

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»

СОДЕРЖАНИЕ

№ 1 2014

К читателям	3
ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
И.В. Сакаева, А.И. Лутцева, О.А. Ваганова, С.В. Шве́ц, А.А. Бендрышев Изложение методик высокоэффективной жидкостной хроматографии в стандартах качества лекарственных средств.	4
С.В. Моисеев, В.И. Крылов, Т.В. Мастеркова, В.А. Яшкир, Н.Д. Бунятян Использование метода ЯМР-спектроскопии для подтверждения подлинности, идентификации и количественного определения посторонних примесей субстанции салициловой кислоты.	15
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, Е.М. Рычихина, В.К. Лепахин, Б.К. Романов, А.В. Комратов, Е.Ю. Колесникова, К.А. Кошечкин, А.В. Козлов Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований	20
Л.М. Красных, А.Ю. Платова, Н.В. Баймеева, Г.Ф. Василенко Определение содержания клозапина и норклозапина в плазме крови методом танDEMной масс-спектрометрии	27
ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ	
О.А. Ваганова, Т.А. Ефремова, А.Н. Миронов, В.А. Меркулов, И.В. Сакаева Направления совершенствования лекарственных препаратов моноклональных антител.	32
А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, В.В. Дудченко, Л.В. Корнеева, А.Н. Яворский Взаимоотношения наименований лекарственных средств и товарных знаков	40
К.А. Кошечкин Перспективы применения CALS/PLM-технологий в фармацевтической отрасли Российской Федерации	47
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ	
Т.Б. Шемерянкина, Е.И. Саканян, В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, Е.Л. Ковалева, Л.И. Митькина, В.А. Яшкир Требования к качеству и методам анализа фармакопейных стандартных образцов растительного происхождения	51
ФАРМАКОЭКОНОМИКА	
Р.И. Ягудина, М.М. Литвиненко Анализ «стоимости болезни» как базовый метод фармакоэкономических исследований различных уровней системы здравоохранения	55
РАЗНОЕ	
К сведению авторов	60

Главный редактор
А.Н. Миронов

Зам. главного
редактора:
Н.Д. Бунятян
В.А. Меркулов

Ответственный
секретарь
А.Н. Яворский

Редакторы:
Н.В. Коробов
Л.В. Корсун

Редакционная коллегия:

Т.Н. Боковикова
В.П. Бондарев
И.В. Борисевич
А.Н. Васильев
А.Р. Волгин
М.А. Горбунов
О.В. Гунар
М.В. Журавлева
Е.Л. Ковалева
В.Г. Кукес
В.К. Лепахин
Н.В. Медунитцын
А.А. Мовсесянц
Б.К. Романов
И.В. Сакаева
Е.И. Саканян
Р.И. Ягудина

Редакционный совет:

А.Л. Гинцбург (Москва)
И.Н. Денисов (Москва)
А.Д. Дурнев (Москва)
Э.Э. Звартау
(Санкт -Петербург)
В.В. Зверев (Москва)
И.Г. Козлов (Москва)
А. Г. Муляр (Москва)
В.И. Петров (Волгоград)
В.Г. Савченко (Москва)
Х.С. Саядян (Москва)
Т.А. Сокольская (Москва)
Р.М. Хайтов (Москва)
В.П. Чехонин (Москва)

Свидетельство о регистрации средства массовой
информации: ПИ № ФС77-53169 от 14 марта 2013 г.

© Ведомости НЦЭСМП

Адрес: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8

Телефоны: +7 (495) 214-62-33 (редакция);
625-43-50 (факс); +7 (495) 625-43-42 (секретариат)

E-mail: vedomosti@regmed.ru

http://www.regmed.ru

Подписано в печать 25.03.2014.

Формат 60х90/8. Печ. л. 8,0

Бумага мелованная. Печать офсетная

Заказ № 114. Тираж 200 экз.

Отпечатано в ООО «Асмин Принт»

390029, г. Рязань, ул. Чкалова, д. 19

Тел.: +7 (4912) 99-65-85, факс: +7 (4912) 50-07-34

asminprint@gmail.com



Editor in chief

A.N. Mironov

Deputy chief editors:

N.D. Bunyatyan

V.A. Merkulov

Executive editor

A.N. Yavorskiy

Editors:

N.V. Korobov

L.V. Korsun

Editorial staff:

T.N. Bokovikova

V.P. Bondarev

I.V. Borisevich

A.N. Vasilyev

A.R. Volgin

M.A. Gorbunov

O.V. Gunar

M.V. Zhuravleva

E.L. Kovaleva

V.G. Kukes

V.K. Lepakhin

N.V. Medunitzyn

A.A. Movsesyanz

B.K. Romanov

I.V. Sakaeva

E.I. Sakanyan

R.I. Yagudina

Editorial board:

A.L. Ginzburg (*Moscow*)

I.N. Denisov (*Moscow*)

A.D. Durnev (*Moscow*)

E.E. Zvartau

(*Saint-Petersburg*)

V.V. Zverev (*Moscow*)

I.G. Kozlov (*Moscow*)

A.G. Mulyar (*Moscow*)

V.I. Petrov (*Volgograd*)

V.G. Savchenko (*Moscow*)

H.S. Sayadyan (*Moscow*)

T.A. Sokol'skaya (*Moscow*)

R.M. Khaitov (*Moscow*)

V.P. Chekhonin (*Moscow*)

A word to the Reader 3

EXPERT EVALUATION OF MEDICINES

I.V. Sakaeva, A.I. Lutseva, O.A. Vaganova, S.V. Shvets, A.A. Bendryshev

The description order of HPLC methods in drug quality standards 4

S.V. Moiseev, V.I. Krylov, T.V. Masterkova, V.A. Yashkir, N.D. Bunyatyan

Nuclear magnetic resonance spectroscopy for drug identification, characterization and quantification of impurities in substance of salicylic acid 15

CLINICAL PHARMACOLOGY

V.A. Merkulov, N.D. Bunyatyan, I.V. Sakaeva, E.M. Rychikhina, V.K. Lepakhin, B.K. Romanov, A.V. Komratov, E.Y. Kolesnikova, K.A. Koshechkin, A.V. Kozlovich

Improving the system of evaluating drug safety information in clinical trials 20

L.M. Krasnykh, A.Yu. Platova, N.V. Baymeeva, G.F. Vasilenko

Measurement of clozapine and norclozapine in blood plasma by tandem mass spectrometry 27

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

O.A. Vaganova, T.A. Efremova, A.N. Mironov, V.A. Merkulov, I.V. Sakaeva

Directions for improving of medicines of monoclonal antibodies 32

A.N. Mironov, I.V. Sakaeva, V.V. Dudchenko, L.V. Korneeva, A.N. Yavorsky

Relationship between drug names and trademarks 40

K.A. Koshechkin

Perspectives of using CALS/PLM-technologies in the pharmaceutical industry of the Russian Federation 47

STATE PHARMACOPOEIA

T.B. Shemeryankina, E.I. Sakanyan, V.A. Merkulov, N.D. Bunyatyan, E.L. Kovalyova, L.I. Mit'kina, V.A. Yashkir

The requirements for methods of analysis and the quality of pharmacopoeia reference standards for herbal medicines 51

PHARMACOECONOMICS

R.I. Yagudina, M.M. Litvinenko

Cost of illness analysis as a basic method of pharmacoeconomic study of the different levels of the health care system 55

OTHER

To Our Authors 60



Mass media registration certificate:
PI №FS77-53169 dated 14 March 2013

© SCEMAP Bulletin

Address: 127051, Moscow, Petrovskiy boulevard 8

Tel: +7 (495) 234-61-04, ext. 3218 (editors office);

625-43-50 (fax); +7 (495) 625-43-42 (secretariat)

E-mail: vedomosti@regmed.ru

http://www.regmed.ru

Passed for printing 25.03.2014.

Format 60×90/8.

Printed sheets: 8,0

Enamel-paper. Offset printing.

Order № 114.

Circulation of 200 copies

Printed by OOO «Asmin Print»

390029, Ruazan, Chkalova 19

К ЧИТАТЕЛЯМ

В новом XXI веке в нашей стране сформированы предпосылки для надежного предотвращения внутренних и внешних угроз национальной безопасности, динамичного развития и превращения Российской Федерации в одну из лидирующих держав по уровню технического прогресса, качеству жизни населения, влиянию на мировые процессы. В условиях глобализации процессов мирового развития, международных политических и экономических отношений, формирующих новые угрозы и риски для развития личности, общества и государства, Россия в качестве гаранта благополучного национального развития руководствуется новой государственной политикой в области национальной безопасности, сформулированной в «Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года».

В соответствии с этим документом «одним из главных направлений обеспечения национальной безопасности в среднесрочной перспективе определяется гарантированное снабжение населения высококачественными и доступными лекарственными препаратами».

В рамках этого направления стратегическими целями обеспечения национальной безопасности являются:

- в сфере экономики — развитие национальной инновационной системы в целях реализации высокоэффективных проектов и приоритетных программ развития высокотехнологичных секторов экономики, в том числе создание условий для развития конкурентоспособной отечественной фармацевтической промышленности;

- в сфере здравоохранения и здоровья нации — совершенствование стандартов медицинской помощи, а также контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

Для практической реализации этих стратегических целей разработана «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020» и принята федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Целью Программы является обеспечение перехода фармацевтической и медицинской промышленности на инновационную модель развития, в том числе через поддержку проектов по разработке и производству воспроизведенных и инновационных лекарственных средств и медицинских изделий. Планируется стимулировать в Российской Федерации разработку и производство наукоемкой фармацевтической и медицинской продукции, поднятие уровня отечественной фармацевтической и медицинской промышленности до мирового с целью обеспечения справедливой конкуренции с зарубежными производителями на внутреннем и внешнем рынках.

Значительное место в Программе занимает подпрограмма «Совершенствование государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий». Цель подпрограммы — гармонизация нормативно-правового поля с международными стандартами в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий.

Реализация подпрограммы предполагает разработку проектов нормативно-правовой документации в сфере обращения лекарственных средств, в том числе:

- документов, регламентирующих разработку лекарственных средств в соответствии с международными стандартами надлежащей лабораторной и клинической практики;

- модернизации и утверждения Фармакопеи Российской Федерации, гармонизированной с Европейской Фармакопеей;

■ предоставления регистрационного досье на лекарственный препарат в соответствии с международными требованиями.

На основании заданий Минздрава России на проведение научно-исследовательских работ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации принимает активное участие в выполнении указанных разделов подпрограммы.

В настоящем номере журнала представлены публикации по широкому спектру научных проблем, относящихся к экспертной оценке лекарственных средств.

