7. С. 3-6.
2. М.М. Миронова, Е.Л. Ковалева. Требования к производству вспомогательных веществ, используемых в составе лекарственных средств (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. № 5. С. 52-56.
3. А.П. Мешковский. Обеспечение качества фармацевтических субстанций за рубежом – сегодня и завтра // Фарматека. 2000. № 1. С. 29-34.
4. Н.Б. Демина. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 1. С. 8-13.
5. G. Pifferi, P. Restani. The safety of pharmaceutical excipients // Farmaco. 2003. № 58(8). P. 541-550.
6. C. Freeman et al. Subchronic and Developmental Toxicity Studies in Rats with Ac-Di-Sol Croscarmellose Sodium // International

Таблица 2.

Использование различных вспомогательных веществ в препаратах торасемида

Вспомогательное вещество	Препарат торасемида					
	«Демадекс» ¹	«Диувер» ²	«Триграм»	«Бритомар»	«Торасемид-СЗ»	«Торасемид Канон»
Производитель	Roche Pharmaceuticals, США	Pliva Hrvatska d.o.o., Республика Хорватия	Polpharma, Польша	«Феррер Интернасьональ», Испания	ЗАО «Северная звезда», Россия	ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
Лактоза	+	+	+	+	+	-
Кросповидон	+	-	-	-	-	-
Повидон	+	-	-	-	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза	+	-	-	-	-	+
Магния стеарат	+	+	+	+	+	+
Крахмал кукурузный прежелатинизированный	-	+	+	+	+	+
Карбоксиметилкрахмал натрия	-	+	-	-	-	-
Кремния диоксид коллоидный	-	+	+	+	+	+
Камедь гуаровая	-	-	-	+	-	-
Кроскармеллоза натрия	-	-	-	-	-	+
Маннитол	-	-	-	-	-	+

Примечание: ¹ оригинальный препарат торасемида (в РФ не зарегистрирован); ² воспроизведенный препарат «Демадекса» (первый препарат торасемида, зарегистрированный в РФ).

Journal of Toxicology. 2003. V. 22. P. 149–157.

7. M. Weiner, L.A. Kotkoskie, C. Freeman, K.J. Batt, M.J. Fletcher. Acute toxicity evaluation of Ac-Di-Sol and Avicel PH, Avicel RC and CL: pharmaceutical excipients // *Toxicol Lett (Suppl)*. 1992. V. 243.

8. U.S. United States Food and Drug Administration (U.S. FDA). Good laboratory practice regulations; final rule. 21 CFR Part 58. – Washington, DC: U.S. FDA. 1987.

9. E.M. Baker. Microcrystalline cellulose: oral administration. – Rats. Unpublished report from Fitzsimmons General Hospital (Submitted to WHO by FMC Corporation). 1966.

10. L.A. Kotkoskie, M.T. Butt, E. Selinger, C. Freeman, M.L. Weiner. Qualitative investigation of uptake of fine particle size microcrystalline cellulose following oral administration in rats // *J. Anat*. 1996. V. 189. P. 531–535.

11. E.M. Baker. Microcrystalline cellulose: oral administration. – Humans. Unpublished report from Fitzsimmons General Hospital. 1968.

12. M.P. Walters, J. Kelleher, J.M. Findlay, S.T. Srinivasan. Preparation and characterisation of a [¹⁴C] cellulose suitable for human metabolic studies // *Br. J. Nutr*. 1989. V. 62. P. 121–129.

13. T.W. Tusing, O.E. Paynter, O.A. Battista. Birefringence of plant fibrous cellulose and microcrystalline cellulose in human stools freezer-stored immediately after evacuation // *Agric. Food Chem*. 1964. № 12(3). P. 284–287.

14. G. Volkheimer, F.H. Schultz, H. Lehmann, I. Aurich, R. Hubner, M. Hubner, A. Hallmayer, H. Munch, H. Opperman, S. Strauch. Primary portal transport of persorbed starch granules from the intestinal wall // *Med. Exp*. 1968. V. 18. P. 103–108.

15. CanTox Inc. Estimated consumption of microcrystalline cellulose and sodium carboxymethylcellulose from current and proposed food use of Avicel cellulose gel. Unpublished report dated December 1993, prepared by CanTox Inc. for FMC Corporation (Submitted to WHO by FMC Europe N.V.). 1993.

16. S.K. Egan, J.T. Heimbach, Microcrystalline cellulose, MCC, E460(i). Part four: Exposure data – Estimated intake of MCC in the United Kingdom. Unpublished report dated April 11, 1994, prepared by TAS, Inc., Washington, DC, USA for FMC Corporation (Submitted to WHO by FMC Europe N.V.). 1994.

