





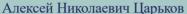
МНОГОЕ ДОСТИГНУТО - ВПЕРЕДИ НОВЫЕ ЦЕЛИ!

В ноябре 2020 года произошло важное для Института инженерной физики событие: было получено регистрационное удостоверение на лекарственное средство для медицинского применения – лекарственный препарат (ЛП) ТАМЕРОН®. Активная фармацевтическая субстанция (АФС) «Аминодигидрофталазиндион натрия» и ЛП ТАМЕРОН® были внесены в Государственный реестр лекарственных средств. Как коллектив Института шел к этой цели, какие задачи решал, и какие перспективы и цели впереди, рассказал в нашей беседе Президент Института – Председатель Правления Института заслуженный деятель науки РФ, доктор технических наук, профессор Алексей Николаевич Царьков. За круглым столом мы побеседовали с Ольгой Павловной Горло, Ириной Владимировной Седовой, Сергеем Владимировичем Подвигиным, Владимиром Станиславовичем Вольским, Сергеем Вячеславовичем Аристовым и Анной Валериевной Чистяковой, чтобы вспомнить, как шел коллектив к такому важному результату. Рассказ получился интересным и познавательным.

В 2010 году ученые Института приступили к изучению свойств лекарственных препаратов **ГАЛАВИТ®** и **ТАМЕРИТ®**, которые были созданы из активной фармацевтической субстанции - аминодигидрофталазиндион натрия, а люминол натрия, в свою очередь, - из молекулы люминола, которая была получена аж в 1853 году.









Сергей Владимирович Смуров

В 2011 году Институт поставил перед собой задачу — создать новую кристаллическую форму аминодигидрофталазиндиона натрия, которая будет нетоксична и стабильна. Начали досконально изучать свойства аминодигидрофталазиндиона натрия. Для этой цели была создана профессиональная группа из химиков, биологов, инженеров, медиков, фармацевтов. Перед Институтом стояла задача создать опытное экспериментальное производство, как для изготовления субстанции, так и лекарственного препарата.

Такая задача была поручена Первому Вице-президенту Института – Главному конструк-



Управление медико-биологических исследований



Совещание сотрудников Управления медико-биологических исследований

тору доктору технических наук, профессору Сергею Владимировичу Смурову.

В 2012 году Сергеем Владимировичем Смуровым сотрудникам отдела общесистемных исследований, которым руководил кандидат технических наук Олег Вениаминович Коровин, была поставлена задача – подобрать и приобрести лиофильную сушильную установку для производства лиофилизированных стерильных лекарственных препаратов. Решение задачи по поиску и подбору данного оборудования было делегировано научному сотруднику отдела кандидату технических наук Сергею Владимировичу Подвигину и кандидату педагогических наук Ирине Владимировне Седовой. Это было совершенно новое направление, специалистов в этом вопросе в Институте не было, знаний и опыта у сотрудников отдела общесистемных исследований было недостаточно. Приходилось все изучать с нуля, учиться на собственных ошибках. На первый взгляд, что может быть проще — найти лиофильную сушилку на сайтах компаний, занимающихся продажей и поставкой оборудования для фармацевтических производств, выбрать из коммерческих предложений наиболее привлекательное, потом купить и установить оборудование в специально отведенном помещении и начать производство препарата. На деле оказалось, что не так все легко.

Как вспоминают Ирина Владимировна и Сергей Владимирович, нужно было подобрать оборудование для розлива и предукупорки раствора (субстанции), высушивания растворов до состояния порошка и получения готового лекарственного препарата, при этом учесть множество факторов (от физико-химических свойств продукта, планируемых объемов выпуска до размеров производственного помещения, дверных проемов, подвода и отвода воды, обеспечения оборудования электропитанием и прочего). А без опыта и специальных знаний даже сформулировать заказ на оборудование оказалось нелегкой задачей.

Столкнулись с ещё одной проблемой: для размещения лиофильной сушилки необходимо



Сергей Вячеславович Аристов перед чистой зоной

было помещение с отдельно выделенной чистой зоной, с фильтрами воздуха и множеством специальных технических характеристик. Не было четких представлений о том, что такое чистая зона и какие требования к ней предъявляются. Под производство выделили кабинеты и пристройку. Проведя аналитические исследования имеющейся в открытом доступе информации по чистым помещениям для фармпроизводств, выполнив предварительную калькуляцию по предполагаемым расходам на материалы, подготовили несколько коммерческих предложений по созданию чистых помещений «под ключ». Руководство Института приняло решение привлечь стороннюю организацию, так как инжиниринг в сфере фармацевтики – это особая отрасль, которая требует специализированных знаний на каждом этапе реализации проекта. Вышли на ООО «МФарм», которое ведет работы по многим направлениям: начиная от проектирования чистых помещений, подбора и поставки оборудования и заканчивая его пуско-наладкой. Специалисты «МФарм» смогли понять что нужно и подобрать оборудование по запросу Института. С помощью специалистов из ООО «МФарм» выстроили на выделенных площадях схему размещения цепочки оборудования: поворотного стола, машин розлива и предукупорки, лиофильной сушилки, закаточной машины, проходного стерилизатора и др. Также был разработан комплект проектной документации с разбивкой выделенного под производство помещения на зоны согласно назначению и требуемому классу чистоты.

Необходим был специалист с опытом работы на фармацевтическом производстве. Тогда на работу был принят кандидат химических наук Владимир Станиславович Вольский, который имел большой опыт работы в чистых зонах, а также с лиофильными сушилками. Владимир Станиславович, который стал начальником производства, признался, что был искренне удивлен, что руководство Института поставило перед собой цель — создание с нуля фармацевтического производства по выпуску стерильных лекарственных препаратов для приготовления раствора для внутримышечного введения. Это все равно, что без подготовки выполнить фигуру высшего пилотажа! Но тем интереснее было реализовывать

задуманное. Благодаря Владимиру Станиславовичу были скорректированы планировка площадей и их зонирование, произведен контроль реконструкции помещений, контроль за пуско-наладочными работами, обкатка оборудования, его валидация и в дальнейшем отработка технологии получения препарата, отвечающего спецификации.