В разделе, темой которого является экспертиза лекарственных средств, содержатся статьи, посвященные использованию современных методов хроматографии и ЯМР-спектроскопии для идентификации фармацевтических субстанций и химических примесей, значению теста кинетики растворения твердых лекарственных форм, а также определению микробиологической чистоты антимикробных препаратов.

Вопросы клинической фармакологии представлены статьями о совершенствовании системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований и об определении содержания клозапина в плазме крови методом тандемной масс-спектрометрии.

Размещенные в журнале обзорные и проблемные статьи посвящены вопросам совершенствования лекарственных препаратов моноклональных антител; современным подходам в лечении ВИЧ-инфицированных больных; взаимоотношения торговых наименований лекарственных препаратов и товарных знаков; перспективам применения современных методов информационного сопровождения продукции на протяжении всего жизненного цикла в фармацевтической отрасли Российской Федерации.

Проблемы подготовки Государственной фармакопеи Российской Федерации отражены в публикациях об опыте разработки требований к качеству и методам анализа фармакопейных стандартных образцов растительного происхождения и о современных подходах к гармонизации стандартов качества на лекарственное растительное сырье.

Вопросы фармакоэкономики затронуты в статье об анализе «стоимости болезни» как базовом методе фармакоэкономических исследований различных уровней системы здравоохранения.

Надеемся, что настоящий номер журнала даст читателю представление о работе нашего учреждения по разработке научно-методических подходов к интегральной экспертной оценке качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и гармонизации нормативно-правового поля с международными стандартами в сфере обращения лекарственных средств.



Главный редактор,
профессор А.Н. Миронов

Изложение методик высокоэффективной жидкостной хроматографии в стандартах качества лекарственных средств

И.В. Сакаева, А.И. Лутцева, О.А. Ваганова, А.А. Бендрышев, С.В. Швец

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: В настоящее время назрела необходимость обсуждения изложения методик в нормативной документации по контролю качества лекарственных средств, основанных на использовании одного из самых распространенных на сегодняшний день методов испытаний — высокоэффективной жидкостной хроматографии. Отсутствие современных отечественных стандартов качества, регламентирующих требования к методу ВЭЖХ, повлекло за собой необходимость опираться на опыт зарубежного фармацевтического сообщества в части руководств, рекомендаций, общих и частных фармакопейных статей. В статье обсуждается изложение в нормативной документации по контролю качества лекарственных средств методик, основанных на использовании метода ВЭЖХ, с учетом востребованности этого метода в оценке качества лекарственных средств. Отмечена актуальность проблемы по разработке и утверждению единых подходов к изложению всех разделов нормативной документации, включающих условия анализа с использованием метода ВЭЖХ. Рассмотрены основные ошибки в изложении с точки зрения их критичного влияния на воспроизводимость методики и точность получаемых результатов. Проведенный анализ позволяет разъяснить требования комиссии экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» к Заявителям по информационному наполнению методики ВЭЖХ, помогает упростить процесс проведения экспертизы качества лекарственных средств и уменьшить количество замечаний к методикам ВЭЖХ.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография; требования к методикам ВЭЖХ; ошибки при изложении методик ВЭЖХ.

THE DESCRIPTION OF HPLC METHODS IN DRUG QUALITY STANDARDS

I.V. Sakaeva, A.I. Lutseva, O.A. Vaganova, S.V. Shvets, A.A. Bendryshev

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: At the moment there is an urgent need in discussing the requirements to the description order for widespread HPLC methods in normative documents on the quality control of medicines. Lack of modern domestic quality standards, regulatory requirements and the usage procedure for physical and chemical test methods in general and HPLC method in particular, resulted in the need to rely on the experience of foreign pharmaceutical community in terms of guidelines, recommendations, general pharmacopoeia chapters and pharmacopoeia monographs. The requirements to the description order of HPLC methods in normative documents on the quality control of medicines, taking into consideration the importance of the mentioned method in drug quality assessment are discussed. The urgency of the issue of developing and approving common approaches to the description of all the sections in regulatory documents, including the conditions for HPLC analytical method is outlined. Typical errors in the descriptions in relation to their critical impact on methods adequacy and repeatability. The performed analysis allows to clarify the requirements of the FSBI «SCEEMP» Commission of Experts to applicants in terms of HPLC methods information content, it also helps to simplify the process of the expert evaluation of drug quality of medicines and reduce the number of comments to HPLC methods.

Key words: high performance liquid chromatography; requirements to HPLC methods; errors in describing HPLC methods.

В ходе экспертизы документации и экспертизы качества лекарственных средств большое количество замечаний у экспертов Испытательного центра возникает при воспроизведении методик, использующих высокоэффективную жидкостную хроматографию (далее ВЭЖХ). По нашему мнению, это вызвано не только высокой востребованностью метода при оценке качества лекарственных средств, но и тем, что результаты испытаний методом ВЭЖХ в значительно большей степени, нежели результаты, получаемые многими другими физико-химическими методами, зависят от полноты описания методики.

Требования к изложению методик испытаний, использующих метод ВЭЖХ, регламентированы Государственной Фармакопеей а также изложены в ряде других изданий, имеющих статус руководящих доку-

ментов. Указанные документы включают общие положения и требования к изложению методик, но не содержат подробных указаний о необходимом объеме приводимой информации. Кроме того, технический уровень действующей в настоящее время общей статьи «Хроматография» Государственной фармакопеи СССР XI издания значительно отстал от современного уровня развития отрасли. В настоящее время правила изложения методик ВЭЖХ наиболее полно описаны в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств», однако в силу поставленных перед указанным документом целей в нем не рассматриваются вопросы полноты приводимой информации и связанные с ними проблемы невоспроизводимости или неадекватности методик.

Отсутствие подробных и современных отечественных требований влечет за собой необходимость опи-

ратся на зарубежный опыт, однако Европейская и Американская фармакопеи, а также документы *ICH*, *EMA*, *FDA* на территории РФ имеют статус рекомендательных документов, а не руководящих.

Тщательное изучение свойств методики и оценка всех хроматографических параметров, влияющих на точность и адекватность результата анализа, проводится при валидации методики, но валидация методики и ее изложение в НД преследуют различные цели. В последнем случае описание методики должно быть дано в такой полноте, которая необходима и достаточна для воспроизведения методики в любой технически компетентной лаборатории. Помимо информации о приготовлении необходимых растворов и получении хроматограмм, НД должен описывать процедуры, позволяющие гарантировать, что в ходе испытания хроматографическая система обеспечивает надлежащую точность получаемых результатов. Помимо этого, методика должна быть адекватна: модель, лежащая в основе описанной надлежащим образом методики, должна достаточно достоверно отражать испытуемый объект. Отсутствие в стандарте качества ЛС какой-либо информации или требований (например, проверки чувствительности хроматографической системы) не может быть аргументировано тем, что они приведены в зарубежной фармакопее, или измерены в ходе валидации, или приведены в стандартной операционной процедуре предприятия. До утверждения современной общей фармакопейной статьи по хроматографическим методам анализа полное описание методики должно быть включено в НД. Кроме того, в соответствии с действующим Руководством по валидации методик не требуется оценивать метрологические характеристики методики при её переносе в другую лабораторию, что может влиять на воспроизводимость. Нельзя также забывать, что в случаях выборочного, сертификационного контроля, а также контроля зарубежных ЛС при их ввозе на территорию РФ аналитик, проводящий испытание, может опираться только на текст НД, не обращаясь к зарубежным фармакопеям и не имея доступа к данным валидации и/или стандартным операционным процедурам предприятия-производителя.

Определение степени полноты описания методики в НД и составляет основу рассматриваемой проблемы. Изложенный материал обобщает опыт Испытательно-го центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ НЦЭСМП, полученный в ходе экспертизы документов и экспертизы качества образцов.

Предлагаемые далее наименования частей методики описывают суть излагаемой в них информации и являются условными. Рассмотрим каждую часть методики подробно.

«Наименование определяемого показателя»

Наименование определяемого показателя, должно соответствовать его формулировке в спецификации и соответствовать определяемым характеристикам анализируемого объекта.

«Термины и сокращения»

Данная часть методики необходима в случаях использования терминов и аббревиатур, не описанных в руководящих документах. Для однозначного понимания методики рекомендуем включить в текст расшифровку используемых сокращений и специальной или нестандартной терминологии.

«Используемые реактивы»

Раздел предназначен для описания всех реактивов, используемых при выполнении испытаний, включая соли, растворители, дериватирующие реагенты, с указанием наименования, категории (квалификации) (степень чистоты, назначение и др., если необходимо), фирмы-производителя и каталожного номера.

Корректное и однозначное описание используемых реактивов является необходимым для воспроизведения методики. В случае отсутствия в нормативном документе подробных требований к качеству и квалификации используемых реактивов или если информация приведена в редакции, допускающей ее различное толкование, при подготовке к испытаниям могут возникнуть разнообразные вопросы: какого качества следует использовать реактивы, возможно ли применение «аналогичного» реактива (если методика не содержит на то указание), повлияет ли на результат испытания использование реактива, сходного, например, по чистоте, с указанным в НД, но другого производителя, если текст раздела не содержит соответствующую оговорку?

Термин «аналогичный» авторы трактуют как «реактив, в той же мере пригодный для использования по назначению, предусмотренному методикой». Неполное или некорректное описание реактива может приводить к тому, что в качестве замены реактиву, приведенному в НД, может быть использован реактив, отличающийся от использованного при проведении валидации по какому-либо важному параметру, не рассматриваемому при квалифицировании реактива, что может повлиять на возможность воспроизведения методики, а также точность получаемых результатов и правильность их интерпретации.

Указание в методике производителей и каталожных номеров реактивов позволяет однозначно интерпретировать требования, предъявляемые к реактиву.

Приведем несколько примеров.

При проведении пептидного картирования высокомолекулярных белковых соединений неполное/неточное описание используемого трипсина, или указание о возможности использования «аналогичного» трипсина, без приведения точного критерия «аналогичности» или каталожного номера и производителя, может привести к получению разных хроматографических профилей, что будет критично с точки зрения подтверждения подлинности.

В некоторых случаях невозможность воспроизведения методики может возникнуть в результате указания на использование реактивов или растворов реактивов, имеющих в различных фармакопеях одно

наименование, но разные концентрации. Например: под наименованием «фосфорная кислота» в соответствии с ГФ XII используется кислота 25% концентрации, в соответствии с *EP* – 85%.

В ГФ XI и XII некоторые буферные растворы с одинаковым названием имеют различный состав, поэтому при пересмотре нормативных документов, в которых они упомянуты, утвержденных до введения в действие ГФ XII, общая ссылка на новое издание фармакопеи в части приготовления реактивов будет некорректной.

«Стандартные образцы»

Подраздел включает описание всех стандартных образцов (далее СО), используемых при выполнении испытаний и указание их квалификации.