17. G. Pahlke, R. Friedrich. Persorption of microcrystalline cellulose // *Naturwissenschaften*. 1974. V. 61. P. 35.

18. J.H. Eldridge, R.M. Gilley, J.K. Staas, Z. Moldoveanu, J.A. Meulbroek, T.R. Tice. Biodegradable microspheres: vaccine delivery system for oral immunization // *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 1989. V. 146. P. 59–66.

19. A.J. Pallotta. Acute oral administration – Rats; and acute intraperitoneal administration – Rats, of microcrystalline cellulose. Unpublished report from Hazleton Labs, Inc. (Submitted to WHO by FMC Corporation). 1959.

20. C. Freeman. Avicel RCN-15. Acute oral toxicity study in rats. Unpublished report No. 191-1217 from FMC Corporation Toxicology Laboratory, Princeton, New Jersey, USA (Submitted to WHO by FMC Europe N.V.). 1991a.

21. C. Freeman. Avicel AC-815. Acute oral toxicity study in rats. Unpublished report No. 195-2040 from FMC Corporation Toxicology Laboratory, Princeton, New Jersey, USA (Submitted to WHO by FMC Europe). 1996d.

22. C. Freeman. Avicel AC-815. Acute dermal toxicity study in rats. Unpublished report No. 195-2041 from FMC Corporation Toxicology Laboratory, Princeton, New Jersey, USA (Submitted to WHO by FMC Europe N.V.). 1996e.

23. C. Freeman. Avicel RCN-15. Acute dermal toxicity study in rats. Unpublished report No. 191-1219 from FMC Corporation Toxicology Laboratory, Princeton, New Jersey, USA (Submitted to WHO by FMC Europe N.V.). 1991b.