Фармацевтическое производство, расположенное на территории Российской Федерации, должно отвечать требованиям Приказа Министерства промышленности и торговли РФ № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики». В процессе подготовки созданного в Институте фармпроизводства пришлось вносить дополнительные корректировки в конструктив основного здания Института, в планировку помещений класса А и В, производственной площадки, производить замену и доработку некоторого оборудования.

Для того чтобы ввести сложное оборудование в строй и обслуживать его, нужен был опытный инженер, который понимал бы технологию производства. Таким ценным специалистом для фармацевтического производства Института стал ведущий инженер Сергей Вячеславович Аристов. Сергей Вячеславович вспоминает, что были сложности с планировкой и экстремальные ситуации, например, когда оборудование не проходило в дверь кабинета и, чтобы его внести внутрь, пришлось разбирать часть стены и оконный проем. На тот момент в коллективе никто, кроме Владимира Станиславовича, на фармпроизводстве не работал, набирались опыта в процессе работы.

С 2012 по 2015 год, как отметила Ирина Владимировна Седова, был сделан большой рывок: сотрудники проходили обучение, набирались знаний и умений в новой для них области деятельности.

Обучение и участие в специализированных выставках, конференциях способствовали



Чтобы внести оборудование внутрь, разобрали часть стены и оконный проем



Евгений Ильич Маевский и Светлана Станиславовна Архипова на Форуме «Армия»

налаживанию новых контактов. Во время общения со специалистами, которые уже не первый год в фармацевтической отрасли, приходило понимание, что «путь наш нелегкий, но направление верное». Увеличился коллектив, были приняты на работу специалисты с опытом работы на фармацевтическом производстве. Технологом стала Светлана Александровна Яковлева, затем она перешла в отдел обеспечения качества (ООК). Основная задача ООК — осуществлять разработку, внедрение, документирование и мониторинг функционирования системы качества производства лекарственных препаратов, тем самым

ООК гарантирует отсутствие неопределенности и сомнений.

Ключевая роль ОКК в системе качества предприятия состоит в контроле качества всех видов сырья и материалов, используемых в производстве; контроле качества продукции на всех стадиях производственного процесса согласно требованиям технологического регламента; исключении любых отклонений в процессе путем своевременного проведения корректирующих действий; контроле санитарного состояния производства и многого другого. Начальником ОКК стала Вера Алексеевна Румянцева. Позже этот отдел возглавила Наталья Васильевна Воронкова, а на смену ей пришла Анна Валериевна Чистякова, которая работает в этой должности по сей день. За этот период были разработаны проекты аналитических методик, спецификации на продукт, протоколы валидации и квалификации оборудования, выявлены критические точки на всех этапах производства стерильного препарата. ОКК также оснастили оборудованием, позволяющим оценить качество сырья, полупродукта и готового препарата. С начала создания фармпроизводства в Институте лабораторные ис-



Владимир Станиславович Вольский и Анна Валериевна Чистякова в чистой зоне



Трудовые будни отдела контроля фармацевтической системы качества, химик-аналитик Елена Николаевна Комолова, старший лаборант Марина Валентиновна Зеленова

следования в ОКК проводит старший лаборант Марина Валентиновна Зеленова.

Все больше времени теперь уходило на запуск производства, требовались специалисты, которые взяли бы на себя всю работу, связанную с поиском и закупкой сырья, расходных материалов, основного и вспомогательного оборудования для дооснащения ОКК и производственной площадки. Инженерами по закупкам стали Наталья Анатольевна Лисицкая и Елена Владимировна Захарова.

В итоге колоссальной работы небольшого коллектива удалось создать фармацевтическое производство, которое построено в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики (Приказ № 916 Минпромторга РФ) с высокотехнологичным

производственным оборудованием, чистыми помещениями с классом чистоты A, B, C и D по стандарту EN ISO 14644-1, автоматизированной линией изготовления готовой лекарственной формы.

Следующим важным этапом стало получение лицензии. Мало того, что создали производство, укомплектовали его по всем стандартам,сделали работоспособным, получили воспроизводимую технологию производства препарата, нужно было все документально оформить, описать и доказать, что делается все по правилам, так, как требует Приказ №916, чтобы получить лицензию. Огромный пакет документов, причем очень специфических, нужно было самим разрабатывать, опираясь на знания, полученные на курсах и посредством самообразования. Руководство Института приглашало для оказания консалтинговых услуг и проведения внутреннего аудита специалистов ведущих фармацевтических предприятий





и независимых экспертов регуляторных органов.

На начало 2016 года были запланированы аттестация и лицензирование фармпроизводства. Ирина Владимировна и Анна Валериевна вспоминают, что все новогодние праздники провели на работе, всем коллективом формировали комплект документов, большая часть из которых разрабатывалась с нуля, — готовились к проверке. Работа была проделана колоссальная. Все трудились, не считаясь со временем, выходными праздничными днями. Рабо-



Сергей Вячеславович Аристов, Екатерина Александровна Улитина и Анна Сергеевна Федотова за работой

тали на результат, и он был достигнут – 27 января Институт получил Лицензию на осуществление производства лекарственных средств.

К 2016 году из маленького коллектива выросло Управление медико-биологических исследований во главе с доктором медицинских наук, профессором Евгением Ильичом Маевским. Заместителем начальника управления стала Ирина Владимировна Седова. В Управлении появились новые сотрудники: старший специалист кандидат медицинских наук Людмила Андреевна Богданова, ведущий научный сотрудник кандидат биологических наук Артем Михайлович Ермаков, Помощник Президента Института по фармацевтической системе качества Алексей Анатольевич Обухов, лаборант Анна Владимировна Муравьева, препаратор Екатерина Александровна Улитина, и маркетолог Светлана Станиславовна Архипова. С приходом в команду кандидата технических наук Юлии



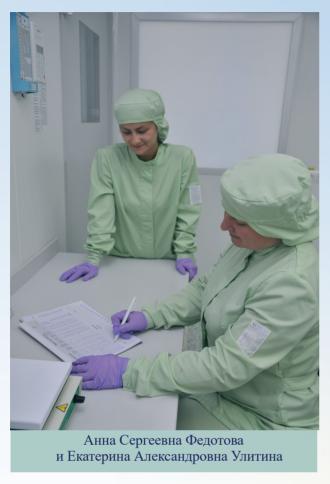


Совещание Фармацевтического производственного центра

Валерьевны Красновой на должность главного технолога производственный процесс стал еще динамичнее и креативнее. Определились новые перспективы и горизонты.