В случае если для определяемого вещества существует фармакопейный стандартный образец, в соответствии с требованиями ГФ XII в НД следует предусмотреть его использование. Фармакопейный стандартный образец, предназначенный для определения содержания основного вещества, должен быть охарактеризован количественно. В этом отношении применение стандартных образцов квалификации *EP CRS* весьма ограничено, поскольку большинство стандартных образцов не удовлетворяют этому требованию и используются только для подтверждения подлинности или количественного определения примесей.

В случае если в качестве СО используются вещества производства фирм *Sigma*, *Merck* и др., необходимой информацией будет точное наименование соединения по каталогу фирмы-производителя, наименование производителя, каталожный номер. Указанные сведения позволяют не только установить точные характеристики вещества, но также исключить возможность использования образца несоответствующего качества в случае, когда в НД допускается возможность применения в качестве СО аналогичного соединения другой фирмы-производителя.

При использовании стандартных образцов, аттестованных предприятием-производителем ЛС, в некоторой НД его наименование приводится в виде аббревиатуры или кодовых, соответствующих внутренним стандартам предприятия и/или отличается от указанного в сертификате. На первый взгляд это разночтение может показаться несущественным, однако при отсутствии других сведений, характеризующих подобный СО, возникает вопрос соответствия представленных для испытаний образцов и требований нормативного документа. В случаях, когда при проведении испытаний по разным показателям предусмотрено применение стандартных образцов с одним и тем же наименованием, свойства которых различаются в зависимости от их назначения, указание последнего в НД будет крайне важной информацией.

Например, СО, предназначенный для определения биологической активности, не может использоваться для показателей качества, определяемых методом ВЭЖХ. Стандартный образец, предназначенный

для биологической активности, сертифицирован для определения других параметров, и его использование приводит к получению неверной хроматографической картины и невозможности корректной оценки результатов.

Использование СО декстранов различных фирм производителей может приводить к получению различающихся калибровочных зависимостей.

«Оборудование»

Раздел предназначен для приведения перечня всего необходимого для испытания оборудования и расходных материалов (фильтры, картриджи для твердофазной экстракции, шприцы и т.д.), с указанием их технических характеристик (где необходимо).

Хроматографическая система. Хроматографические системы разных производителей имеют свои индивидуальные особенности. При использовании градиентного элюирования указание в НД наименования производителя, марки и модели оборудования, использованного при разработке и валидации методики, поможет аналитику разобраться в причинах невоспроизводимости методики или отличия получаемой хроматографической картины от указанной в НД. При проведении испытания в условиях изократического элюирования, в отличие от градиентного, технические характеристики хроматографического оборудования, как правило, не оказывают существенного влияния на результаты испытаний. Невозможность замены оборудования или какой-либо его части на аналогичное желательно специально оговаривать в этом же разделе.

Необходимость применения оборудования для ультравысокоэффективной хроматографии должна оговариваться во всех случаях.

Насос. Смеситель подвижной фазы. Система ввода пробы (ручной инжектор/автосемплер). При градиентном режиме элюирования объем задержки градиента оказывает значительное влияние на получаемый хроматографический профиль, который может существенно отличаться в случае, если воспроизведение методики проводится на оборудовании, снабженном насосом, смесителем и дозирующим устройством, характеристики которых отличаются от использованных при валидации.

Насосы разных типов, даже выпускаемые одним производителем, имеют конструктивные отличия, которые влияют на объем задержки градиента, поэтому при использовании указанного варианта элюирования в НД желательно приводить наименование производителя, типа и модели насоса.

Если валидация методики проводилась на оборудовании, допускающем использование смесителей разного объема, значение объема смесителя также желательно указывать в НД.

При описании системы ввода пробы, как при изократическом, так и при градиентном варианте элюирования, рекомендуется указывать объем установленной петли дозатора или иного дозирующего

устройства (например, объем *metering device* для хроматографов фирмы *Agilent*).

Например, при проведении пептидного картирования на разном оборудовании, снабженном дозирующими устройствами с различающимися объемами петель (например, 100 и 900 мкл), времена удерживания опорных пиков могут отличаться более чем на 10 минут.

Особенно заметным влияние параметров насоса, смесителя и объема дозирующего устройства системы ввода пробы будет при выполнении испытаний в градиентном режиме при низких скоростях потока (0,1–0,3 мл/мин).

В ряде случаев увеличение объема задержки приводит к тому, что интересующие пики не успевают элюироваться, а система не уравнивается перед проведением следующего анализа.

Детектор. Необходимость приведения подробного описания детектора с указанием производителя и модели зависит от типа используемого детектора.

При использовании низкотемпературного испарительного детектора по светорассеянию или масс-спектрометрического детектора указание производителя и модели детектора являются абсолютно необходимыми. Использование при проведении испытания низкотемпературного испарительного детектора по светорассеянию или масс-спектрометрического детектора, производитель или модель которых отличаются от использованных при разработке и валидации методики, может приводить к полной невоспроизводимости методики в связи с большими конструктивными отличиями детекторов разных производителей и моделей, а также в связи с различием в типе задаваемых параметров и их оптимальных значений.

Спектрофотометрический детектор. Для воспроизведения некоторых методик определения содержания примесей необходимо знание объема и длины оптического пути ячейки детектора. Данные параметры ячейки оказывают существенное влияние на чувствительность и в некоторых случаях на эффективность хроматографической системы, поэтому использование ячейки с объемом и длиной оптического пути, отличными от валидированных, может быть критичным и являться причиной невыполнения требований пригодности. Например, в ряде случаев спектрофотометрическое детектирование на оборудовании фирмы *Agilent* с использованием стандартной ячейки с длиной оптического пути 10 мм не подходит, и требуется ее замена на ячейку с длиной оптического пути 60 мм — для обеспечения требований к чувствительности системы.

В ряде испытаний при спектрофотометрическом детектировании для регистрации оптической плотности на длинах волн 400 нм и более для обеспечения низких значений пределов обнаружения необходимо использовать не только дейтериевую лампу, но и вольфрамовую лампу. Не все модели детекторов позволяют использовать указанные лампы одновре-

менно, соответственно, если измеренный при валидации уровень предела количественного определения соединения (далее — ПКО) достигнут при использовании обеих ламп или только вольфрамовой лампы, эта особенность методики должна указываться при описании использованного оборудования или при описании параметров хроматографирования.

Электрохимическое и кондуктометрическое детектирование. Для корректного воспроизведения методик с электрохимическим детектированием необходимо знать объем ячейки, ключевые параметры детектирования и материал, из которого изготовлены электроды.

При использовании кондуктометрического детектирования подробно оговаривается система подавления фонового сигнала подвижной фазы (если таковая присутствует).

Вспомогательное оборудование и расходные материалы. К объектам, приводимым в данном разделе, для которых отсутствие указания о каталожных номерах будет критичным, нужно отнести хроматографические колонки и предколонки, картриджи (сорбенты) для твердофазной экстракции, фильтры, встраиваемые (*In-line*) фильтры и держатели к ним, а также вспомогательное оборудование и расходные материалы для диализа и ультрафильтрации. Все они требуют обязательного указания каталожного номера.

Использование вышеуказанных расходных материалов, отличных от заявленных по материалу и/или размеру пор, может приводить к искажению результатов испытания или преждевременному износу хроматографического оборудования. Например: картриджи для твердофазной экстракции (сорбенты) разных производителей могут отличаться по свойствам, что может приводить к недостаточной очистке образца или его неполному концентрированию; использование фильтров или предколонок марки, отличной от использованной при валидации, может привести к сорбции и потерям определяемых соединений, так и к снижению срока службы хроматографической колонки.

При описании в разделе используемой центрифуги желательно указывать либо производителя, модель и каталожный номер, либо тип ротора. Как правило, в методике испытания (пробоподготовки) задается лишь время и число оборотов при центрифугировании, но не задается значение ускорения (*g*), которое зависит от диаметра ротора и которое определяет эффективность центрифугирования. Использование центрифуги с другими параметрами может негативно повлиять на воспроизводимость пробоподготовки.

«Приготовление растворов» (реактивы, подвижные фазы, растворители, растворы стандартных и испытуемых образцов)

Приготовление растворов, не приведенных в ГФ XII, описывается в тексте раздела с указанием наименования, конечной концентрации, значения *pH* (где применимо), условий хранения, срока годности. В редакции методик приготовления растворов не до-

пускают двоякого толкования и в случаях, когда требуется определенная точность какого-либо параметра, указывают не только его номинальное значение, но и допустимый диапазон отклонения (например значений pH , концентрации определенных компонентов подвижной фазы).

Пример. Для воспроизведения некоторых методик принципиальным является способ приготовления подвижной фазы — по массовым (а не по объемным) соотношениям компонентов или доведение значения pH в строго определенном компоненте (водном или водно-органическом) подвижной фазы. Отсутствие указанной информации в тексте НД влечет за собой несоблюдение валидированных условий определения и, хотя состав подвижной фазы при этом изменяется незначительно, это может приводить к невыполнению требований пригодности системы, получению хроматографической картины, отличной от указанной в НД, или к невозможности ее воспроизведения.

Подробное описание процедур особенно важно, когда приготовление растворов включает в себя этапы твердофазной экстракции, дериватизации, гидролиза и т.п.. При проведении этих этапов пробоподготовки даже небольшие отклонения от требований могут приводить к полной невоспроизводимости методики.

В случае если процедура является сложной, многостадийной, включающей большое количество продолжительных этапов, приведение блок-схемы или диаграммы выполнения испытания позволит аналитику наглядно, в сжатом виде, представить все этапы методики и оценить объем работ и время, необходимое для предстоящей многодневной работы.

Рассмотрим другие примеры неполного изложения методик, относящиеся к процедурам приготовления растворов и пробоподготовки.

Приготовление растворов. При отсутствии в методике описания пробоподготовки в части указания используемых навесок образцов, наименований растворителей или конечных концентраций получаемых веществ, воспроизвести методику и оценить качество лекарственного средства невозможно. Частным случаем является вариант, когда контекст пробоподготовки позволяет понять процедуру приготовления растворов. Оценить качество ЛС при этом возможно, но текст нормативной документации потребует включения в неё вышеуказанных недостающих данных.

При воспроизведении условий НД иногда не удается получить прозрачные растворы, пригодные для введения в хроматограф. Подобные случаи возникают, например, когда в тексте методики приготовления раствора пропущены стадии, недостаточно полно указаны условия центрифугирования или фильтрации, допущены неточности в навесках проб или объеме растворителя, в результате чего невозможно добиться полного растворения или экстракции пробы.

Разночтения в описании приготовления раствора или подвижной фазы и указании его числового значения также могут не позволить провести испытание, поскольку неясно, раствор какой концентрации должен быть использован.