24. J. Signorin. Avicel AC-815. Acute inhalation study in rats. Unpublished report No. I95-2045 by FMC Corporation Toxicology Laboratory, Princeton, New Jersey, USA (Submitted to WHO by FMC Europe N.V.). 1996.
25. J.W. Frey, E.R. Harding, T.R. Helmbold. Dietetic investigations of edible pure cellulose // *Med. J. Rec.* 1928. V. 127. P. 585–589.
26. Asahi Chemical Industry Co. Effect of ingestion of avicel-contained foods on living organisms. Unpublished report from Yoshitoshi Internal Seminar (Submitted to WHO by Asahi Chemical Industry Co., Ltd). 1966.
27. Hazleton Labs. Long-term nutritional balance study – Rats. Unpublished report from Hazleton Labs, Inc. (Submitted to WHO by FMC Corporation). 1963.
28. Hazleton Labs Microcrystalline cellulose: reproduction study – Rats. Unpublished report from Hazleton Labs, Inc. (Submitted to WHO by FMC Corporation). 1964.
29. K.J. Batt. Avicel RCN-15 – Salmonella mammalian microsome plate incorporation assay (Ames test). Unpublished report No. I91-1214 from FMC Corporation Toxicology Laboratory, Princeton, New Jersey, USA. 1992.
30. M.A. Cifone. Mutagenicity test on Avicel RCN-15 in the L5178Y TK+/- mouse lymphoma forward mutation assay with an independent repeat. Unpublished report by Hazleton Washington Inc., Vienna, Virginia, USA (FMC Study No. 191-1230). 1992.
31. M.A. Cifone. Mutagenicity test on Avicel CL-611, E329N in the L5178Y TK+/- mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmatory assay. Unpublished report by Hazleton Washington Inc., Vienna, Virginia, USA (FMC Study No. 194-1834). 1994.
32. T.E. Lawlor. Mutagenicity test with Avicel AC-815 in the Salmonella-Escherichia coli/mammalian microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay. Unpublished report by Corning Hazleton Inc., Vienna, Virginia, USA (FMC Study No. I95-2047). 1996.
33. M.E. McKeon. Genotoxicity test on Avicel RCN-15 in the assay for unscheduled DNA synthesis in rat liver primary cell cultures with a confirmatory assay. Unpublished report by Hazleton Washington Inc., Kensington, Maryland, USA (FMC Study No. I91-1229). 1992.
34. H. Murli. Mutagenicity test on Avicel RCN-15 in vivo micronucleus assay. Unpublished report by Hazleton Washington Inc., Kensington, Maryland, USA (FMC Study No. I91-1228). 1992.
35. H. Murli. Mutagenicity test on Avicel pH101 Pharmaceutical in an in vivo mouse micronucleus assay. Unpublished report by Hazleton Washington, Inc., Vienna, Virginia, USA (FMC Study No. I94-1837). 1994a.
36. H. Murli. Mutagenicity test on Avicel CL-611 in an *in vivo* mouse micronucleus assay. Unpublished report by Hazleton Washington, Inc., Vienna, Virginia, USA (FMC Study No. I94-1835). 1994b.
37. D. Søndergaard, O. Meyer, G. Würtzen. Magnesium stearate given perorally to rats. A short term study // *Toxicology.* 1980. № 17(1). P. 51–55.
38. E. Boyland, E.R. Busby, C.E. Dukes, P.L. Grover, D. Manson. Further experiments on implantation of materials into the urinary bladder of mice // *Br J Cancer.* 1964. V. 13. P. 575–581.
39. Z.T. Chowhan, W.L. Paul, L.T. Grady. Harmonization of Excipient Standards and Test Methods: Challenges and Progress // *Pharma Tech.* 1994. № 18(6). P. 78–96.
40. Final Report of the Safety Assessment of Lithium Stearate, Aluminum Distearate, Aluminum Stearate, Aluminum Tristearate, Ammonium Stearate, Calcium Stearate, Magnesium Stearate, Potassium Stearate, Sodium Stearate, and Zinc Stearate/International Journal of Toxicology. Published January 1, 1990.
41. American Conference of Governmental Industrial Hygienists TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH, 2008. P. 52.
42. 21 CFR 184.1440; U.S. National Archives and Records Administration's Electronic Code of Federal Regulations. Available from, as of October 22, 2002. URL: <http://www.gpoaccess.gov/ecfr/> (дата обращения 19.08.2011).
43. R.H. Dave. Overview of pharmaceutical excipients used in tablets and capsules. *Drug Topics* (online). *Advantstar.* 10/24/2008. URL: <http://drugtopics.modernmedicine.com/drugtopics/Top+News/Overview-of-pharmaceutical-excipients-used-in-tablet/ArticleStandard/Article/detail/561047>. (дата обращения 19.08.2011).
44. D.A. Bender. Starch, Pregelatinized. *A Dictionary of Food and Nutrition.* 2005. Retrieved March 19, 2012. URL: <http://www.encyclopedia.com/doc/1O39-starchpregelatinized.html> (дата обращения 19.08.2011).
45. FDA's SCOGS database; Wheat Starch; SCOGS-Report Number: 115; URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnDetailNavigation.cfm?rpt=scogsListing&id=365> (дата обращения 19.03.2012).
46. D.B. Le Corre, J. Bras, A. Dufresne. Starch Nanoparticles: A Review // *Biomacromolecules.* 2010. № 11(5). P. 1139–1153.
47. M.B. Ходжава, Н.Б. Дёмина, С.А. Скатков, В.А. Кеменова. Влияние скользких веществ на качество таблетированных лекарственных средств // *Фармация.* 2011. № 7. С. 31–34.
48. Y. Kim et al. Toxicity of colloidal silica nanoparticles administered orally for 90 days in rats // *International Journal of Nanomedicine.* 2014. № 9 (Suppl 2). P. 67–78.
49. C. Fu, T. Liu, L. Li, H. Liu, D. Chen, F. Tang. The absorption, distribution, excretion and toxicity of mesoporous silica nanoparticles in mice following different exposure routes // *Biomaterials.* 2013. № 34(10). P. 2565–2575.
50. C.A. Barnes, A. Elsaesser, J. Arkus et al. Reproducible comet assay of amorphous silica nanoparticles detects no genotoxicity // *Nano Lett.* 2008. № 8(9). P. 3069–3074.
51. J.S. Chang, K.L. Chang, D.F. Hwang, Z.L. Kong. In vitro cytotoxicity of silica nanoparticles at high concentrations strongly depends on the metabolic activity type of the cell line // *Environ Sci Technol.* 2007. № 41(6). P. 2064–2068.
52. M. Guo, X. Xu, X. Yan, S. Wang, S. Gao, S. Zhu. In vivo biodistribution and synergistic toxicity of silica nanoparticles and cadmium chloride in mice // *J Hazard Mater.* 2013. V. 260. P. 780–788.
53. S. Lee, M.S. Kim, D. Lee et al. The comparative immunotoxicity of mesoporous silica nanoparticles and colloidal silica nanoparticles in mice // *Int J Nanomedicine.* 2013. V. 8. P. 147–158.
54. T. Coccini, E. Roda, S. Barni, C. Signorini, L. Manzo. Long-lasting oxidative pulmonary insult in rat after intratracheal instillation of silica nanoparticles doped with cadmium // *Toxicology.* 2012. № 302(2–3). P. 203–211.
55. S. Ivanov, S. Zhuravsky, G. Yukina, V. Tomson, D. Korolev, M. Galagudza. In vivo toxicity of intravenously administered silica and silicon nanoparticles // *Materials.* 2012. № 5(10). P. 1873–1889.
56. Маннитол PEARLITOL® – основа для создания фармацевтических препаратов высокого качества // *Фармацевтическая отрасль.* 2016. № 1(54). С. 66–70.
57. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/GRLS.asp?RegNumber=&MnnR=%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D0%B4&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isMnd=1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения 27.10.2017).