

УДК 615.281

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321616>

Обзорная статья



# Дополнение традиционной рецептуры лекарственных препаратов «нужными» газами открывает путь к разработке лекарств нового поколения

А.Л. Ураков<sup>1</sup>, П.Д. Шабанов<sup>2</sup>, К.Г. Гуревич<sup>3</sup>, Л.В. Ловцова<sup>4</sup><sup>1</sup> Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия;<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;<sup>4</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Механизм действия лекарственных средств традиционно рассматривается как специфическое действие основных действующих ингредиентов. Поэтому для изучения механизма действия лекарств специалисты используют выбранные химические соединения в химически чистом виде. Однако в начале XXI в. появились сообщения о том, что действие лекарств в лекарственных формах (таблетках, растворах и др.) отличается от действия химически чистых ингредиентов. Дело в том, что таблетки, растворы и другие лекарственные формы содержат не только основные ингредиенты, но и вспомогательные, формообразующие ингредиенты и газы, которые своим неспецифическим действием дополняют специфическое действие основных ингредиентов. Объясняется это тем, что газы проникают в лекарственные формы из воздуха, но помимо этого выбранные газы могут вводиться в лекарства под избыточным давлением. Приводятся данные о том, что целенаправленное изменение содержания газов в лекарственных таблетках и растворах позволяет регулировать их массу, объем, удельный вес, пористость, физико-химическую активность, а также локальную фармакокинетику и локальную фармакодинамику, особенно при локальном применении лекарств. Показаны примеры того, как использование этой закономерности позволило разработать в России лекарства нового поколения, а именно — лекарства, имеющие определенный газовый состав. Сообщается, что изменение газового состава известных (зарегистрированных) лекарств позволяет превращать их в новые. Приводится перечень изобретенных в России лекарств, рецептура которых включает газы, играющие роль вспомогательных, формообразующих и даже основных ингредиентов. В связи с этим предложено контролировать газовый состав лекарств как дополнительный показатель их качества и важный фактор их физико-химической активности. Выражается надежда на то, что в ближайшем будущем перечень препаратов нового поколения будет расширен.

**Ключевые слова:** лекарства; поиск; разработка; состав; качество; модернизация; физико-химические свойства.

## Как цитировать:

Ураков А.Л., Шабанов П.Д., Гуревич К.Г., Ловцова Л.В. Дополнение традиционной рецептуры лекарственных препаратов «нужными» газами открывает путь к разработке лекарств нового поколения // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321616>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321616>

Review Article

# Supplementing traditional drug formulation with the “needed” gases opens the way for the development of a new generation of drugs

Aleksandr L. Urakov<sup>1</sup>, Petr D. Shabanov<sup>2</sup>, Konstantin G. Gurevich<sup>3</sup>, Lyubov V. Lovtsova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

<sup>2</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Volga Medical Research University, Nizhny Novgorod, Russia

The mechanism of action of drugs is traditionally considered the specific action of the main active ingredients. Therefore, to study the mechanism of action of drugs, specialists use selected chemical compounds in chemically pure form. However, at the beginning of the 21st century, studies have reported that the action of drugs in dosage forms (tablets, solutions, etc.) is different from the action of chemically pure ingredients. The fact is that tablets, solutions, and other dosage forms contain not only the main ingredients but also auxiliary, shape-forming ingredients, and gases that supplement the specific action of the main ingredients with their nonspecific action. The gases penetrate the dosage forms from the air; however, selected gases can be introduced into the drugs under excessive pressure. Evidence presents that purposefully altering the gas content of drug tablets and solutions can regulate their mass, volume, specific gravity, porosity, physicochemical activity, and local pharmacokinetics and pharmacodynamics, especially when drugs are administered locally. Examples are shown on how the use of this regularity has allowed the development of a new generation of drugs in Russia, namely, drugs with a specific gas composition. Studies have reported that changing the gas composition of “old” (registered) drugs may turn them into new drugs. Some drugs invented in Russia included gases in their formulation, which play the role of auxiliary, shape-forming, and even main ingredients. Thus, the gas composition of drugs was proposed as an additional indicator of their quality and an important factor in their physicochemical activity. An expanded list of new generation drugs was hoped for in the near future.

**Keywords:** drugs; search; development; composition; quality; modernization; physicochemical properties.

## To cite this article:

Uraikov AL, Shabanov PD, Gurevich KG, Lovtsova LV. Supplementing traditional drug formulation with the “needed” gases opens the way for the development of a new generation of drugs. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(1):5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321616>

Received: 19.01.2023

Accepted: 25.02.2023

Published: 30.03.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Последние несколько сотен лет поиск новых лекарственных средств в мире был неотделим от открытия новых химических элементов и новых веществ [1]. Очень важную роль для фармации и фармакологии сыграл немецкий доктор-исследователь Пауль Эрлих, который в XX в. указал на наличие в организмах людей и животных молекулярных мишеней для лекарств. Этим он обосновал перспективность направленного синтеза лекарственных средств, способных воздействовать на эти мишени [2]. С той поры исследователи всего мира вели поиск новых лекарств, ориентируясь на открытие новых химических элементов и новых веществ, а также на возможность их избирательного действия на те или иные мишени в живых организмах [3]. После того как все известные к настоящему времени химические элементы были открыты, поиск и разработка новых лекарств опираются в основном на химический и биохимический синтез новых соединений и радикалов [1, 4].