Позже Управление переросло в фармацевтический производственный центр (ФПЦ) во главе с Ольгой Павловной Горло. В нем появились новые сотрудники: начальник производства Павел Романович Козин, заместитель начальника ФПЦ Михаил Владимирович Усольцев, химик-аналитик Елена Николаевна Комолова, аппаратчик Евгения Викторовна Чернышева, препаратор Анна Александровна Новикова, фасовщица Наталья Анатольевна Рябова, наладчик оборудования Алексей Александрович Чистяков, делопроизводитель Наталья Николаевна Карташева.

После получения лицензии начали выпускать контрольно-опытные партии лекарственного препарата **ТАМЕРОН®**, хотя до этого – летом 2015 года, уже начали отработку технологии и проведение лабораторных исследований для получения воспроизводимого стабильного препарата с соблюдением существующих правил и норм на фармпроизводстве. Сначала было множество нюансов, все было вновь, так как это было новым направлением для Института. Например, как рассказывает Анна Валериевна, всем было удивительно, зачем нам столько пар обуви и видов одежды, специальная прачка. Для работы в чистой зоне должны быть четко соблюдены все нормы, не только для правомерности действий, но и для того, чтобы получать стерильный препарат. В чистой зоне частички кожи, волос, косметики – все может нанести урон и испортить партию. Для работы в каждой из зон А, В, С и D существует своя форма одежды и обуви, поэтому комплектов и видов их много: тапочки лабораторные, сабо, бахилы, халаты обычный и одноразовый, костюмы (причем



не менее 3-х комплектов в смену на одного человека!), комбинезон, маска, шлем, перчатки, очки. Перед каждой зоной есть проходной шлюз, где происходит переодевание в соответствующую форму одежды.

В чистой зоне поддерживается постоянная температура и влажность, работают система вентиляции и фильтрации воздуха, прибор контроля воздуха и счетчик частиц. В ней может находиться не более трех человек, максимум четыре часа. Каждый час в процессе сушки снимаются показания и заносятся в журнал. На первом этапе каждый час приходилось для этого заходить в зоны А и В, позже блок управления перенесли в зону D, к которой предъявляются меньшие требования по чистоте, что снижает риск загрязнения продукта. Из-за того, что первая машина для розлива была предназначена для больших объемов жидкости, была большая погрешность наполнения. Для решения этой проблемы заказали на заводе машину розлива под соответствующие технологические требования. Со временем и эта проблема была решена, процесс постепенно налаживался.

Работа на фармпроизводстве требует большой внимательности, ответственности и трудоспособности. Постоянно контролируется подготовка производственных помещений и оборудования, состояние здоровья и готовность к работе персонала — за этим строго следит мастер производства Екатерина Александровна Улитина. Подготовительный этап, когда моются и стерилизуются флаконы, пробки, колпачки, занимает целые сутки. Затем в работу вступает технологическая группа, которая готовит раствор. Отдел контроля качества должен все проконтролировать, проверить концентрацию. Потом уже проводятся фильтрация, розлив и сушка. На проверку отправляются флаконы с полупродуктом, затем с готовой продукцией. Препарат проходит не только внутренние, но внешние лабораторные исследования в сторонней организации, после чего делается официальный протокол. Исследования проводятся с каждой партией препарата, чтобы доказать стабильность и чистоту производства. Огромный вклад в организацию контроля качества внес кандидат биологических наук Артем Михайлович Ермаков. Сотрудники ООК – специалист по документации Светлана Анатольевна Крылова, специалист по обучению и контролю изменений Анна Сергеевна Федотова, специалист по отклонениям Ольга Александровна Мельник – обеспечивают внедрение в производство GMP и осуществляют надзор за ее соблюдением.

Важнейшей задачей было получение регистрационного удостоверения на АФС «Аминодигидрофталазиндион натрия» и ЛП **ТАМЕРОН**[®]. Государственная экспертиза проходила в течение 2020 года. Прошло десять лет кропотливой дружной слаженной работы коллектива, как подчеркнула Ольга Павловна Горло, пока был достигнут долгожданный результат. Произошло это в ноябре 2020 года и стало важнейшим событием для фармацевтического производственного центра и всего Института.

Удивительно, каким упорством, трудоспособностью и профессионализмом надо обладать, чтобы по крупицам с нуля за такой короткий срок достичь грандиозного результата – лицензировать фармпроизводство, получить регистрационное удостоверение на ЛП **ТА-МЕРОН®** и внести АФС в ГРЛС, наладить стабильное непрерывное производство. Одни люди приходили, другие уходили, но костяк профессионалов своего дела, нацеленных на результат и увлеченных своим делом, остался. Один в поле не воин – эти достижения – результат многолетней работы всего коллектива. Институту есть чем и кем гордиться, а фармацевтическому производственному центру есть к чему стремиться – новая цель – коммерческие серии ЛП **ТАМЕРОН®** – высокого качества полифункционального лекарственного препарата, который помогает людям.

Уже к 2015 году учеными Института была получена новая кристаллическая форма аминодигидрофталазиндиона натрия, которая стабильна, нетоксична и отличается значительными преимуществами от уже существующих в России и за рубежом. На сегодняшний день исследовано шесть кристаллических форм люминола натрия (аминодигидрофталазиндиона натрия), три - в России и три – в Германии (Швейцарии). На основе данных кристаллических форм в разном сочетании созданы лекарственные препараты ГАЛАВИТ®, ТАМЕРИТ® и учеными Института лекарственный препарат ТАМЕРОН®.









Справочно:

Основой лекарственного препарата **TAMEPOH®** является натриевая соль 2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фталазиндиона (люминол натрия). Несмотря на достаточно давнюю известность препаратов на основе люминола натрия (**ГАЛАВИТ®** и **ТАМЕРИТ®**), интерес представляет история открытия и применения люминола и его солей, а также лекарственных свойств этих веществ и разнообразия кристаллических форм.