Лиофилизированные лекарственные препараты. В методике приготовления испытуемого или стандартного образцов неверно указано их агрегатное состояние, отличное от фактического и приведенного в разделе «Описание» или в сертификате качества. Например, в методике приготовления раствора заданной концентрации указан необходимый отбираемый объем аликвоты образца, т.е. подразумевается, что образец находится в жидком состоянии, вместе с тем фактически образец представляет собой лиофилизат. При этом этап получения восстановленного препарата в методике не приведен и не очевиден по контексту. Получение восстановленных препаратов необходимо описывать, указывая применяемый растворитель. Если такая информация отсутствует, и другие разделы НД, а также инструкция по применению ЛС, не содержат требуемого указания или включают информацию об использовании различных растворителей (вода/буферный раствор), корректно провести испытание будет невозможно.

Концентрации испытуемых и стандартных растворов. Рассмотрим несколько случаев, требующих, по нашему мнению, внесения уточнений в НД или представления дополнительных данных, подтверждающих возможность использования методик.

Согласно методике, концентрации определяемого соединения в испытуемом и стандартном растворах отличаются в несколько раз, при этом валидационные данные, подтверждающие линейность методики в диапазоне рабочих концентраций испытуемого и стандартного растворов, не представлены. В описанном случае методика не придерживается общепринятой практики определения содержания соединения, при которой концентрация стандартного раствора близка к ожидаемой концентрации испытуемого раствора. Наличие линейной зависимости аналитического сигнала от концентрации во всем диапазоне измеряемых величин не подтверждено, поэтому результаты количественного определения могут быть ошибочными. В этой связи целесообразно либо скорректировать концентрации вышеуказанных растворов, либо подтвердить возможность использования предлагаемых условий определения валидационными данными.

Методика предусматривает использование метода градуировочного графика, при этом концентрация испытуемого раствора не попадает в диапазон концентраций растворов стандартных образцов, используемых для построения калибровочной зависимости. Необходимо либо расширить диапазон концентраций стандартных растворов, используемых для построения градуировки, либо скорректировать концентрацию испытуемого раствора.

Условия хроматографирования

Основные проблемы, связанные с этим разделом, чаще возникают как следствие «технических ошибок», которые выражаются в отсутствии каких-либо сведений, без которых невозможно воспроизвести методику, либо сведения имеют двоякое толкование, либо требуется привлекать данные регистрационного досье.

Сведения о хроматографических колонках

Неполные сведения об используемой хроматографической колонке. Без указания геометрических размеров колонки и/или типа сорбента, корректное воспроизведение методики невозможно, поскольку данные сведения относятся к основным параметрам условий хроматографирования.

Кроме вышеуказанных сведений рекомендуем всегда приводить в НД торговую марку колонки и ее каталожный номер. При отсутствии этих сведений испытание, безусловно, может быть проведено, однако колонки разных производителей имеют различия за счет отличающейся технологии производства сорбентов. Это может приводить к тому, что при использовании формально соответствующей требованиям НД колонки требования пригодности системы не будут достигнуты, или хроматографическая картина будет отличаться от описанной в НД, например, в части порядка выхода пиков или разрешения между ними.

Описание характеристик колонки в нормативной документации обычно включает: полное название колонки, геометрические размеры, размер зерна сорбента, размер пор сорбента (в случае, если существует несколько вариантов), фирму производитель, каталожный номер. Отсутствие указанной информации может не позволить однозначно идентифицировать и подобрать для испытания требуемую хроматографическую колонку.

В описание характеристик предколонки рекомендуем включать те же пункты, что и описание характеристик колонки, в том числе указание фирмы-производителя и каталожный номер.

Хроматографическая колонка не предназначена для разделения соединений. Указание в НД колонки, не предназначенной для разделения соединений, определяемых в ходе испытания, приводит к неадекватной оценке их содержания. Например, при выполнении испытаний методом гель-эксклюзионной хроматографии массы разделяемых соединений не попадают в рабочий диапазон хроматографической колонки согласно ее сертификату. В подобном случае необходим подбор условий с подходящими колонками и последующая валидация новых хроматографических условий.

Время хроматографирования, профиль градиента

Время хроматографирования. Отсутствие указания или неверное значение времени хроматографирования может приводить к тому, что на хроматограмме будет отсутствовать часть пиков, не успевших элюироваться, или наоборот, будут присутствовать не

предусмотренные методикой дополнительные пики от предыдущих вводов пробы.

Профиль градиента. Информация о профиле градиента в ряде случаев может потребовать уточнения. Например, если режим элюирования приведен в редакции: «...градиентное элюирование от 0 до 100% В», то она не включает данные о времени, за которое происходит увеличение концентрации, и не указано, является ли изменение концентрации линейным или описывается более сложными зависимостями. Кроме того, в приведенном примере отсутствуют стадия возвращения к начальным условиям и стадия переуравновешивания колонки. Наиболее удобной формой представления профиля градиентного элюирования является таблица, в формате, исключающем его неоднозначное толкование.

Проверка пригодности хроматографической системы

Параметры пригодности хроматографической системы (далее ППХС) и критерии их приемлемости основываются на концепции о том, что все оборудование, аналитические процедуры и аналитические образцы представляют собой целостную, правильно функционирующую систему, на которую не влияют внешние условия. Тестирование пригодности системы включается в методику во всех случаях, предназначено для оценки ее специфичности, чувствительности, прецизионности, и должно включать в себя критерии и требования, выполнение которых гарантирует корректное воспроизведение методики и получение результатов с заданной точностью.

Растворы для оценки параметров пригодности системы. Оценка параметров пика (асимметрия, относительное стандартное отклонение (*RSD*)) проводится не по пику, площадь (высота) которого учитывается при оценке количества определяемого компонента.

В этом случае предложенная модель оценки пригодности системы недостаточно адекватна, поскольку асимметрия пика оказывает влияние на точность измерения его площади (высоты). При увеличении асимметрии (и снижении эффективности хроматографической системы) разметка пика становится неточной или неоднозначной и ведет к увеличению ошибки при определении его площади (высоты). В свою очередь, увеличивается значение *RSD*, снижается точность получаемых значений и увеличивается ошибка определения.

Оценка разрешающей способности. Параметры пригодности системы нельзя считать достаточными, если при определении примесей в проверку пригодности системы не включена оценка разрешающей способности системы или если данный критерий ППХС не в полной мере достигает целей, для которых он предназначен. Приведем примеры.

В ряде случаев проверка разрешающей способности системы проводится по разрешению между пиками, не являющимися соседними. В данном случае разрешающая способность системы не оценивается по «критическим» парам пиков, разделение которых

наиболее сложно и проблематично. Выбранный в методике вариант оценки разрешающей способности должен быть обоснован.

Проверку разрешающей способности системы рекомендуем проводить с использованием растворов, концентрация веществ в которых соответствует концентрации в испытуемом растворе.

Зависимость разрешения (R_s) от концентрации веществ опосредованно выражена в формуле расчета коэффициента R_s через ширину пика (W). Чем больше нагрузка на колонку (т.е. концентрация вещества), тем больше ширина и асимметрия пика, ниже R_s и хуже разрешение между соседними пиками. Кроме того, поскольку в подавляющем большинстве случаев концентрация примесного соединения в испытуемом растворе (и соответственно, площадь пика) значительно меньше концентрации действующего вещества, соответствие концентраций в растворе для оценки пригодности и в испытуемом растворе может быть принципиальным.

Отсутствует оценка чувствительности методики. Основная цель оценки чувствительности – гарантировать, что примеси любой природы, определение которых предусмотрено методикой, можно не только обнаружить на хроматограмме, но и количественно оценить с точностью, предусмотренной НД. Отсутствие оценки чувствительности не позволяет гарантировать обнаружение примесей и измерение их содержания с точностью, заявленной в НД.

Расчеты и оценка результатов испытания

Сведения, включаемые в раздел. В раздел «Расчеты» включают сведения, необходимые для корректной разметки и интегрирования хроматограмм, информацию, позволяющую провести правильную идентификацию пиков, формулировки и допустимые значения норм, формулы и/или алгоритмы расчетов с определением всех символов, коэффициентов пересчета. Расчётные формулы целесообразно приводить в развёрнутом виде, с приведением всех множителей, включая массы навесок, использованные разведения, поправки на чистоту стандартного образца и проч., а так же их расшифровку.

Наполнение раздела по оценке результатов зависит от проводимого испытания: подтверждение подлинности, количественное определение основных компонентов или определение примесей.

При подтверждении подлинности путем сравнения профилей хроматограмм в разделе указывают количественные критерии сходства, т.е. какие различия в профиле хроматограмм стандартного и испытуемого растворов считаются незначимыми (допустимые различия во временах и относительных интенсивностях основных пиков, возможное наличие дополнительных пиков, их предельная интенсивность, отсутствие какого-либо из основных пиков).

При подтверждении подлинности единичного соединения по совпадению времен удерживания указывается максимально допустимое отклонение усредненного времени удерживания пика на хро-

мограммах испытуемого раствора от усредненного времени удерживания на хроматограммах стандартного раствора.

В случае подтверждения подлинности путем сравнения хроматографических профилей или определения примесей в разделе указываются пики, которые необходимо исключить из рассмотрения (пики плацебо, растворителя, холостой пробы, известных соединений, не являющихся примесями и т. д.), устанавливается порог игнорирования (т.е. минимальная интенсивность учитываемых пиков).

Если для корректного сравнения профилей хроматограмм или учета примесей в испытуемом растворе требуется провести вычитание или наложение сигнала холостой хроматограммы (или плацебо), это указывают и дополняют НД примером хроматограмм до и после вычитания сигнала холостого опыта или примером наложения хроматограмм с комментариями о способе учета сигнала холостого опыта.

Если разметка и интегрирование хроматограмм отличается от традиционно принятых (например, при разметке не отделенных от основного соединения примесей используется метод, отличный от тангенциальной касательной), необходимо отдельно указать это в разделе и привести пример разметки хроматограмм.

Оценка результатов по показателю «Посторонние примеси», как правило, наиболее сложная. При определении примесей указывают способ идентификации примесей (относительные времена удерживания, порядок элюирования, положение по отношению к известным соединениям, присутствующим на хроматограммах), особенно если стандартные растворы примесей не предусмотрены НД или содержат несколько соединений одновременно. Неверная идентификация примесей может приводить к ошибочной интерпретации данных, поскольку нормы предельного содержания веществ могут быть различны.

Фактически получаемый хроматографический профиль может отличаться от описания, приведенного в НД, или от прилагаемой типичной хроматограммы. При выяснении причин выявленных различий необходимо установить, связаны ли они с ошибками при воспроизведении методики, техническими ошибками в НД или недостаточностью приведенных в ней сведений.