Однако понятия «химический элемент» и «вещество» продолжают оставаться основными категориями химии, фармации и фармакологии [5]. В связи с этим исследователи и специалисты представляют лекарственные средства по сложившейся традиции именно по химическим элементам, химическим формулам, названиям и символам основных ингредиентов [6]. В настоящее время не только лекарственное средство (как правило, основной действующий ингредиент), но и лекарственный препарат (лекарственное средство в таблетке, растворе или в другой лекарственной форме), содержащий это химическое соединение, автоматически отождествляется с химическим символом основного действующего вещества, а также с его свойствами (как правило, свойствами вещества в химически чистом виде, а еще лучше с маркой «ЧДА», т. е. чистым для анализа) [7].

Упомянутая традиция привела к тому, что в учебниках и справочниках по лекарственным средствам механизм действия лекарств представлен аналогично тому, как в энциклопедиях, справочниках и учебниках по химии и физике изложена информация о физической, химической и биологической активности химических веществ, а именно без связи свойств этих веществ с их агрегатными состояниями, а также температурой, атмосферным давлением и другими факторами окружающей среды [6, 8]. При этом подразумевается, что химические элементы и готовые лекарства всегда имеют только высокое качество. Более того, информация о механизме действия лекарств излагается так, как будто то в них отсутствуют газы (в частности, воздух), микроэлементы и вода [9, 10]. Следовательно, в энциклопедиях, физических и химических справочниках, а также в справочниках о лекарственных средствах и научных статьях характеристики веществ и химических элементов, в частности их свойства (включая механизм действия лекарств), носят теоретический (иллюзорный) характер. Наиболее ярко эту особенность

информации сформулировал Фредерик Сиппе (Frederick Suppe), который заявил, что «чистая субстанция — это идеализированная сущность» [11].

## Все новое есть хорошо забытое старое

Однако так было не всегда. Начало создания первых лекарств было связано не с химическими реактивами, а с такими физическими предметами, как высушенные части растений и животных, растворы, настои и отвары. В древние времена лекарства были представлены не химическими реактивами и химическими соединениями, а более простыми и понятными для человека предметами, например, кровью животного, разные качества которых таили в себе разное действие лекарств. Вряд ли кто будет спорить с тем, что в те далекие времена именно разное качество лекарств использовалось специалистами для объяснения разных механизмов действия лекарств, произведенных в разных условиях и/или использованных в разные сроки хранения лекарств. Именно этот исторический факт инициировал в начале XXI в. появление утверждения о том, что любой лекарственный препарат в реальных условиях всегда отличается от своего иллюзорного энциклопедического стандарта [10].

К сегодняшнему дню накоплено много данных о том, что такие природные факторы, как температура окружающей среды, состав воздуха, величина атмосферного давления, температура тела пациента и/или области локального взаимодействия, а также температура лекарства, его влажность, кислотная и осмотическая активность, величина удельного веса, направленность вектора гравитации и прочие факторы взаимодействия оказывают существенное влияние на качество лекарственных средств и механизм действия (локальную фармакокинетику и фармакодинамику) при локальном применении лекарственных препаратов. Было показано, что эти факторы изменяют свойства не только лекарств, но и реактивность пациентов, что лежит в основе разнообразных реакций биологических объектов в ответ на взаимодействие с лекарствами, т. е. в основе механизма действия лекарств. Эта закономерность наиболее ярко отражена в следующем заявлении: «не лекарства действуют, а организм реагирует на них» [9, 10]. Вот почему реальные лекарственные препараты и их механизмы действия на пациентов в естественных условиях всегда существенно отличаются от идеализированной сущности чистых химических соединений и идеализированных лекарств [9, 10, 12].

Кстати, создатели новых лекарств давно смирились с тем, что в их руках нет абсолютно «чистых» веществ [13]. Производители лекарств имеют дело в лучшем случае с веществами, которые обладают определенными показателями качества (в частности, они включают примеси микроэлементов, а также обладают определенными механическими и физико-химическими свойствами), принятыми в качестве стандарта качества. При этом Фармакопея РФ утверждает, что лекарства, обладающие иными

физико-химическими свойствами, являются некачественными и такие лекарства следует отбраковывать [6].

В начале XXI в. были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что изменение физико-химических свойств лекарственных средств не лишает их биологической активности [14]. Более того, целенаправленное изменение физико-химических свойств лекарственных средств, особенно до значений, выходящих за пределы физиологических по своей выраженности, позволяет значительно расширить диапазон механизма действия лекарств, особенно при местном применении. При этом была выявлена следующая закономерность: если физико-химические свойства лекарственных средств соответствуют нормальным (физиологическим) свойствам тканей человеческого организма, лекарственные средства оказывают минимальное неспецифическое местное действие на эти ткани при локальном взаимодействии; если же физико-химические свойства лекарств отличаются от свойств тканей, лекарственные препараты при местном применении оказывают неспецифическое местное действие тем сильнее, чем существеннее их отличие друг от друга. Лекарственные препараты по мере увеличения отличия их физико-химических свойств от свойств тканей последовательно начинают вызывать в них следующие фармакологические эффекты: местное раздражающее, денатурирующее и, наконец, прижигающее [15].