Впервые люминол (3-аминофталгидразид) был синтезирован в 1853 году. Повторное переоткрытие этого вещества произошло в 1902 году, когда его выделили в виде твердого органического соединения, и это было описано в немецкой диссертации Шмидза. В 1913 году Куртиус и Семпер упростили процесс синтеза люминола и впервые описали его способность к слабой люминесценции, причем в кислых условиях. С этого момента интерес к люминолу как химическому соединению проявляется именно из-за этого интересного свойства.

Открытие более интенсивной хемилюминесценции люминола было сделано в исследовательской лаборатории IG Farben (Lommel), но оно не было опубликовано. Позднее, в 1928 году, немецкий химик X.X. Альбрехт опубликовал работу, в которой продемонстрировал реакцию свечения люминола в щелочных условиях в присутствии пероксида водорода. В этой же работе он впервые предложил механизм этой реакции.

В дальнейшем состав реагентов с применением люминола совершенствовался и, помимо применения в криминалистике, он стал использоваться в медицине, как реагент для иммуно-хемилюминесцентного анализа — для высокочувствительной количественной идентификации антигенов и антител и биологии — для определения активных форм кислорода и гидроксильных радикалов.

Несмотря на длительную историю люминола как химического соединения, его кристаллические структуры были описаны только в 1992 году.

Большой интерес к люминолу возник после появления информации о том, что натриевая соль люминола обладает иммуномодулирующими свойствами. Стоит четко отметить, что прямые лекарственные противовоспалительные свойства собственно фталазинов (родственных люминолу соединений) были описаны в патентах, начиная с 1984 года, а предположение лекарственных свойств именно люминола (аминофталгидразида) отображено в патенте US94832686A. Применение люминола натрия как лекарственного средства было впервые описано в патентах 1993 года. В 1996 году появляется название лекарственного препарата на основе натриевой соли люминола — ГАЛАВИТ®, в 1997 году — первое регистрационное удостоверение на препарат (товарный знак зарегистрирован в 2001 году). Позднее в патентах описаны различные способы получения люминола натрия путем синтеза из исходных компонентов 3-нитрофталевой кислоты и гидразингидрата, а также его различных солей щелочных и щелочноземельных металлов, и препаратов на основе смеси солей люминола щелочных металлов.

Различные кристаллические формы безводной натриевой соли люминола были впервые описаны в 2010 году в патенте EP2774920A1. В работе показано наличие двух кристаллических форм люминола натрия (названы как форма I и форма II), причем продемонстрирована их различная фармакологическая активность, очевидно связанная с разной растворимостью этих кристаллических форм в воде.



В 2013 году были описаны кристаллические формы других гидратированных и негидратированных солей щелочных металлов люминола (Na+, Li+, K+, Rb+ и Cs+), также в работе была описана кристаллическая форма люминола натрия, которая была зарегистрирована в Кембриджской структурной базе данных под аббревиатурой BINFIP (рис. 1).

В 2014 году Рыбаков и др. обнаружили две полиморфные кристаллические структуры негидратированного люминола натрия, очевидно аналогичные показанным ранее в патенте EP2774920A1 (форма B1 [9d], зарегистрированы в Кембриджской структурной базе данных под номером 931683 (форма II, LOHKUQ) (рис. 1) и форма B2 [9d], под номером 931684 (форма I, LOHKOK) (рис. 1), также была описана кристаллическая структура моногидрата люминола натрия (форма A, LOHKIE, 931685) (рис. 1). В работе Маrtin et al. были получены и описаны более чистые кристаллические формы люминола натрия, которые были зарегистрированы под кодами LOHKOK01 и LOHKOK02 (рис. 1), а также полиморфная форма III (в базе данных не зарегистрирована).

В 2000 году был зарегистрирован препарат на основе люминола натрия — **TAMEPUT®** (РУ № 2000/113/5) в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения. После регистрации он также исследовался и упоминался как моногидратированная соль люминола натрия (в документах также упоминается безводная соль люминола натрия — как **ГАЛАВИТ®**). В 2020 году **TAMEPUT®** был зарегистрирован в лекарственной форме (ЛП-006299-260620) в виде лиофилизата. Если охарактеризовать препараты **TAMEPUT®** и **ГА-ЛАВИТ®** с точки зрения кристаллической структуры, то первый является кристаллической формой LOHKIE, а второй препарат — смесью безводных кристаллических форм LOHKOK и LOHKUQ. В 2015 году появляется новый препарат на основе люминола натрия — **TAME-POH®**, представляющий собой лиофилизат.

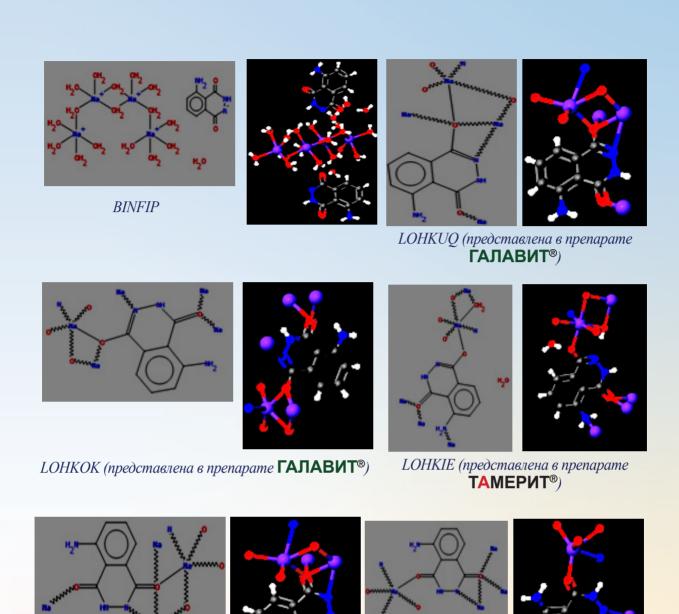
Как было показано в патенте RU2744858C1, в зависимости от технологии лиофилизации люминол натрия может образовывать кристаллы в виде смеси LOHKOK01 и LOHKOK02 кристаллических и аморфной форм в различных соотношениях. В ходе отработки способа и технологии лиофилизации препарата TAMEPOH® удалось достигнуть стабилизации кристаллического состава препарата в формах LOHKOK01 и LOHKOK02. Эти формы отличны от кристаллических форм раннее известных препаратов — ГАЛАВИТ® и ТАМЕРИТ®.