Важной информацией для эксперта или аналитика может служить указание в тексте раздела НД точного наименования примеси и ее структурной формулы. Наличие структурной формулы позволяет оценить механизм удерживания соединения и установить возможную причину отличия фактически получаемой хроматограммы от приведенной в НД, например, из-за использования хроматографической колонки, отличной от той, на которой проводилась валидация, но формально удовлетворяющей указанию в НД «аналогичная». Кроме того, структурная формула позволяет корректно выбрать

коммерческие реактивы для использования их в качестве стандартных образцов (в случае, если НД это допускает).

Рекомендуется подробно описывать любые математические преобразования или формулы, используемые для обработки полученных результатов, а также указывать размерность (проценты, ppm и др.) и количество значащих цифр в представляемых результатах.

Рассмотрим несколько случаев затруднений, связанных с оценкой полученных результатов.

Порядок элюирования пиков, интерферирующие пики.

При проведении испытания порядок выхода пиков отличается от описанного в нормативной документации, при этом прочие параметры пригодности хроматографической системы выполняются (требования к порядку выхода пиков в разделе ППХС не приведены), и конфигурация хроматографической системы соответствует указанной в НД.

Изменение порядка элюирования пиков свидетельствует о том, что условия проведения испытания отличаются от условий, в которых проводилась валидация методики. Возможно несколько причин возникшего несоответствия:

- техническая ошибка, связанная с включением в НД информации о последовательности элюирования пиков, которая относится к другим условиям определения;
- наличие в условиях хроматографирования указания о возможности использования «аналогичной» колонки, при этом свойства использованной колонки отличаются от свойств колонки, на которой проводилась валидация, но параметры предложенной оценки пригодности хроматографической системы не позволяют выявить эти отличия.

Описанная ситуация может возникать при использовании колонок одного определенного сорбента, (например, «C18»), но разных производителей. Порядок выхода соединений может изменяться по причине различия в технологии производства сорбентов. В случае если хроматографические условия включают информацию о колонке в части сорбента («C18»), длины, диаметра и размера зерна сорбента, но при этом не указаны ее производитель и каталожный номер, все колонки с указанными характеристиками попадают под понятие «аналогичная».

Интерферирующие пики. Наличие на хроматограмме плацебо или подвижной фазы, или холостого градиента пиков, интерферирующих с пиками определяемого соединения, говорит либо о технической ошибке (в методику не включено описание порядка учета интерферирующих пиков), либо о недостаточной специфичности методики.

Предположение о возможной недостаточной специфичности методики может возникнуть при наличии нескольких составляющих:

- пригодность системы соответствует требованиям методики НД, в том числе по разделяющей способности, но при этом не включает в себя оценку раз-

шения между определяемым соединением и интерферирующим с ним соединением;

- проведены дополнительные испытания с раздельным хроматографированием растворов, содержащих интерферирующие соединения (холостой раствор, плацебо или др.) и установлено, что интерферирующие соединения элюируются с временами удерживания, близкими к временам удерживания определяемых соединений.

- данные по валидации либо содержат хроматограммы, аналогичные тем, что получены при воспроизведении методики, либо отсутствуют.

Описанная ситуация возникает, например, при определении агрегатов в высокомолекулярных белковых препаратах, в состав которых входит полисорбат-80.

Идентификация пиков. В некоторых случаях невозможно провести идентификацию пиков, что вызвано либо техническими ошибками либо недостаточно полным изложением методики.

Например, указания абсолютных и/или относительных времен удерживания соединений может оказаться недостаточно для их идентификации, если при этом элюируется много пиков с близкими временами удерживания, фактические времена отличаются от указанных в нормативной документации и отсутствуют типичные хроматограммы растворов.

Затруднения в идентификации пика примеси может возникать даже при наличии соответствующего стандартного образца, если на хроматограмме его раствора присутствуют несколько дополнительных пиков, идентификация которых не предусмотрена.

Еще один пример связан с элюированием в градиентном режиме, когда соединения, подлежащие оценке, элюируются на подъеме базовой линии, при этом базовая линия имеет выраженные пики (пики подвижной фазы и плацебо), мешающие идентификации и определению соединений.

В подобных случаях в тексте раздела важно конкретизировать способ исключения пиков подвижной фазы и плацебо или указать последующий способ интегрирования пиков соединений, подлежащих оценке. Указанные «мешающие» пики оказывают двойное действие: а) интерферируют с пиками определяемых соединений, что препятствует их корректной количественной оценке, а в ряде случаев и правильной идентификации, б) присутствие таких пиков увеличивает шум базовой линии, что в свою очередь приводит к ухудшению соотношения сигнал/шум и повышению ПКО.

Возможно несколько различных способов учета подобных пиков:

- вычитание хроматограммы плацебо/подвижной фазы из хроматограммы испытуемого раствора (с помощью соответствующих функций программного обеспечения);
- наложение хроматограмм испытуемого раствора и раствора плацебо/подвижной фазы и визуальная

оценка полученной хроматограммы с последующей «ручной» разметкой пиков (с помощью соответствующих функций программного обеспечения);

- точное описание всех мешающих пиков, присутствующих на хроматограмме холостого опыта, указание на то, как проводится интегрирование пиков определяемых соединений, а также указание участка хроматограммы, по которому рассчитывается отношение сигнал/шум для хроматограммы в целом. В этом случае в тексте раздела должны быть приведены примеры хроматограмм с типичной разметкой пиков.

Применение первого варианта решения проблемы возможно только в случае точного совпадения времен удерживания и интенсивностей мешающих пиков на хроматограммах холостого и испытуемого растворов, что позволяет корректно провести вычитание сигнала холостого опыта, поскольку в противном случае на хроматограмме испытуемого раствора после вычитания по-прежнему будут присутствовать интерферирующие пики, не относящиеся к определяемым соединениям, или «провалы» базовой линии. Во втором варианте это не так принципиально, поскольку оценка профилей хроматограмм проводится визуально.

Невыполнение требований ППХС. Одной из наиболее сложных ситуаций является невыполнение какого-либо из условий пригодности системы в сочетании с доказанной работоспособностью фактически задействованного в испытании оборудования, хроматографической колонки и пригодностью фактически использованных реактивов и материалов.

Возможно несколько различных причин возникновения подобной ситуации:

- технические ошибки в требованиях ППХС;
- использованное фактически оборудование по каким-либо техническим характеристикам отличается от использованного в валидации, и указание о необходимости использования оборудования со специфическими характеристиками не приведено (см. ранее).

В последнем случае необходимо указывать подробные технические особенности используемого оборудования в описании хроматографической системы. Наиболее частой причиной описываемой ситуации является случай, когда валидация методики проведена с использованием экземпляра колонки, имеющей свойства, отличные от свойств колонки, примененной при воспроизведении методики. При этом марка колонки и производитель соответствуют требованиям НД. Такая ситуация может быть вызвана, с одной стороны, небольшими отличиями свойств колонок разных партий одного производителя, а с другой стороны, использованием во время валидации колонки с измененными в процессе эксплуатации свойствами (износ колонки, «насыщение» колонки определяемыми соединениями, модификация колонки ион-парными соединениями в процессе эксплуатации). Во избежание подобных ситуаций валидацию желательно проводить с использованием по меньшей мере двух колонок, одна из которых является новой,

а вторая – бывшей какое-то время в употреблении, а необходимость каких-либо процессов уравнивания колонок должна специально оговариваться в методике. Так, например, при определении жирорастворимых витаминов, в ряде случаев, для получения воспроизводимых пиков СО необходимо предварительно кондиционировать хроматографическую колонку, сделав от 10 до 30 вводов стандартного образца определяемых соединений. В противном случае требования к воспроизводимости площадей пиков определяемых соединений не будут выполняться. Другой пример. При использовании ион-парных реагентов время кондиционирования хроматографической колонки (до достижения стабильности времен удерживания и площадей пиков) может достигать нескольких суток.

Описание способа разметки и интегрирования пиков. В методике отсутствует описание способа разметки и интегрирования пиков, при этом представлены данные (типичные хроматограммы, результаты валидации методики), свидетельствующие, что разделения пиков до базовой линии не происходит, т.е. возможно проведение разметки пиков и интегрирования разными способами.

В описываемом случае полученные площади и высоты пиков, а также результаты, будут зависеть от выбранного способа разметки и интегрирования. Для разметки пиков примесей, не полностью отделяющихся от основного пика, как правило, используется тангенциальный способ разметки (например, подобный способ предложен ЕР в качестве способа, используемого по умолчанию), а при разметке двух не полностью разделенных пиков примерно одинаковой интенсивности используют нормаль, проведенную из точки минимума между пиками к основанию базовой линии. При использовании иного, нежели тангенциальный, метода разметки пиков рекомендуется включить в нормативную документацию типичные хроматограммы с примером разметки пиков.

Примером необходимости указания способа разметки и интегрирования пиков является определение примесей высокомолекулярных белковых соединений.

На хроматограммах испытуемых растворов таких соединений однозначно разметить единичную примесь и оценить необходимость ее включения в расчет крайне затруднительно, поскольку на хроматограмме присутствует большое число плохо разделенных пиков, часть которых имеет форму, отличную от гауссоиды. Это может привести к различной интерпретации получаемых результатов. Общепринятой практикой разметки таких пиков является объединение отдельных групп пиков общим основанием.

Фактор отклика. Рекомендуем предусматривать учет фактора отклика определяемой примеси при оценке ее содержания, в случаях, когда его значение известно (например, установлены в ходе разработки методики, приведены в статьях зарубежных фармакопей), и оно выходит за пределы диапазона 0,8–1,2.

В этом случае фактическое содержание примесей будет отличаться от рассчитанного значения, что может приводить к ложноположительным или ложноотрицательным результатам.

Способ оценки результатов испытания не соответствует принципу определения содержания. Способ оценки результатов испытания, описанный в каком-либо подразделе, и изложение методики испытания в целом должны соответствовать принципу определения содержания, приведённому в расчётной формуле. Например, если в методике определения посторонних примесей описывается приготовление стандартного образца, предусмотрено его использование, а также имеется прямое указание на оценку содержания примесей методом внешнего стандарта, но при этом расчётная формула приведена для метода внутренней нормализации, информацию разных разделов необходимо привести в соответствие.

Приведённый выше пример можно квалифицировать как техническую ошибку, не мешающую проведению определения и корректной оценке содержания определяемых объектов. Однако в случае несоответствия метода расчёта методу детектирования достоверно оценить содержание объекта не представляется возможным. Например, при определении примесей с использованием детектора по светорассеянию, не позволяющим получить линейную зависимость площади пика от концентрации, использовать метод внутренней нормализации для расчёта содержания примесей не корректно.