Первое сообщение о том, что искусственное изменение физико-химических свойств реальных жидких лекарственных средств (растворов), осуществляемое путем изменения их кислотной (щелочной), осмотической, температурной активности и/или путем обогащения их газами, придает лекарственным средствам новую фармакологическую активность и усиливает их местное действие, появилось в 2007 г. в России [14]. Сообщалось, что показатели качества лекарственных средств в растворах и таблетках в значительной степени определяются свойствами не их основных ингредиентов, а формирующих веществ. Современные жидкие и твердые лекарственные препараты состоят из наполнителей более чем на 50 %. Например, растворы большинства лекарственных средств состоят более чем на 97 % из воды. В связи с этим физико-химические свойства растворов лекарственных средств зависят в основном от свойств этой воды. Более того, было показано, что целенаправленное изменение содержания углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ) и/или газообразного кислорода ( $\text{O}_2$ ) в растворах лекарственных средств позволяет придавать «старым» лекарствам новые свойства, что наделяет их новым механизмом действия при местном применении, расширяет перечень показаний для назначения лекарств, а также повышает эффективность лекарств при использовании с целью профилактики и лечения болезней [16].

В частности, сообщалось, что раствор 0,9 % хлорида натрия после растворения в нем  $\text{CO}_2$  при избыточном давлении 0,2 атм приобретает в условиях более низкого атмосферного давления способность к холодному кипению,

что вызывает появление в растворе пузырьков углекислого газа. Оказалось, что благодаря этим пузырькам газа раствор становится очень хорошо «видимым» при ультразвуковом исследовании. Внутривентриальное введение такого раствора обеспечивает ультразвуковую визуализацию процесса движения жидкости внутри брюшной полости благодаря визуализации процесса перемещения пузырьков газа в растворе. Сообщалось, что визуализация пузырьков газа в растворе антисептика повышает эффективность промывания брюшной полости при гнойном перитоните. Поэтому раствор, обогащенный газом, был впервые предложен в качестве нового оригинального ультразвукового контрастного вещества, улучшающего промывание брюшной полости при гнойном перитоните за счет улучшения визуализации процесса перемещения «кипящего раствора» внутри брюшной полости (RU 2336833, 27.10.2008) [14, 16].

Вскоре появилось сообщение о том, что вода и водные растворы лекарственных средств могут приобрести подобные свойства за счет введения в них 0,01–3 % перекиси водорода. Было показано, что при локальном взаимодействии таких жидкостей с биологическими тканями, содержащими фермент каталазу, перекись водорода под действием фермента каталазы разлагается на воду и газообразный кислород, что обеспечивает процесс холодного кипения. Поскольку фермент каталаза всегда присутствует в крови и гнойных массах, дополнительное введение перекиси водорода в растворы антисептиков превращает их в лекарственные препараты, растворяющие, разрыхляющие и обесцвечивающие густой гной, сгустки и пятна крови [16]. Так были открыты пиолитические лекарственные средства и лекарства, отбеливающие синяки и гематомы.

Следовательно, чистое химическое вещество, так же как высококачественная химическая субстанция, далеко от сущности готового лекарственного препарата. Действительно, лабораторный (фармацевтический) продукт, несмотря на название, похожее на название химического вещества, не идентичен идеально чистому веществу (химическому реагенту), используемому в качестве основного ингредиента этого продукта. Поэтому не совсем корректно использовать только химическую формулу для обозначения лабораторного продукта, особенно когда он представляет собой готовый лекарственный препарат в определенном агрегатном состоянии с определенными физико-химическими свойствами.

Эта проблема не нова. Впервые исследователи столкнулись с ней при изучении физико-химических свойств и качества воды. Открытие, что вода представляет собой соединение водорода и кислорода (или, по терминологии того времени, легковоспламеняющегося воздуха и дефлогистированного воздуха), показало, что вода — это не элемент, а вещество. Это открытие было сделано в начале 1780-х гг. от имени не менее чем 4 человек: Генри Кавендиша, Антуана Лавуазье, Гаспара Монжа и Джеймса

Уатта [17]. С тех пор считается, что вода — это химическое вещество. Химическая формула воды ( $H_2O$ ) была открыта А. Гумбольтом в 1805 г. [18]. Почти 100 лет спустя, в начале XXI в., ученым удалось вывести нелинейную геометрию пирамидальной формы молекулы воды, после чего начали использоваться еще 2 варианта изображения молекулы воды. До сегодняшнего дня химический состав воды повсеместно и однозначно сводился к составу молекулы воды [19]. Считается аксиомой, что:

- вода (оксид водорода) имеет химическую формулу  $H_2O$ ;
- молекула воды состоит из 2 атомов водорода и 1 атома кислорода;
- при нормальных условиях это прозрачная жидкость, которая не имеет цвета (в небольшом объеме), запаха и вкуса.

Из этого следует, что наличие у воды разных агрегатных состояний не учитывалось. Удивительно, но анализ стандартного перечня показателей качества воды свидетельствует, что и сегодня в нем отсутствует список газов, растворенных в воде, и не предусмотрена возможность фаз воды в виде газа и льда.

Однако в первой главе Книги Бытия Моисей писал: «И сказал Бог: да будет РАКИЯ (т. е. «пространство», которое в некоторых текстах Священных Писаний переводится как «твердь») посреди воды, и пусть это отделяет воду от воды. И сотворил Бог твердь и отделил воду, которая под твердью, от воды, которая над твердью. И это стало так. И назвал Бог твердь СКАМАИМ (что, по мнению многих ученых, то же самое, что *ibi aquae* («Есть воды»), но они переводятся как «Небеса»). И вечер, и утро были вторым днем. И сказал Бог: да соберется вода под небом (ШАМАИМ) в одном месте, и да появится суша: и стало так. И Бог назвал сушу Землей, а скопление вод Он назвал морями...» [20]. Затем Бог поместил в воду растения и животных.