Депутат Государственной Думы ФС РФ Александр Борисович Коган

Поэтому можно утверждать, что, несмотря на то, что **ТАМЕРИТ®**, **ГАЛАВИТ®** и **ТАМЕРОН®** являются аналогичными фармакологическими препаратами, то кристаллические формы, и, следовательно, некоторые физико-химические и фармакологические свойства у этих препаратов могут быть различными.

В настоящее время ведутся активные исследования лекарственных форм люминола натрия за рубежом. В частности, швейцарская компания «Метриофарм» имеет патенты на использование люминола натрия (он проходит под кодовым названием MP1032) для лечения: рассеянного склероза; острого воспаления легких (в качестве аэрозольной формы). Также этой компанией проводились исследования по растворению люминола натрия в различных сорастворителях для возможности изготовления различных лекарственных форм этого вещества. Эта же компания проводит клинические испытания люминола натрия для лечения хронического псориаза, коронавирусной инфекции.



LOHKOK01 (представлена в препарате ТАМЕРОН®)

LOHKOK02 (представлена в препарате **TAMEPOH®**)

Рис. 1. Типы кристаллических структур люминола натрия, зарегистрированные в Кембриджской структурной базе данных и препараты, в которых представлены эти формы. Форма BINFIP (973889) а 7.952(2)Å b 13.168(3)Å с 13.734(3)Å, а 74.180(14)° β 88.629(11)° γ 82.050(17)°; форма LOHKUQ (931683) а 14.7157(18)Å b 3.7029(19)Å с 16.0233(15)Å, а 90.00° β 116.682(13)° γ 90.00°; форма LOHKOK (931684), а 27.7765(15)Å b 3.3980(19)Å с 8.1692(19)Å, а 90.00° β 90.00° γ 90.00°; форма LOHKIE (931685) а 8.3429(4)Å b 22.0562(11)Å c 5.2825(2)Å, а 90.00° β 99.893(3)° γ 90.00°; форма LOHKOK01 (1040228) а 14.7172(7)Å b 3.70031(10)Å c 16.0055(8)Å, а 90° β 116.715(3)° γ 90°; форма LOHKOK02 (1040229) а 8.0364(2)Å b 3.69765(5)Å c 26.4246(7)Å, а 90° β 96.346(2)° γ 90°.

Таким образом, история изучения люминола натрия как химического вещества и как вещества с фармакологическими свойствами показывает не только развитие знаний и представлений о нем как лекарственном препарате, но и намечает дальнейшие пути создания новых лекарственных форм с новыми свойствами и применения этого вещества в медицине и биологии.

Как отметил Алексей Николаевич Царьков, сырье для изготовления АФС для производства лекарственного препарата **ТАМЕРОН®** на сегодняшний день в основном производится в Китае. Для того чтобы приобрести данное сырье, приходится сталкиваться со значительными трудностями его покупки, доставки из-за границы и т.д. Поэтому перед коллективом Института была поставлена задача - создать на своей базе производство особо чистого люминола и люминола натрия, а также активной фармацевтической субстанции «Аминодигидрофталазиндион натрия».

На базе ФПЦ Института синтезировали в лабораторных экспериментальных условиях люминол и люминол натрия, создали способ получения АФС «Аминодигидрофталазион натрия». Это позволило с уверенностью обратиться в Министерство промышленности и торговли РФ для участия в конкурсе на выделение специальной субсидии для создания технологии и организации производства особо чистого люминола и люминола натрия и АФС. В 2021 году Институт получил субсидию, и по плану уже к лету 2022 года под руководством Константина Вениаминовича Голощапова и в сопровождении Евгения Борисовича Ананьина начнется производство особо чистого люминола, люминола натрия и АФС «Аминодигидрофталазиндион натрия» в промышленных объемах на высокотехнологичном современном оборудовании Института, которое сейчас приобретается и монтируется. Для этого в научно-технологическом комплексе Института выделена большая заводская площадка. Это будет российское производство сырья по нашей российской, запатентованной Институтом, технологии (патент РФ №2673452 с приоритетом от 27.11.2018 г.).

В течение года, прошедшего после получения регистрационного удостоверения на ЛП



Научно-технологический производственный комплекс на улице Сиреневая



Выступление профессора Евгения Ильича Маевского на Международном военнотехническом форуме «Армия»

ТАМЕРОН®, проделана большая работа по дальнейшему изучению свойств препарата и его продвижению на фармацевтическом рынке. На базе ФГБУ Института биоорганической химии им. академиков М.М Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук были начаты дополнительные доклинические исследования по изучению фармакокинетики препарата при ингаляционном введении. В ходе исследований определена всасываемость препарата через слизистые оболочки, что открывает широкие возможности для создания новых лекарственных форм препарата: капли, спрей, суппозитории. В настоящее время исследования продолжаются.

Очень интересные предварительные данные получены в ходе доклинических исследований на базе ФГБ-НУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» (г. Сочи). Исследования проводятся на пожилых особях макак резус и, помимо внутримышечного введения, используется внутривенное введение препарата. Первые результаты говорят о высокой степени безопасности применения лекарственного препарата



На Международном военно-техническом Форуме «Армия-2020»



Участие в Международном военно-техническом форуме «Армия-2018»

ТАМЕРОН® и его эффективности.

Параллельно в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» МЗ РФ проводятся клинические исследования по следующим нозологическим формам:

- 1. Профилактика инфекционных осложнений при операциях на позвоночнике с имплантацией металлоконструкций при использовании ЛП **ТАМЕРОН**[®].
- 2. Использование ЛП **ТАМЕРОН®** при лечении нейропатического болевого синдрома после неудачных операций на позвоночнике.
- 3. Профилактика инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава.
- 4. Применение ЛП **ТАМЕРОН®** при лечении остеомиелита трубчатых костей.