Взаимосвязь ПКО и нормируемого уровня примесей. В ряде методик предел количественного определения (установленный в ходе валидационных мероприятий) бывает выше нормируемого уровня предельно допустимого содержания примеси. В таких случаях зачастую нормируемый уровень предельно допустимого содержания находится в интервале между установ-

ленным при валидации значением предела обнаружения и предела количественного определения. При этом пики примесей будут обнаруживаться на хроматограмме, однако, поскольку их интенсивность будет ниже предела количественного определения, невозможно дать оценку количественного содержания примесей с приемлемой точностью, и таким образом невозможно объективно оценить качество ЛС. В случае, когда установленное при валидации методики значение ПКО совпадает с нормируемым уровнем предельно допустимого содержания примеси, возможна только полуколичественная оценка примесей, содержание которых будет устанавливаться либо только на их максимально допустимом уровне, либо как «не соответствует требованиям» с формулировкой результата «менее» или «более» установленного значения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в статье примеры наглядно иллюстрируют влияние полноты и корректности предоставляемой в методике информации на возможность ее воспроизведения. Следует отметить, что хотя внесение рассмотренной выше дополнительной информации и включение корректных требований к пригодности системы в описании методики на настоящий момент формально не регламентируется, выполнение указанных в статье пожеланий и требований при создании и изложении хроматографических методик испытания ЛС служит обеспечению воспроизводимости методики, а также гарантирует получение точных результатов.

Надеемся, что данная статья поможет разъяснить рекомендации комиссии экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России к Заявителям по информационному наполнению методики ВЭЖХ, упростить процесс проведения экспертизы качества лекарственных средств и снизить количество замечаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р ИСО-МЭК 17025-2006 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий (п. 5.4.).
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Ч. 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2007.
3. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1. М.: Медицина; 1987.
4. Золотов ЮА, Дорохова ЕН, Фадеева ВИ. Основы аналитической химии. Книга 1. М.: Высшая школа; 1996.
5. Приказ Минздрава России от 01.11.2001 № 388 «О государственных стандартах качества лекарственных средств» (вместе с «ОСТ 91500.05.001-00. Отраслевой стандарт. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»). Российская газета 2001; 233: 6.
6. Рудаков ОБ, Востров ИА, Федоров СВ, Филиппов АА, Селеменев ВФ, Приданцев АА. Спутник хроматографа. Методы жидкостной хроматографии. Воронеж: Водолей; 2004.
7. Chaithanya Sudha. Pharmaceutical Analysis. Delhi: Pearson Education India; 2012.
8. Bliesner D. Validating Chromatographic Methods: A Practical Guide. Hoboken: Wiley-Interscience; 2006.
9. Adamovics JA. Chromatographic Analysis of Pharmaceuticals. 2nd edition. New York: CRC Press, Marcel Dekker Inc.; 1997.
10. European Pharmacopoeia 8.1: 2.2.46. Chromatographic Separation Techniques, 2.2.29. Liquid Chromatography.

REFERENCES

1. State Standard 17025-2006 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (5.4) (in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of Russian Federation. 12th ed. V. 1. Moscow: Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2007 (in Russian).
3. The State Pharmacopoeia of USSR. 11th ed. V. 1. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian).
4. Zolotov YuA, Dorokhova EN, Fadeeva VI. Basics of analytical chemistry. Book 1. Moscow: Vysshaya shkola; 1996 (in Russian).
5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 01.11.2001 № 388 «On state quality standards of drugs». Rossiyskaya gazeta 2001; 233: 6 (in Russian).
6. Rudakov OB, Vostrov IA, Fedorov SV, Filippov AA, Selemenov VF, Pridantsev AA. Companion of chromatographer. Methods of liquid chromatography. Voronezh: Vodoley; 2004 (in Russian).
7. Chaithanya Sudha. Pharmaceutical Analysis. Delhi: Pearson Education India; 2012.
8. Bliesner D. Validating Chromatographic Methods: A Practical Guide. Hoboken: Wiley-Interscience; 2006.
9. Adamovics JA. Chromatographic Analysis of Pharmaceuticals. 2nd edition. New York: CRC Press, Marcel Dekker Inc.; 1997.
10. European Pharmacopoeia 8.1: 2.2.46. Chromatographic Separation Techniques, 2.2.29. Liquid Chromatography.

11. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 36: (621) Chromatography, (1225) Validation of Compendia Procedures, (1224) Transfer of Analytical Procedures, (1086) Impurities of Drug Substances and Drug Products.
12. PA/PH/OMCL (07) Qualification Of Equipment Annex 1 Qualification of HPLC Equipment, 2005.
13. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Q2(R1) Validation of analytical procedures: Text and methodology, 1994.
14. Guidance for Industry; Analytical Procedures and Methods Validation; Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation; U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2000.
15. Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.
16. Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 2. М.: Гриф и К; 2013.
17. Ковалева ЕЛ. Стандартизация фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «таблетки». М.: Гриф и К; 2012.
11. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 36: (621) Chromatography, (1225) Validation of Compendia Procedures, (1224) Transfer of Analytical Procedures, (1086) Impurities of Drug Substances and Drug Products.
12. PA/PH/OMCL (07) Qualification Of Equipment Annex 1 Qualification of HPLC Equipment, 2005.
13. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Q2(R1) Validation of analytical procedures: Text and methodology, 1994.
14. Guidance for Industry; Analytical Procedures and Methods Validation; Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation; U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2000.
15. Mironov AN, ed. Guideline for expertise of drugs. V. 1. Moscow: Grif & K; 2013 (in Russian).
16. Mironov AN, ed. Guideline for expertise of drugs. V. 2. Moscow: Grif & K; 2013 (in Russian).
17. Kovaleva EL. Standardization of pharmaceutical substances and preparations in the dosage form «tablets». Moscow: Grif & K; 2012 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Сакаева Ирина Вячеславовна. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Лутцева Анна Ивановна. Начальник Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Ваганова Ольга Александровна. Начальник лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств. Канд. фарм. наук.

Бендрисhev Александр Александрович. Главный эксперт лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук.

Швец Сергей Витальевич. Главный эксперт лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Бендрисhev Александр Александрович, Bendryshev@expmed.ru.

Статья поступила 14.02.2014 г.

Принята к печати 18.03.2014 г.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2014 ГОДА



Оформить подписку на журнал «ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»

можно в любом почтовом отделении России.

Индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» «Газеты. Журналы»
на второе полугодие 2014 года – **25122**

Стоимость подписки на второе полугодие 2014 года

- два номера журнала – **400 руб.**
- один номер журнала – **200 руб.**

Использование метода ЯМР-спектроскопии для подтверждения подлинности, идентификации и количественного определения посторонних примесей субстанции салициловой кислоты

С.В. Моисеев, В.И. Крылов, Т.В. Мастеркова, В.А. Яшкир, Н.Д. Бунятян

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: На примере субстанции салициловой кислоты показана возможность применения метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса для комплексного, экспрессного и надежного решения химико-аналитических задач экспертизы фармацевтических субстанций. В качестве объекта исследования использовалась субстанция-порошок «салициловая кислота». Испытания по показателю «Посторонние примеси» методом ВЭЖХ проводили в соответствии с нормативным документом на данную субстанцию на высокоэффективном жидкостном хроматографе с диодно-матричным детектором Agilent 1200. Количественное содержание примесей в испытуемом образце фармацевтической субстанции определяли методом внутренней нормализации, как весовую долю компонента в смеси установленных компонентов. Показана сходимость результатов количественного определения примесей, определенных методом ЯМР с данными, полученными хроматографическими методами. В рамках метода ЯМР задачи подтверждения подлинности, идентификации и количественного определения примесей решаются параллельно, на основе использования одной пробы лекарственной субстанции, без приготовления серии калибровочных растворов стандартных образцов примесей. Показана возможность применения метода ЯМР спектроскопии в качестве альтернативного метода подтверждения подлинности фармацевтических субстанций и дополнительного метода при идентификации и количественном определении примесей, в том числе остаточных органических растворителей.

Ключевые слова: салициловая кислота; структурная интерпретация спектров ЯМР ^1H и ^{13}C ; примеси.

NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY FOR DRUG IDENTIFICATION, CHARACTERIZATION AND QUANTIFICATION OF IMPURITIES IN SUBSTANCE OF SALICYLIC ACID SUBSTANCE

S.V. Moiseev, V.I. Krylov, T.V. Masterkova, V.A. Yashkir, N.D. Bunyatyan

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article shows a possibility of using nuclear magnetic resonance spectroscopy for complex, express and reliable chemical and analytical tasks solving for the purpose of expert evaluation of pharmaceutical substances. The substance of «salicylic acid», was used as an object of research. The «Impurities» test was performed by HPLC in accordance with the regulatory document for the mentioned substance using HPLC Diode Array Detector Agilent 1200. The quantification analysis of impurities in the test sample of the pharmaceutical substance was performed using internal normalization method, as the weight fraction of a component in a mixture of the specified components. The results obtained when performing the quantification of impurities, detected by NMR meet the results of those obtained by chromatographic techniques. NMR method allows to perform identification, characterization and quantification of impurities in parallel, based on one sample of drug substance, without preparing a range of calibration sample solutions of standard impurities. The results show the applicability of NMR spectroscopy as an alternative identification method for pharmaceutical substances and additional method for identification and quantification of impurities, including residual organic solvents.

Key words: salicylic acid; structural interpretation of NMR spectra ^1H и ^{13}C ; impurities.

При проведении фармацевтической экспертизы фармацевтических субстанций одной из основных задач является подтверждение ее подлинности, определение количественного содержания активного компонента, а также идентификация и количественное определение посторонних примесей, в том числе остаточных органических растворителей. С этой целью, как правило, используются традиционные физико-химические методы анализа (ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойная хроматография, ИК-спектроскопия и УФ-спектрофотометрия) [1], характерной особенностью которых, является необходимость использования стандартных образцов (СО). В рамках данных методов задачи идентификации и количественного определения компонентов фармацевтической суб-

станции решаются последовательно с использованием различных методик и СО, что требует определенных временных и материальных затрат. Альтернативным методом, позволяющим быстро, комплексно и без использования СО подтверждать качество фармацевтической субстанции, является метод спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Многообразие структурной и аналитической информации, содержащейся в спектрах ЯМР, позволяет использовать метод ЯМР-спектроскопии для проведения качественного и количественного анализа фармацевтических субстанций без использования СО. При этом задача идентификации соединения решается напрямую путем определения состава, строения и пространственной структуры соединения, фикси-

руется наличие определенных структурных фрагментов и последовательность их соединения друг с другом в молекуле. Применение ЯМР-спектроскопии в количественном анализе основано на прямой пропорциональности молярной концентрации магнитно-активных ядер интегральной интенсивности соответствующего сигнала поглощения в спектре. При количественном определении любого компонента фармацевтических субстанций (как основного, так и примесного) достаточно сопоставления приведенной интегральной интенсивности сигнала данного компонента к сумме приведенных интегральных интенсивностей сигналов всех компонентов фармацевтических субстанций* [2, 3]. В рамках метода ЯМР задачи подтверждения подлинности, идентификации и количественного определения примесей (включая остаточные органические растворители), решаются параллельно, на основе использования одной пробы образца фармацевтических субстанций, без приготовления серии калибровочных растворов СО примесей и остаточных растворителей. Ранее [4] была показана возможность использования метода ЯМР-спектроскопии для подтверждения подлинности, идентификации и количественного определения посторонних примесей в субстанции рутин.