## РОССИЯ — РОДИНА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, РЕЦЕПТУРА КОТОРЫХ ДОПОЛНЕНА «НУЖНЫМИ» ГАЗАМИ

Сегодня никто не сомневается в том, что в естественных условиях в воде рек, озер и морей присутствует растворенный воздух, включающий газ кислород. Также с детских лет все знают, что вода может пребывать в разных химических состояниях, т. е. в твердом, в виде снега и льда, и в газообразном, в виде пара. Следовательно, молекула воды и ее общепринятые символы вовсе не отражают суть природных предметов (вещей), состоящих из воды, пара, снега и льда. Наиболее ярко об этом было заявлено Сибель Эрдурэн: « $H_2O$  — это химическая сущность воды, а не сущность самой воды» [21].

В наши дни данное заявление было подтверждено несколькими сообщениями. В частности, было показано, что питьевая вода во всех частях света имеет pH ниже 6,0, но при этом кислотность воды везде разная и может отличаться в 20 раз [22]. Также было показано, что вода и бетон, изготовленный из воды на разных высотах над уровнем моря при разных значениях атмосферного давления, имеют разное качество. Эта разница объяснялась тем, что в высокогорных районах при низком атмосферном давлении вода и бетон содержат меньше воздуха, чем в равнинной местности с нормальным атмосферным давлением [23–28].

Аналогичные данные о влиянии внешнего давления на пористость водных растворов и твердых веществ, их удельный вес и объем были получены в области физико-химической фармации. В частности, сообщалось, что в условиях положительного атмосферного давления почти все материальные объекты, включая таблетки и растворы лекарственных средств, содержат газы, поскольку газы воздуха легко проникают в них [13].

В 2015 г. появилось сообщение о возможности разработки лекарств (и материалов) нового поколения путем целенаправленного изменения их физико-химических свойств, включая изменение состава газы в них [9]. Фактически это сообщение положило начало новому научному направлению в материаловедении, которое получило название «физико-химическое материаловедение» [29]. Первым лекарственным препаратом нового поколения стала «Плавающая таблетка» (RU 2254121, 20.06.2005). Сущность таблетки нового поколения сводится к уменьшению ее приведенного удельного менее  $1 \text{ г/см}^3$  за счет размещения в ней изолированных ячеек (пор), заполненных воздухом [30].

Перспективность этого направления вскоре была продемонстрирована также на примере изменения свойств воды при изменении содержания в ней газа. Было показано, что замораживание воды, содержащей нормальное, увеличенное или пониженное количество растворенного газа, приводило к образованию льда разного объема (RU 2620641, 29.05.2017). При этом была выявлена следующая закономерность: чем больше было растворено газа в воде, тем большую величину объема имела вода при ее превращении в лед, т. е. при ее замораживании.

После этого были разработаны лекарственные растворы, специально обогащенные газом, первоначально в основном углекислым газом ( $CO_2$ ) или кислородом ( $O_2$ ) под избыточным давлением. Затем было предложено обогащать растворы газом кислородом без избыточного давления, а с помощью добавления перекиси водорода, которая может разлагаться под действием катализатора на воду и газообразный кислород. В результате в России было разработано несколько групп лекарственных препаратов нового поколения (в основном лекарственных растворов, обогащенных газами): пиолитические антисептические лекарства (растворители гноя), щелочные

отбеливающие растворители пятен и сгустков крови, энергетические напитки и некоторые другие новые лекарственные препараты [14, 16].

Большинство лекарственных препаратов нового поколения — это лекарственные растворы перекиси водорода с pH 8,4, в которых заданная щелочность обеспечивается введением бикарбоната натрия. Приведем перечень первых лекарственных растворов нового поколения, изобретенных в России.

1. «Отбеливатель кровоподтеков» (RU 2539380, 20.01.2015). Состав раствора: 0,01–0,03 % перекиси водорода и 1,8 % гидрокарбоната натрия [14].

2. «Лимфозамениватель для локального сохранения жизнеспособности органов и тканей при гипоксии и ишемии» (RU 2586292, 10.06.2016). Состав раствора: 0,01–0,03 % гидрокарбоната натрия и 0,88 % гидрокарбоната натрия [32].

3. «Гипероксигенированное средство Е.М. Сойхер для насыщения венозной крови кислородом» (RU 2538662, 10.01.2015). Состав раствора: 0,05–0,29 % перекиси водорода, 0,10 % гидрокарбоната натрия и 0,85 % хлорида натрия [31].

4. «Газированный ополаскиватель полости рта» (RU 2635992, 17.11.2017). Состав раствора: 0,1–0,3 % перекиси водорода, 0,6 % натрия хлорида, 0,15 % натрия фосфата, 0,05 % натрия гидрофосфата, 0,05 % лизоцима и газ гелий при избыточном давлении 0,2 атм и температуре 8 °С [14, 16].

5. «Способ и средство для удаления серной пробки» (RU 2468776, 10.12.2012). Состав раствора: 0,3–0,5 % перекиси водорода, 1,7–2,3 % натрия гидрокарбоната [14].

6. «Отбеливающий очиститель зубных протезов» (RU 2659952, 04.07.2018). Состав раствора:  $3,0 \pm 0,3$  % перекиси водорода, 2,0–10,0 % натрия гидрокарбоната и газ кислород в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °С [14, 16].

7. «Гипергазированное и гиперосмотическое антисептическое средство» (RU 2331441, 20.08.2008). Состав раствора: 2,7–3,0 % перекиси водорода, 0,9–10,0 % натрия хлорида и газа двуокиси углерода в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °С [14, 16].