На базе Городской клинической больницы им. М.П. Кончаловского (г. Москва) также проходят клинические исследования ЛП **ТАМЕРОН**® по ряду заболеваний:

- профилактика развития дополнительных осложнений при вторичных перитонитах различной этиологии с учетом сниженной реактивности;
- профилактика развития инфекционных осложнений (нагноений) у больных с двумя и более конкурирующими заболеваниями (сочетание сахарного диабета с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и т.д.);
- применение препаратов для улучшения лечения гнойных заболеваний мягких тканей у больных с хроническими заболеваниями печени (хр. гепатит В и С, цирроз печени, ВИЧ) не получающими антиретровирусную терапию;
- применение препарата у больных с периоперационными осложнениями после радикальных хирургических операций длительностью более двух часов (как открытая хирургия так и лапароскопическая).



Клинические исследования продолжанотся, уже сейчас можно говорить о том, что применение ЛП **ТАМЕРОН®** позволяет в разы сократить время болезни и степень тяжести переносимого заболевания.

Для того чтобы подробнее изучить, наглядно увидеть и доказать положительное влияние ЛП **ТАМЕРОН®** на организм человека, сотрудники Института Елена Александровна Царькова и Александра Валерьевна Рогозина прошли обучение такому методу диагностики как гемосканирование у ведущих профессоров Москвы. Было закуплено современное

оборудование для гемосканирования, и такие исследования уже несколько лет успешно проводятся в Институте.

Гемосканирование - современный высокоэффективный метод тестирования капли крови, который позволяет оценить состояние форменных элементов крови, плазмы. Особенность гемосканирования заключается в том, что для анализа используется «живая» капля крови, взятая из пальца, она не высушивается и не подкрашивается реактивами. Благодаря специальной видеокамере, которая способна увеличивать изображение примерно в 20 000 раз, появляется возможность наблюдать все происходящие в крови процессы в реальном времени. С помощью гемосканирования можно получить информацию о качестве плазмы крови, состоянии эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, наличие паразитов, болезнетворных бактерий, грибков, инфекций, вирусов, кристаллов сахара и холестерина, солей мочевой и ортофосфорной кислоты. Гемосканирование показывает состояние иммунитета,

уровень насыщенности крови ферментами и микроэлементами, склонность к инсультам, инфарктам, онкологии, наличие дисбактериоза и проблем с внутренними органами. После исследования составляется индивидуальная программа лечения препаратом TAMEPOH®. Как рассказала Елена Александровна Царькова, проводя диагностику до и после применения ЛП **ТАМЕРОН**[®], можно увидеть в реальном времени воздействие ЛП ТАМЕРОН® на организм: как нормализуется РН клетки, как уходит протозойная инфекция, убираются соли мочевой кислоты, как лейкоциты начинают активное действие. Если у пациента на-



Елена Александровна Царькова

блюдается сгущение крови и формирование тромбов, то при гемосканировании видно, как ЛП **ТАМЕРОН**[®] разжижает кровь, создает условия для того, чтобы клетки работали в активном режиме.

Ученые Института участвуют в международных и всероссийских конференциях, симпозиумах, выступают с докладами, публикуют научные статьи, проводят лабораторные исследования для того, чтобы выявить новые полезные свойства ЛП **ТАМЕРОН**[®].

Коллективом Института был проведен огромный объем теоретических, опытных, экспериментальных работ. Активно в этом направлении сегодня трудятся врач-терапевт Ольга Павловна Горло, Денис Сергеевич Руднев, кандидат химических наук Владимир Станиславович Вольский, кандидат биологических наук Артем Михайлович Ермаков, ведущий химик Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, кандидат химических наук Михаил Абрамович Презент, кандидат технических наук Юлия Валерьевна Краснова и многие другие.

Хотелось бы завершить рассказ об истории создания и перспективах изучения и применения ЛП **ТАМЕРОН®** словами Алексея Николаевича Царькова: «По милости Божией, лекарственный препарат **ТАМЕРОН®** был благословлен на святой горе Афон настоятелем Филофеевского монастыря старцем архимандритом Никадимом. В настоящее время афонские старцы и монахи применяют **ТАМЕРОН®** и дают высокие оценки его эффективности. Конечно, все, чего мы достигли, не случилось бы без поддержки моих соратников. Это, прежде всего, Евгений Михайлович Ананьев, Дмитрий Вячеславович Смирнов, Анна Анатольевна Балакина, Сергей Владимирович Смуров, Александр Григорьевич Мурашов и многие другие профессионалы нашего коллектива, которые внесли неоценимый вклад на протяжении всей работы своим трудолюбием, творческим подходом, упорством и верой в успех нашего общего дела. Спасибо всем огромное! И хранит нас Господь!».



Делегация Института на VII научно-практической школе-конференции «Аллергология и клиническая иммунология». Октябрь 2021 года

Перечень некоторых публикаций

№	Название	Автор(ы)	Год	Выходные
п/п			публи- кации	данные
1.	Иммунотропные препараты в разработках МОУ «Институт инженерной физики»	Маевский Е.И., Царьков А.Н., Ермаков А.М., Богданова Л.А., Царькова Е.А.	2018	Труды IV научно-практической школы-конференции «Аллергология и клиническая иммунология»
2.	Инновационный препарат ТАМЕРОН ®	Царьков А.Н., Царькова Е.А.	2019	«Известия Института инженер- ной физики» №4 (54). – С. 111-115
3.	Влияние препаратов люминола натрия и сукцината аммония на иммунную систему	Маевский Е.И., Царьков А.Н., Царькова Е.А.	2019	Труды V научно-практической школы-конференции «Аллергология и клиническая иммунология»
4.	К вопросу об антиоксидантной активности препарата ТАМЕРОН ®	Ермаков А.М., Царькова Е.А.	2020	«Известия Института инженерной физики». - № 3 (57) С. 103-106
5.	«ТАМЕРОН» (аминодигирофталазиндион натрия) как потенциальный комплексный препарат для терапии коронавирусной инфекции COVID-19	Ермаков А.М., Царькова Е.А., Ермакова О.Н., Царьков А.Н.	2020	«Морская медицина» Т. 6 № 3 С. 67-75
6.	Технология производства иммунотропного инновационного препарата ТАМЕРОН®	Царьков А.Н., Краснова Ю.В., Царькова Е.А.	2020	«Известия Института инженерной физики». - № 2 (56)С. 82-86
7.	ТАМЕРОН® - как препарат для профилактики и лечения нейропсихологических последствий стресса у военнослужащих	Ермаков А.М., Ермакова О.Н., Царькова Е.А., Царьков А.Н.	2021	«Известия Института инженерной физи- ки» №3 (61). – С. 87-90
8.	Аминодигидрофталазиндион натрия противовоспалительный антиоксидант иммуномодулятор для профилактики и лечения инфекций, включая СОVID-19	Маевский Е.И., Царькова Е.А., Ермаков А.М., Богданова Л.А.	2021	Сборник трудов Всероссийской межведомственной научнопрактической конференции «Прикладные вопросы военной медицины»
9.	Противовоспалительный имму- номодулятор на основе люми- нола натрия против COVID-19	Маевский Е.И., Царьков А.Н., Богданова Л.А., Ермаков А.М.	2021	Материалы VII научно-практической школы-конференции «Аллергология и клиническая иммунология» (г. Сочи)