Цель данной работы — показать возможность применения метода ЯМР-спектроскопии при проведении фармацевтической экспертизы качества фармацевтической субстанции «салициловая кислота» по показателям «Подлинность» и «Посторонние примеси».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования мы использовали субстанцию-порошок «салициловая кислота».

Съемку спектров проводили на ЯМР-спектрометре *Agilent DD2 NMR System 600* при температуре 27°C по стандартным методикам *1D* и *2D* экспериментов [5]. Использовали раствор субстанции салициловой кислоты в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-*d*6) с концентрацией 32,4 мг/мл. Калибровку шкалы химических сдвигов (δ) осуществляли по отношению к сигналу ДМСО ($\delta=2,50$ (^1H) и $39,52$ (^{13}C) м.д.). Структурную интерпретацию спектров ^{13}C и ^1H проводили с учетом значений химических сдвигов сигналов, их мультиплетности и данных гомоядерных и гетероядерных *2D* экспериментов (^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC).

Испытания по показателю «Посторонние примеси» методом ВЭЖХ проводили в соответствии с нормативным документом на данную субстанцию на высокоэффективном жидкостном хроматографе с диодно-матричным детектором *Agilent 1200*.

Условия хроматографирования: колонка — *YMC-Pack ODS-AM*, 150×4,6 мм, 5 мкм; температура колонки — 30°C; подвижная фаза — метанол, вода, уксусная

кислота ледяная в соотношении 40:60:1; скорость потока — 1 мл/мин; объем пробы — 10 мкл; детектор — 270 нм. Растворитель — смесь метанола, воды и уксусной кислоты ледяной в соотношении 70:30:4.

Количественное содержание примесей определяли с применением стандартных образцов. Использовали стандартный раствор с содержанием фенола 0,001988 мг/мл, 4-гидроксibenзойной кислоты 0,009964 мг/мл и 4-гидроксиизофталевой кислоты 0,005012 мг/мл. Концентрации трех испытуемых растворов субстанции салициловой кислоты составили 10,0028 мг/мл, 10,0122 мг/мл и 10,0054 мг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении экспертизы качества субстанции-порошка «салициловая кислота» руководствовались проектом Фармакопейной статьи предприятия (ФСП). В рамках данного нормативного документа подлинность салициловой кислоты подтверждают методом ИК-спектроскопии и качественной реакцией на салицилат-ион. Фиксирование наличия и количественное определение примесей проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В целом, процедура подтверждения подлинности, идентификации и количественного определения примесей с помощью методов, рекомендованных проектом ФСП, достаточно трудоемка и продолжительна по времени. Все количественные определения проводятся на основе точных навесок препарата и СО, а также точных объемов растворителей, в связи с чем, неизбежны погрешности измерения, связанные с пробоподготовкой.

Пробоподготовка в рамках метода ЯМР очень проста и заключается в растворении препарата (точная навеска не требуется) в подходящем дейтерированном растворителе (как правило, используется не более 0,5 мл растворителя). Приготовленный раствор используют для решения всех указанных выше задач фармацевтической экспертизы фармацевтических субстанций. Средняя продолжительность ^1H ЯМР эксперимента составляет несколько секунд, ^{13}C , ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC — 30 минут. Следует отметить, что проведение двумерных гомоядерных и гетероядерных экспериментов необходимо только при отсутствии какой-либо информации о структурной интерпретации данных одномерных спектров (^1H и ^{13}C). Точность интегрирования сигнала, при проведении количественных измерений, зависит только от соотношения сигнал : шум (S/N):

$$u(I)\% = 0.25 + \frac{100}{s/n},$$

где $u(I)$ — стандартная неопределенность интегрирования.

Для того, чтобы неопределенность интегрирования не превышала 1%, величина S/N не должна быть ниже 150 [6–8].

* Приведенная интегральная интенсивность сигнала — это интегральная интенсивность, деленная на число эквивалентных ядер в молекуле, дающих этот сигнал.

Подлинность основного компонента салициловой кислоты подтверждается наличием в спектрах ЯМР набора сигналов, характерных для структурных фрагментов данной молекулы. В таблице 1 приведены значения δ и мультиплетность сигналов ядер ^1H и ^{13}C молекулы салициловой кислоты (рис. 1). Спектры ^1H и ^{13}C образца исследуемой фармацевтической субстанции представлены на рис. 2 и 3 соответственно.

Спектроскопия ЯМР ^{13}C малоэффективна при идентификации и количественном определении микропримесей. Это связано с низкой чувствительностью метода ^{13}C -ЯМР, поэтому задачи количественного определения примесей решают с помощью метода ^1H -ЯМР, который в 100 раз чувствительнее метода ^{13}C -ЯМР. Наличие в спектрах ^1H дополнительных сигналов, не относящихся к молекуле салициловой кислоты, свидетельствует о присутствии в субстанции примесей. В образце субстанции салициловой кислоты серии 01082013 были обнаружены сигналы следующих примесных соединений:

- 4-гидроксibenзойной кислоты (примесь А): 6,82 м.д. (д, $J=8,8$);
- 4-гидроксиизофталевой кислоты (примесь В): 8,39 м.д. (д, $J=2,0$), 8,03 (дд, $J=8,5$; 2,0);
- фенол (примесь С): 7,15 м.д. (т, $J=7,8$);
- неидентифицированная примесь, содержащая ароматический фрагмент: 8,00 м.д. (дд, $J=7,8$; 1,6).

Сигналы примесей в спектре ^1H образца субстанции салициловой кислоты представлены на рис. 4 и 5 соответственно.

Количественное содержание примесей в испытуемом образце фармацевтической субстанции определяли методом внутренней

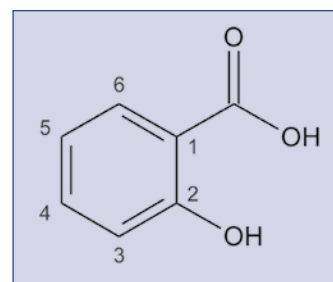


Рис. 1. Структура молекулы салициловой кислоты

нормализации, как весовую долю компонента в смеси установленных компонентов. Это так называемое относительное содержание, рассчитываемое по формуле $X_i = M_i S_i' / \sum M_j S_j'$ ($j=1 \div n$), где S_i' – среднее приведенное значение интегральной интенсивности сигнала анализируемого компонента; M_i – его молекулярная масса; n – число компонентов испытуемого образца. Следует подчеркнуть, что формула расчета относительного содержания не содержит величин масс навесок образца и объема растворителя, то есть ошибки пробоподготовки при количественном определении относительного содержания определенного компонента в смеси компонентов методом ЯМР исключены. В таблице 2 представлены результаты количественного определения примесей в образце субстанции салициловой кислоты.

Таблица 1

СООТНЕСЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ ДАННЫХ ^1H И ^{13}C СТРУКТУРЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

№ атома	Химический сдвиг		№ атома	Химический сдвиг	
	^1H	^{13}C		^1H	^{13}C
1		112,90	5	6,92 д.д.д. ($J=7,9$; 7,9; 0,8)	119,17
2		161,13	6	7,79 д.д. ($J=7,9$; 1,6)	130,26
3	6,94 д.д. ($J=8,5$; 0,8)	117,08	1-COOH		171,92
4	7,50 д.д.д. ($J=8,5$; 7,9; 1,6)	135,64			

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ, КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ОБРАЗЦЕ СУБСТАНЦИИ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ СЕРИИ 01082013

Показатели качества	Требования Проекта ФСП	Данные сертификата анализа серии 01082013	Результаты анализа анализа серии 01082013 метод ЯМР-спектроскопии	Результаты анализа анализа серии 01082013 метод ВЭЖХ
Подлинность	ИК-спектроскопия, качественная реакция Качественная реакция на салицилат-ион	подтверждена подтверждена	Подтверждена методом ЯМР-спектроскопии	
Посторонние примеси	метод ВЭЖХ не более 0,1%			
- примесь А (4-гидроксibenзойная кислота)	не более 0,05%	0,03 %	не более 0,04 %	0,03%
- примесь В (4-гидроксиизофталевая кислота)	не более 0,02%	0,014 % 0,003 %	не более 0,01 % не более 0,006 %	0,01% 0,003%
- примесь С (фенол)				
- любая неидентифицированная примесь	не более 0,05% не более 0,2%	0,0007 % 0,051 %	не более 0,007 мол. % не более 0,056 %	0,0005% 0,044%
- сумма примесей				