8. «Средство для повышения устойчивости к гипоксии» (RU 2604129, 10.12.2016). Состав раствора: 0,3–0,5 % перекиси водорода и газ кислород в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °С [32].

9. «Энергетический напиток» (RU 2639493, 21.12.2017). Состав раствора: 7,0 % глюкозы, 0,7 % этилового спирта, 0,3–0,5 % перекиси водорода, лимонная кислота до pH  $4,0 \pm 0,5$  и газ кислород в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °С [32].

10. «Средство для повышения физической выносливости» (RU 2634271, 24.10.2017). Состав раствора: 7,0 % глюкозы, 5,0 % перекиси водорода и газ кислород в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °С [32].

11. «Отбеливающий разрыхлитель высохшей крови для размачивания бинтов, прилипших к ране»

(RU 2653465, 08.05.2018). Состав раствора: 0,75–1,0 % перекиси водорода, 1,2 % гидрокарбоната натрия и 0,5 % лидокаина гидрохлорида [31].

12. «Средство для пилинга при гиперкератозе стоп» (RU 2730451, 24.08.2020). Состав гигиенического раствора: 0,5–20,0 % перекиси водорода, 3,0–5,0 % калия гидроксида, газ кислород в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °С. Раствор имеет pH 13,0–14,0, осмотическую активность 350–560 мосмоль/л воды и температуру 38–42 °С [14, 16].

13. «Гель для кожи детей» (RU 2713943, 11.02.2020). Состав коллоидного раствора: 0,75–1,0 % перекиси водорода, 2 % лидокаина гидрохлорид и катион-активное поверхностно активное вещество в количестве, обеспечивающем гелеобразную консистенцию при температуре 24–26 °С [33].

14. «Аэрозоль для ингаляции при обструктивном бронхите» (RU 2735502, 03.11.2020). Состав раствора: 1,2 % натрия гидрокарбоната, 0,3–0,5 % перекиси водорода и 0,5 % лидокаина гидрохлорида. Аэрозоль готовится из раствора, имеющего pH 8,5, осмотическую активность 280–300 мосмоль/л воды при температуре 41–55 °С [34].

15. «Аэрозоль для механической инвазивной вентиляции легких при COVID-19» (RU 2742505, 08.02.2021). Состав раствора: 2–10 % натрия гидрокарбоната, 0,3–0,5 % перекиси водорода и 0,5 % лидокаина гидрохлорида. Аэрозоль готовится из раствора, имеющего pH 8,5, осмотическую активность 370–1990 мосмоль/л воды и температуру 37–55 °С [34].

16. «Способ применения раствора для удаления зубного налета с помощью ирригатора» (RU 2723138, 09.06.2020). Состав раствора: 2,0–10,0 % натрия гидрокарбоната, 2,7–3,3 % перекиси водорода, вода для инъекций. Дополнительно газирован аргоном при равновесном давлении 3–4 атм, причем раствор после газирования помещают в герметично закрытую емкость и перед использованием нагревают до температуры 43–65 °С.

Следует отметить, что в это же время в других странах мира также были изобретены растворы, содержащие перекись водорода. Но эти растворы являются не щелочными, а кислыми (значение pH менее 7,0), холодными (температурой ниже 37 °С) и не содержат в составе газы под избыточным давлением. В связи с этим эти растворы уступают по эффективности российским лекарствам нового поколения, а именно лекарственным препаратам из группы теплых щелочных растворов перекиси водорода, которые дополнительно обогащены «нужными» газами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в России в начале XXI в. разработано полтора десятка новых лекарственных препаратов. Они отличаются от всех известных лекарств тем, что в состав их рецептуры дополнительно включен «нужный» газ,

который вводится в препараты под избыточным давлением и/или в виде перекиси водорода. Готовые лекарственные препараты этой фармакологической группы имеют щелочную активность около pH 8,4 и температуру в пределах 37–65 °С. Показано, что перекись водорода в таких теплых щелочных растворах при взаимодействии с гноем, кровью и другими биологическими тканями, содержащими фермент каталазу, разлагается на воду и газообразный кислород [12–14, 16, 34].

Сообщается, что изменение содержания газов в лекарственных препаратах изменяет их объем, массу, пористость, удельный вес и другие физические, химические, физико-химические и механические свойства, т. е. качество лекарств. Кроме того, изменение состава и количества газов в растворах и таблетках позволяет изменять локальную фармакокинетику и локальную фармадинамику лекарств. Поэтому включение определенных газов в состав жидких и твердых лекарственных препаратов является простым и эффективным способом модернизации лекарственных средств. На примере теплых щелочных растворов перекиси водорода показано, что механизм их местного действия существенно отличается от механизма местного действия всех известных ранее лекарств [12]. Сообщается, что оригинальный механизм местного действия лекарственных препаратов нового поколения открывает новые возможности в лечении многих заболеваний: гнойных болезней, синяков, гематом, серных пробок, тромбозов сосудистых катетеров, ишемии, гипоксии и обструкции дыхательных путей при COVID-19 [33]. Кроме того, лекарственные препараты нового поколения позволяют обесцветить кожу в области гематом, окровавленные участки кожи и других тканей, кожу и ногтевую пластину в области гематомы, отбеливать зубы, стоматологические