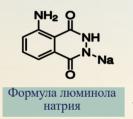
10. Изучение механизма антиоксидантного действия аминодигидрофталазиндион натрия (люминола Na) 11. Применение аминодигидрофталазиндиона натрия для профилактики клинических проявлений СОVID-19 и ОРВИ умедицинских работников 12. Применение люминола Na при гнойно-септических осложнениях в госпитальной практике 13. Исследование внутримышечного введения люминола Na упожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Институт инженерной физики» 16. Изучение механизма антиокси дантного действия аминодигидроф (калинической школы-конферен «Аллергология и клиниче иммунология» (г. Сочимунология» (г. Сочимунология» (г. Сочимунология» (г. Сочимунология» и клинической школы-конферен (калинической школы-конфере	ции еская и) акти- ции еская и)
рофталазиндион натрия (люминола Na) 11. Применение аминодигидрофталазиндиона натрия для профилактики клинических проявлений СОVID-19 и ОРВИ умедицинских работников 12. Применение люминола Na пригнойно-септических осложнениях в госпитальной практике 13. Исследование внутримышечного введения люминола Na у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	еская и) ракти- ции еская и)
11. Применение аминодигидроф- талазиндиона натрия для профилактики клинических проявлений СОVID-19 и ОРВИ у медицинских работников 12. Применение люминола Na при гнойно-септических осложнениях в госпитальной практике 13. Исследование внутримышечного введения люминола Na у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	и) ракти- ции еская и)
11. Применение аминодигидроф- талазиндиона натрия для профилактики клинических проявлений СОVID-19 и ОРВИ у медицинских работников Плоткин А.В. 2021 Материалы VII научно-пр ческой школы-конферен «Аллергология и клиничи иммунология» (г. Соч имунология) Плоткин А.В. 2021 Материалы VII научно-пр ческой школы-конферен «Аллергология и клиничи иммунология» (г. Соч имунология) Клоц И.Н., Чжу О.П. Чжу О.П. Чжу О.П. Чжу О.П. Чиновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	акти- ции еская и)
талазиндиона натрия для профилактики клинических проявлений СОVID-19 и ОРВИ у медицинских работников 12. Применение люминола Nа при гнойно-септических осложнениях в госпитальной практике 13. Исследование внутримышечного введения люминола Nа у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	ции еская и)
филактики клинических проявлений СОVID-19 и ОРВИ у медицинских работников 12. Применение люминола Nа при гнойно-септических осложнениях в госпитальной практике 13. Исследование внутримышечного введения люминола Nа у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	еская и)
явлений СОVID-19 и ОРВИ у медицинских работников 12. Применение люминола Nа при гнойно-септических осложнениях в госпитальной практике 13. Исследование внутримышечного введения люминола Nа у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	и)
12. Применение люминола Na при гнойно-септических осложнениях в госпитальной практике 13. Исследование внутримышечного введения люминола Na у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	
12. Применение люминола Na при гнойно-септических осложнениях в госпитальной практике 13. Исследование внутримышечного введения люминола Na у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	
гнойно-септических осложнениях в госпитальной практике 13. Исследование внутримышечного введения люминола Nа у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	
ях в госпитальной практике ях в госпитальной практике 13. Исследование внутримышечного введения люминола Nа у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	акти-
13. Исследование внутримышеч- ного введения люминола Na у пожилых особей низших приматов 2021 Материалы VII научно- ктической школе-конферс «Аллергология и клинич иммунология» (г. Соч иммунология и клинич иммунология» (г. Соч 14. Инновационные направления профилактики и лечения забо- леваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	ции
13. Исследование внутримышечного введения люминола Nа у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	еская
ного введения люминола Nа у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	и)
ного введения люминола Nа у пожилых особей низших приматов 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	тра-
у пожилых особей низших приматов «Аллергология и клинич иммунология» (г. Соч 14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	нции
14. Инновационные направления профилактики и лечения заболеваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	еская
профилактики и лечения забо- леваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	и)
профилактики и лечения забо- леваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин-	opa
леваний военнослужащих на примере разработок МОУ «Ин- флота Российской Федера	•
	кого
Ститут инжененной физики).	ции (г.
Canki-Helepton quankin	
15. К вопросу об открытии люми- Ермаков А.М., 2021 «Известия Института инж	енер-
нола и люминола натрия, их Вольский В.С., ной физики», - №4(62	_
кристаллических форм и лекар- Царькова Е.А.	
ственных свойств	
16. О способах синтеза 2,3-диги- Ермаков А.М., 2021 «Известия Института инж	енер-
дро-5-нитро-1,4-фталазиндио- Горло О.П., ной физики», - №4(62	_
на, как промежуточного про- Краснова Ю.В.,	
дукта для получения активной Вольский В.С.,	
фармацевтической субстанции Презент М.А.,	\
2,3-дигидро-5-нитро-1,4-фта- Царьков А.Н.,	
лазиндиона натрия (люминола Руднев Д.С.	
натрия), основы для препарата	
TAMEPOH®	