конструкции и керамические изделия [12–16, 31–34]. В связи с этим имеются все основания для включения определенных газов в рецептуру некоторых лекарственных средств и контролирования их газового состава, поскольку наличие и состав газов в лекарственных средствах влияют на качество лекарственных средств и могут определять их действие, особенно при местном применении.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: К.Г. Гуревич, Л.В. Ловцова — написание статьи, анализ данных; А.Л. Ураков, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: K.G. Gurevich, L.V. Lovtsova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; A.L. Urakov, P.D. Shabanov — general concept discussion.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dias D.A., Urban S., Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery // *Metabolites*. 2012. Vol. 2, No. 2. P. 303–336. DOI: 10.3390/metabo2020303
2. Andrade E.L., Bento A.F., Cavalli J., et al. Non-clinical studies required for new drug development - Part I: early in silico and in vitro studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies // *Braz J Med Biol Res*. 2016. Vol. 49, No. 11. ID e5644. DOI: 10.1590/1414-431X20165644
3. en.wikipedia.org [Электронный ресурс]. Chemical element [дата обращения: 15.12.2022]. Доступ по: [https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical\\_element](https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_element)
4. priory.com [Электронный ресурс]. Dahiya K., Mishra C. Drug discovery, development and approval process: Need for an interdisciplinary approach // *Priori.com* [дата обращения: 15.12.2022]. Доступ по: [https://www.priory.com/pharmacy/Drug\\_Discovery.htm](https://www.priory.com/pharmacy/Drug_Discovery.htm)
5. Chellan P., Sadler P.J. The elements of life and medicines // *Phil Trans R Soc A*. 2015. Vol. 373, No. 2037. ID 20140182. DOI: 10.1098/rsta.2014.0182
6. United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia 36 and National Formulary 31. 2013. (3 Vol Set). United States Pharmacopeial, 2012.
7. Egorova K.S., Ananikov A.V. Toxicity of metal compounds: Knowledge and Myths // *Organometallics*. 2017. Vol. 36, No. 21. P. 4071–4090. DOI: 10.1021/acs.organomet.7b00605
8. Jeevanandam J., Barhoum A., Chan Y.S., et al. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations // *Beilstein J Nanotechnol*. 2018. Vol. 9. P. 1050–1074. DOI: 10.3762/bjnano.9.98
9. Urakov A.L. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties // *Эпитoаныг* — *Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015. Vol. 67, No. 1. P. 2–6. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1
10. Urakov A.L. Development of new materials and structures based on managed physical-chemical factors of local interaction // *IOP Conf Ser: Mater Sci Eng*. 2016. Vol. 123. ID 012008. DOI: 10.1088/1757-899X/123/1/012008
11. Suppe F. The semantic conception of theories and scientific realism. Urbana: University of Illinois press, 1989. 496 p.
12. Urakov A.L., Urakova N.A., Stolyarenko A.P. How to turn an old medicine into a new medicine // *J Bio Innov*. 2020. Vol. 9, No. 5. P. 774–777. DOI: 10.46344/JBINO

13. Urakov A., Alies M., Urakova N., et al. The change in the quality and properties of new materials by changing the content of gas in them // The 5-th International Conference on Competitive Materials and Technology Processes; 2018 Oct 8–12; Miskolc-Lillafured, Hungary. 2018. P. 49–50.
14. Urakov A., Urakova N., Reshetnikov A. Oxygen alkaline dental's cleaners from tooth plaque, food debris, stains of blood and pus: A narrative review of the history of inventions // J Int Soc Prev Community Dent. 2019. Vol. 9, No. 5. P. 427–433. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD\_296\_19
15. Urakov A., Urakova N. Osmotic activity of drugs is an important factor of their local action at their Injection site: What we don't use to prevent post-injection abscesses // J Pharm Res Int. 2021. Vol. 33, No. 59B. P. 647–650. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i59B34428
16. Urakov A.L. Creation of "necessary" mixtures of baking soda, hydrogen peroxide and warm water as a strategy for modernization bleaching cleaners of ceramic // Epiťanyag — Journal of Silicate Based and Composite Materials. 2020. Vol. 72, No. 1. P. 30–35. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2020.6
17. web.lemoyne.edu [Электронный ресурс]. Elements and Atoms: Chapter 6. Water is not an element: Lavoisier [дата обращения: 15.12.2022]. Доступ по: <https://web.lemoyne.edu/~giunta/EA/LAVEAUann.HTML>
18. Viganin A.A. Molecular structure and chemical properties of atmospheric water. Encyclopedia of Life Support Systems. Vol. 1. Types and Properties of Water. 2020.
19. Eisenberg D., Kauzmann W. The Structure and Properties of Water. New York, Oxford: Oxford University Press, 2005. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198570264.001.0001
20. Von Guericke O. The Firmament and the waters above it, according to the sacred Scriptures. International Archives of the History of Ideas Archives internationales d'histoire des idées. Vol. 137. Springer, 2022. P. 72–74.
21. Erduran S. Applying the philosophical concept of reduction to the chemistry of water: implications for chemical education // Sci Educ. 2005. Vol. 14. P. 161–171. DOI: 10.1007/s11191-005-0687-7
22. Cappellesso V.G., dos Santos Petry N., Dal Molin D.C.C., Masuero A.B. Use of crystalline waterproofing to reduce capillary porosity in concrete // J Build Rehabil. 2016. Vol. 1. ID 9. DOI: 10.1007/s41024-016-0012-7
23. Mielenz R.C., Wolkodoff V.E., Backstrom J.E., et al. Origin, evolution and effects of the air void system in concrete. Part 1-entrained air in unhardened concrete // ACI Structural Journal. 1958. Vol. 55. P. 95–121.
24. Shi Y., Yang H., Zhou S., et al. Effect of atmospheric pressure on performance of AEA and air entraining concrete // Adv Mater Sci Eng. 2018. Vol. 2018. ID 6528412. DOI: 10.1155/2018/6528412
25. Zhu C.H., Xie Y.J., Zhang Y., et al. The effect of air pressure of environment on concrete's air-containing // Concrete. 2004. Vol. 4. P. 9–10.
26. Luo Z., Fu Z., Li X. Effect of atmospheric pressure on air content and air void parameters of concrete // Mag Concr Res. 2015. Vol. 67, No. 8. P. 391–400. DOI: 10.1680/macr.14.00256
27. Li Y., Wang Z., Wang L. The influence of atmospheric pressure on air content and pore structure of air-entrained concrete // J Wuhan Univ Technol Mater Sci Ed. 2019. Vol. 34, No. 6. P. 1365–1370. DOI: 10.1007/s11595-019-2200-1
28. Huo J., Wang Z., Chen H., He R. Impacts of low atmospheric pressure on properties of cement concrete in plateau areas: A literature review // Materials (Basel). 2019. Vol. 12, No. 9. ID 1384. DOI: 10.3390/ma12091384
29. Borosnyói A. Message from the editors // Epiťanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials. 2015. Vol. 67, No. 1. P. 6. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1
30. Urakov A., Urakova N., Reshetnikov A., et al. About what is happening in the stomach after swallowing human river pebbles, gravel, chalk, clay and tablets drugs // Epiťanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials. 2016. Vol. 68, No. 4. P. 110–113. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2016.19
31. Urakov A., Urakova N., Nikolenko V., et al. Current and emerging methods for treatment of hemoglobin related cutaneous discoloration: a literature review // Heliyon. 2021. Vol. 7, No. 1. ID e059542. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e05954
32. Gurevich K., Urakov A., Fisher E., Shubina Z. Alkaline hydrogen peroxide solution is an expectorant, pyolytic, mucolytic, hemolytic, and bleaching drug for treating purulent diseases, hematomas and bruising // J Pharm Res Int. 2022. Vol. 34, No. 30B. P. 13–20. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i30B36073
33. Urakov A.L., Urakova N.A., Stolyarenko A.P. Development of children's gel from nettle burn // Adv Biores. 2020. Vol. 11, No. 5. P. 150–156. DOI: 10.15515/abr.0976-4585.11.5.150156
34. Shabanov P.D., Fisher E.L., Urakov A.L. Hydrogen peroxide formulations and methods of their use for blood oxygen saturation // J Med Pharm Allied Sci. 2022. Vol. 11, No. 6. P. 5489–5493. DOI: 10.55522/jmpas.V11i6.4604

## REFERENCES

1. Dias DA, Urban S, Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*. 2012;2(2):303–336. DOI: 10.3390/metabo2020303
2. Andrade EL, Bento AF, Cavalli J, et al. Non-clinical studies required for new drug development – Part I: early in silico and in vitro studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(11):e5644. DOI: 10.1590/1414-431X20165644
3. en.wikipedia.org [Internet]. Chemical element [cited 2022 Dec 15]. Available at: [https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical\\_element](https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_element)
4. priory.com [Internet]. Dahiya K., Mishra C. Drug discovery, development and approval process: Need for an interdisciplinary approach. Priory.com [cited 2022 Dec 15]. Available at: [https://www.priory.com/pharmacy/Drug\\_Discovery.htm](https://www.priory.com/pharmacy/Drug_Discovery.htm)
5. Chellan P, Sadler PJ. The elements of life and medicines. *Phil Trans R Soc A*. 2015;373(2037):20140182. DOI: 10.1098/rsta.2014.0182
6. United States Pharmacopeial Convention. *United States Pharmacopeia 36 and National Formulary 31. 2013. (3 Vol Set)*. United States Pharmacopeial; 2012.
7. Egorova KS, Ananikov AV. Toxicity of metal compounds: Knowledge and Myths. *Organometallics*. 2017;36(21):4071–4090. DOI: 10.1021/acs.organomet.7b00605
8. Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, et al. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein J Nanotechnol*. 2018;9:1050–1074. DOI: 10.3762/bjnano.9.98
9. Urakov AL. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the cre-

ation of materials with new properties. *Építőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015;67(1):2–6. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1

10. Urakov AL. Development of new materials and structures based on managed physical-chemical factors of local interaction. *IOP Conf Ser: Mater Sci Eng*. 2016;123:012008. DOI: 10.1088/1757-899X/123/1/012008

11. Suppe F. *The semantic conception of theories and scientific realism*. Urbana: University of Illinois press, 1989. 496 p.

12. Urakov AL, Urakova NA, Stolyarenko AP. How to turn an old medicine into a new medicine. *J Bio Innov*. 2020;9(5):774–777. DOI: 10.46344/JBINO

13. Urakov A, Alies M, Urakova N, et al. The change in the quality and properties of new materials by changing the content of gas in them. *The 5-th International Conference on Competitive Materials and Technology Processes*; 2018 Oct 8–12; Miskolc-Lillafured, Hungary. 2018. P. 49–50.

14. Urakov A, Urakova N, Reshetnikov A. Oxygen alkaline dental's cleaners from tooth plaque, food debris, stains of blood and pus: A narrative review of the history of inventions. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2019;9(5):427–433. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD\_296\_19

15. Urakov A, Urakova N. Osmotic activity of drugs is an important factor of their local action at their Injection site: What we don't use to prevent post-injection abscesses. *J Pharm Res Int*. 2021;33(59B):647–650. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i59B34428

16. Urakov AL. Creation of “necessary” mixtures of baking soda, hydrogen peroxide and warm water as a strategy for modernization bleaching cleaners of ceramic. *Építőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2020;72(1):30–35. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2020.6

17. web.lemoyne.edu [Internet]. Elements and Atoms: Chapter 6. Water is not an element: Lavoisier [cited 2022 Dec 15]. Available at: <https://web.lemoyne.edu/~giunta/EA/LAVEAUann.HTML>

18. Vigin AA. Molecular structure and chemical properties of atmospheric water. *Encyclopedia of Life Support Systems. Vol. 1. Types and Properties of Water*. 2020.