Патенты на изобретения и свидетельства на товарные знаки

№ п/п	Наименование заявки	Дата	Автор(ы)	Номер патента или свидетель- ства	Патенто- обладатель	Вид интел- лек-туальной собственности
17.	Способ получения активной фармацевтической субстанции, представляющей собой аминодигидрофталазиндион натрия	15.08. 2017	Царьков А.Н. Смуров С.В. Презент М.А. Вольский В.С. Седова И.В. Краснова Ю.В. Чистякова А.В.	Патент №2673452	МОУ «ИИФ»	Изобретение
18.	Способ получения лиофилизата аминодигидрофталазиндион натрия - лекарственного препарата ТАМЕРОН®	28.04. 2020	Вольский В.С. Ермаков А.М. Краснова Ю.В. Царьков А.Н. Царькова Е.А.	Патент №2744858	МОУ «ИИФ»	Изобретение
19.	Спрей-ингалятор с функцией приготовления и хранения лекарственных форм	08.06. 2020	Смуров СВ. Царьков А.Н. Царькова Е.А.	Патент №2745231	AO «Столети- ка»	Изобретение
20.	Суппозитории с аминодигидроф- талазиндионом натрия	19.08. 2020	Царьков А.Н. Царькова Е.А. Чистякова А.В	Патент №2760262	АО «Столети- ка»	Изобретение
21.	TAMEPOH®	16.12. 2015		Свиде- тельство №598830	МОУ «ИИФ»	Товарный знак
22	TAMEPOH®- BET	17.04. 2019		Свиде- тельство №736551	МОУ «ИИФ»	Товарный знак
23.	TAMEPOH®-C	17.04. 2019		Свиде- тельство №736552	МОУ «ИИФ»	Товарный знак
24.	TAMEPOH®-T	17.04. 2019		Свиде- тельство №736553	МОУ «ИИФ»	Товарный знак
25.	TAMEPOH®-K	02.12. 2019		Свиде- тельство №772032	АО «Столети- ка»	Товарный знак
26.	ТАМЕР <mark>ОН®</mark> - СПРЕЙ	08.12. 2020		Свиде- тельство №807991	АО «Столети- ка»	Товарный знак

ОТЗЫВЫ УЧАСТНИКОВ СИМПОЗИУМА «НОВЫЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ» В РАМКАХ VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ-КОНФЕРЕНЦИИ «АЛЛЕРГОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ» (1-7 октября 2021 г., г. Сочи)

Евгений Ильич Маевский - доктор медицинских наук, профессор, Советник Президента МОУ «ИИФ» по медико-биологическому направлению, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, лауреат первой национальной премии "Призвание. Лучшие врачи России", почётный работник науки и техники РФ: «Было много попыток очистить люминол натрия, сделать его лучше, эффективнее. И в Институте инженерной физики действительно было создано высокотехнологическое производство этого препарата, технология получения его была запатентована, и это дало отличные результаты. Величина ЛД₅₀ очищенного люминола натрия, представленная американскими исследователями в 2019 году, составляет 265 мг/кг, а величина ЛД₅₀ ТАМЕРОН®, полученного Институтом инженерной физики, составляет 1000 мг/кг. Как видите, результат работы наших ученых налицо, ТАМЕРОН® в пять раз чише, соответственно, эффективнее».



Сергей Васильевич Колесов - доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»: «В начале 2020 года я приехал с рабочим визитом в Серпухов. Как раз накануне лекарственный препарат ТАМЕРОН® получил регистрационное удостоверение, и Алексей Николаевич Царьков предложил мне взять ТАМЕРОН® для пациентов травматолого-ортопедической группы.

В итоге 10 человек из 40 в отделении получали **TAMEPOH®**, это были пожилые люди с плохо заживающими ранами, с диабетом, с сопутствующими хроническими заболеваниями. Это было в феврале 2020 года, а в марте началась пандемия, и большинство пациентов и врачей заболели коронавирусной инфекцией, кроме этих 10 человек, которые принимали **TAMEPOH®**, за которыми мы наблюдали».

С мая по август 2020 года на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», которое было временно перепрофилировано на оказание помощи пациентам с COVID-19, было проведено исследование. Одной из главных его целей было оценить эффективность профилактики коронавирусной инфекции при применении аминодигидрофталазиндиона натрия (ГАЛАВИТ®) у сотрудников медицинских учреждений, оказывающих медицинскую помощь в условиях пандемии. Среди важнейших результатов испытаний было то, что применение препарата на основе аминодигидрофталазиндиона натрия увеличивает шансы не заболеть данной инфекцией более чем в 2 раза, и иммунопрофилактика исследуемым препаратом достоверно (р=0,032) снижает риск развития клинических проявлений COVID-19 средней и тяжелой степени.

Александр Вячеславович Плоткин - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии «Русской медицинской школы»: ТА-МЕРОН® имеет колоссальный потенциал для внедрения в хирургическую практику: для ускорения процесса заживления. Очень серьезного подхода и большой работы требует внедрение его в клиническую практику, и это необходимо. Важно объединить усилия и двигаться вперед, и это, уверен, принесет отличные результаты и откроет новые возможности».

Игорь Наумович Клоц — кандидат биологических наук, начальник лаборатории Научно-исследовательского института медицинской приматологии: «Мы проводим исследование внутримышечного введения люминола натрия у пожилых особей низших приматов. Цель работы - оценить безопасность применения препарата ТАМЕРОН® на старых обезьянах и изучить изменения в их физиологических показателях. Введение препарата улучшило самочувствия животных. Полученные результаты исследований позволяют предположить выраженный антиокислительный эффект ТАМЕРОН®, подтверждаемый снижением концентрации МДА как конечного продукта окисления липидов».

Артем Михайлович Ермаков - кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией исследования генома Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН: «Аминодигидрофталазиндион натрия уже давно используется в качестве основы для лекарственных средств с иммуномодуляторными свойствами, феноменология биологической активности этого вещества изучена подробно, но биохимические и молекулярные механизмы, которые лежат в основе этой феноменологии, практически не изучены. Отсюда — проблемы с определением эффективных дозировок, обоснованием для расширения терапевтического применения и главное - более широким признанием препаратов на его основе в качестве эффективных средств для лечения и профилактики заболеваний, в основе которых лежит окислительный стресс. Поэтому на базе МОУ «ИИФ» и ИТЭБ РАН были начаты и продолжаются фундаментальные исследования механизмов антиоксидантного действия аминодигидрофталазиндиона натрия и, конечно, ЛП ТАМЕРОН®.

142210, Россия, Московская обл., г. Серпухов, Большой Ударный пер., д. 1а;

> тел.: +7 (4967) 35 31 93, +7 (4967) 35 44 20 (факс);

> > https://iifrf.ru