19. Eisenberg D, Kauzmann W. *The Structure and Properties of Water*. New York, Oxford: Oxford University Press; 2005. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198570264.001.0001

20. Von Guericke O. The Firmament and the waters above it, according to the sacred Scriptures. *International Archives of the History of Ideas Archives internationales d'histoire des idées. Vol. 137*. Springer; 2022. P. 72–74.

21. Erduran S. Applying the philosophical concept of reduction to the chemistry of water: implications for chemical education. *Sci Educ*. 2005;14:161–171. DOI: 10.1007/s11191-005-0687-7

22. Cappellesso VG, dos Santos Petry N, Dal Molin DCC, Masuero AB. Use of crystalline waterproofing to reduce capillary porosity in concrete. *J Build Rehabil*. 2016;1:9. DOI: 10.1007/s41024-016-0012-7

23. Mielenz RC, Wolkodoff VE, Backstrom JE, et al. Origin, evolution and effects of the air void system in concrete. Part 1—entrained air in unhardened concrete. *ACI Structural Journal*. 1958;55:95–121.

24. Shi Y, Yang H, Zhou S, et al. Effect of atmospheric pressure on performance of AEA and air entraining concrete. *Adv Mater Sci Eng*. 2018;2018:6528412. DOI: 10.1155/2018/6528412

25. Zhu CH, Xie YJ, Zhang Y, et al. The effect of air pressure of environment on concrete's air-containing. *Concrete*. 2004;4:9–10.

26. Luo Z, Fu Z, Li X. Effect of atmospheric pressure on air content and air void parameters of concrete. *Mag Concr Res*. 2015;67(8):391–400. DOI: 10.1680/macr.14.00256

27. Li Y, Wang Z, Wang L. The influence of atmospheric pressure on air content and pore structure of air-entrained concrete. *J Wuhan Univ Technol Mater Sci Ed*. 2019;34(6):1365–1370. DOI: 10.1007/s11595-019-2200-1

28. Huo J, Wang Z, Chen H, He R. Impacts of low atmospheric pressure on properties of cement concrete in plateau areas: A literature review. *Materials (Basel)*. 2019;12(9):1384. DOI: 10.3390/ma12091384

29. Borosnyói A. Message from the editors. *Építőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015;67(1):6. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1

30. Urakov A, Urakova N, Reshetnikov A, et al. About what is happening in the stomach after swallowing human river pebbles, gravel, chalk, clay and tablets drugs. *Építőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2016;68(4):110–113. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2016.19

31. Urakov A, Urakova N, Nikolenko V, et al. Current and emerging methods for treatment of hemoglobin related cutaneous discoloration: a literature review. *Heliyon*. 2021;7(1):e059542. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e05954

32. Gurevich K, Urakov A, Fisher E, Shubina Z. Alkaline hydrogen peroxide solution is an expectorant, pyolytic, mucolytic, hemolytic, and bleaching drug for treating purulent diseases, hematomas and bruising. *J Pharm Res Int*. 2022;34(30B):13–20. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i30B36073

33. Urakov AL, Urakova NA, Stolyarenko AP. Development of children's gel from nettle burn. *Adv Biores*. 2020;11(5):150–156. DOI: 10.15515/abr.0976-4585.11.5.150156

34. Shabanov PD, Fisher EL, Urakov AL. Hydrogen peroxide formulations and methods of their use for blood oxygen saturation. *J Med Pharm Allied Sci*. 2022;11(6):5489–5493. DOI: 10.55522/jmpas.V11i6.4604.

## ОБ АВТОРАХ

\*Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Ижевской государственной медицинской академии, ул. Коммунаров, 281, Ижевск, 426034, Россия; ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

## AUTHORS INFO

\*Aleksandr L. Urakov, Dr. Sci. (Pharmacology), professor, Izhevsk State Medical Academy, 281, Kommunarov str., Izhevsk 426034, Russia; ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

**Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-1464-1127, eLibrary SPIN: 8974-7477;  
e-mail: pdshabanov@mail.ru

**Константин Георгиевич Гуревич**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-3034-4456; eLibrary SPIN: 4344-3045,  
e-mail: kgurevich@mail.ru

**Любовь Валерьевна Ловцова**, д-р мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0003-1480-183X, eLibrary SPIN: 8333-8772;  
e-mail: lovcovalubov@mail.ru

**Petr D. Shabanov**, Dr. Sci. (Pharmacology), professor;  
ORCID: 0000-0003-1464-1127, eLibrary SPIN: 8974-7477;  
e-mail: pdshabanov@mail.ru

**Konstantin G. Gurevich**, Dr. Sci. (Pharmacology), professor;  
ORCID: 0000-0003-3034-4456, eLibrary SPIN: 4344-3045;  
e-mail: kgurevich@mail.ru

**Lyubov V. Lovtsova**, Dr. Sci. (Pharmacology), assistant professor;  
ORCID: 0000-0003-1480-183X, eLibrary SPIN: 8333-8772;  
e-mail: lovcovalubov@mail.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author