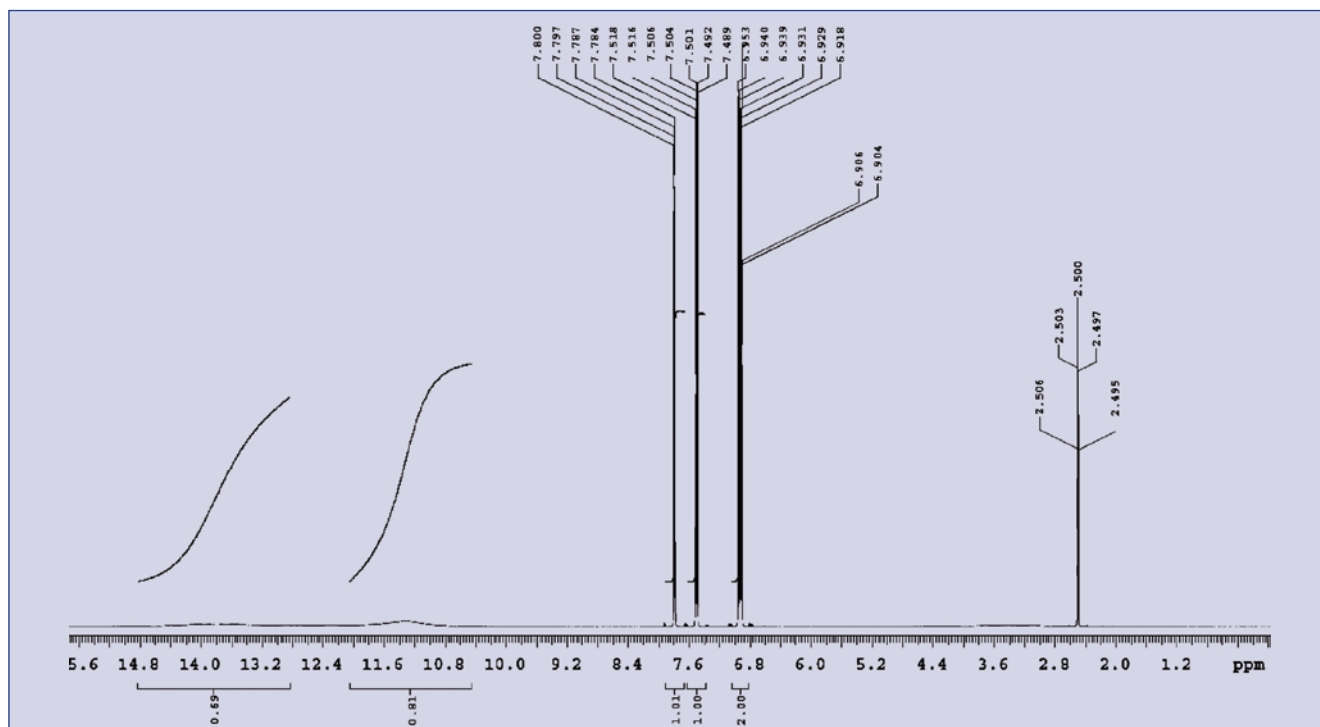


Рис. 2. Спектр ^1H образца препарата «Салициловая кислота», субстанция-порошок

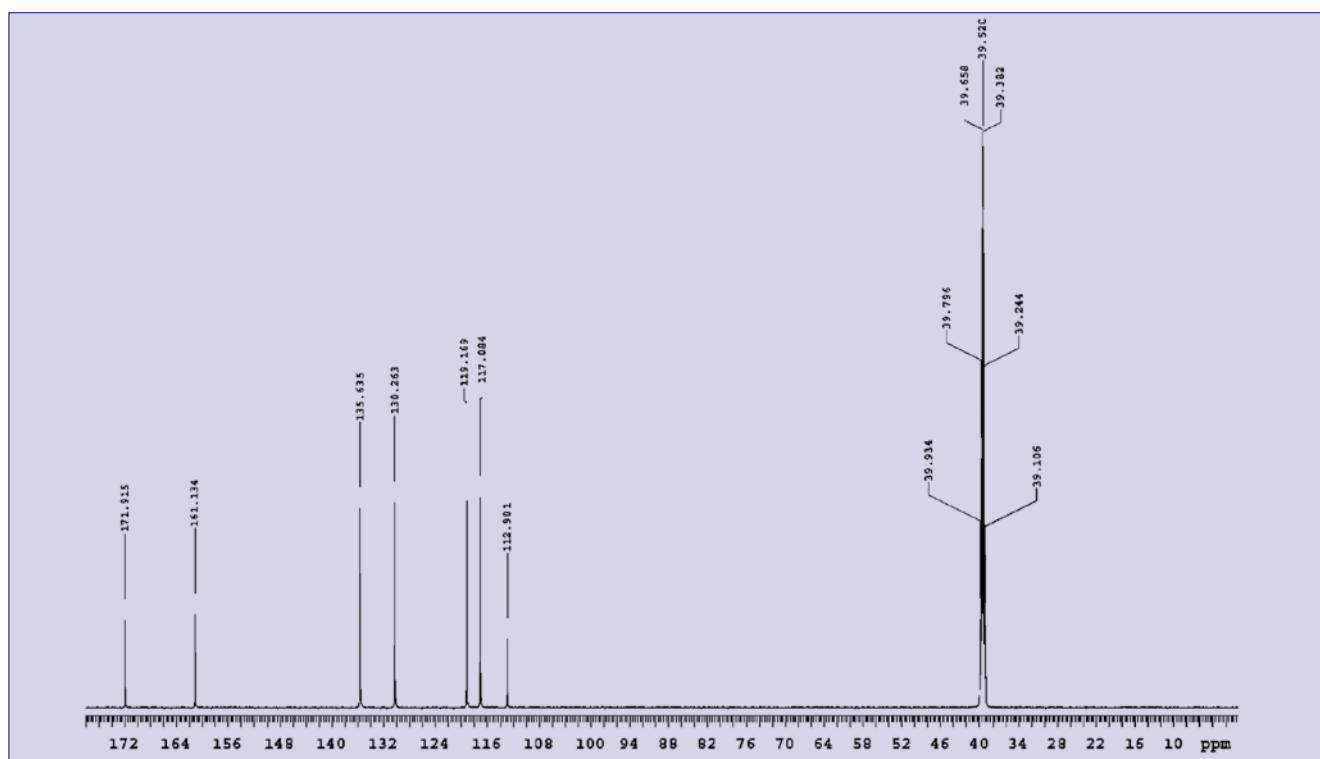


Рис. 3. Спектр ^{13}C образца препарата «Салициловая кислота», субстанция-порошок

лоты серии 01082013 методами ЯМР и ВЭЖХ, а также данные сертификата анализа на фармацевтическую субстанцию производителя. Из таблицы 2 видно, что количественное содержание примесей, определенное методом ЯМР сопоставимо с данными, полученными с использованием метода ВЭЖХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектроскопия ЯМР имеет на сегодняшний день наиболее богатый и успешный опыт установления как химической структуры индивидуальных органических соединений, так и деталей их электронного и пространственного строения. Процедура регистра-

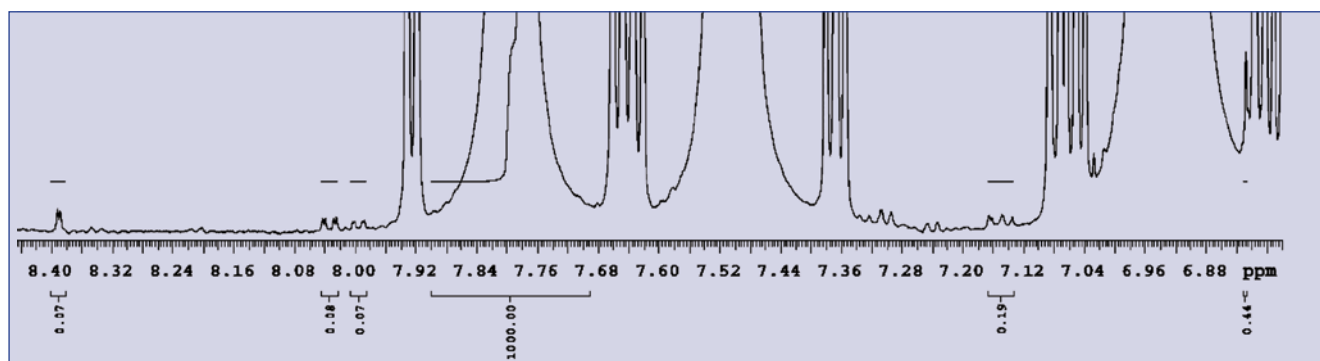


Рис. 4. Фрагмент спектра ^1H образца препарата «Салициловая кислота», субстанция-порошок, содержащий сигналы посторонних примесей

ции спектров ЯМР, сбора и обработки информации легко может быть осуществлена в автоматическом режиме. Выполнение количественных измерений на основе данных ЯМР не требует при регистрации спектров использования эталонов и внутренних стандартов, так как основано на стехиометрических отношениях. Все перечисленное делает метод ЯМР универсальным средством для комплексного решения химико-аналитических задач при проведении

фармацевтической экспертизы. На примере салициловой кислоты показана возможность применения метода ЯМР спектроскопии в качестве альтернативного метода подтверждения подлинности фармацевтических субстанций и дополнительного метода при идентификации и количественном определении примесей, в том числе остаточных органических растворителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Ч. 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2007.
2. Гюнтер Х Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир; 1984.
3. Калабин ГА, Каницкая ЛВ, Кушнарев ДФ. Количественная спектроскопия ЯМР природного органического сырья и продуктов его переработки. М.: Химия; 2000.
4. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Возможности применения метода диффузно-упорядоченной спектроскопии ЯМР для количественной оценки средней молекулярной массы пулланов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 4: 8–11.
5. Дероум Э. Современные методы ЯМР для химических исследований. М.: Мир; 1992.
6. Malz F, Jancke H. Validation of quantitative NMR. J Pharm Biomed Anal 2005; 38: 813–822.
7. Malz F. Quantitative NMR-Spektroskopie als Referenzverfahren in der analytischen Chemie. PhD [dissertation]. Berlin: Humboldt Universität; 2003.
8. Crouch R, Russell D. Easy, precise and accurate quantitative NMR. Application note. Santa Clara: Agilent Technologies Inc. USA; 2011.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
 Моисеев Сергей Викторович. Эксперт 1-й категории лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии, канд. хим. наук.
 Крылов Владимир Игоревич. Ведущий инженер лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии.
 Мастеркова Татьяна Вячеславовна. Ведущий инженер лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии.
 Яшкир Вадим Анатольевич. Начальник лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии, канд. хим. наук.
 Бунятян Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Моисеев Сергей Викторович; MoiseevSV@expmed.ru

Статья поступила 10.02.2014 г.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of Russian Federation. 12th ed. V. 1. Moscow: Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2007 (in Russian).
2. Gunther H. NMR Spectroscopy. Moscow: Mir; 1984 (in Russian).
3. Kalabin GA, Kanitskaya LV, Kushnarev DF. Quantitative NMR Spectroscopy of natural organic materials and products of its conversion. Moscow: Himiya; 2000 (in Russian).
4. Kuzmina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. The possibility of using diffusion-ordered NMR spectroscopy for quantitative analysis of pullulan average molecular weight. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2013; 4: 8–11 (in Russian).
5. Derome A. Modern NMR Techniques for Chemistry Research. Moscow: Mir; 1992 (in Russian).
6. Malz F, Jancke H. Validation of quantitative NMR. J Pharm Biomed Anal 2005; 38: 813–822.
7. Malz F. Quantitative NMR-Spektroskopie als Referenzverfahren in der analytischen Chemie. PhD [dissertation]. Berlin: Humboldt Universität; 2003.
8. Crouch R, Russell D. Easy, precise and accurate quantitative NMR. Application note. Santa Clara: Agilent Technologies Inc. USA; 2011.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
 Moiseev SV. 1st category expert of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy. Candidate of Chemical Sciences.
 Krylov VI. Leading engineer of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy.
 Masterkova TV. Leading engineer of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy.
 Yashkir VA. Head of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy. Candidate of Chemical Sciences.
 Bunyatyan ND. Deputy Director General for the scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Принята к печати 18.03.2014 г.

Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований

В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, Е.М. Рычихина, В.К. Лепяхин,
Б.К. Романов, А.В. Комратов, Е.Ю. Колесникова, К.А. Кошечкин, А.В. Козлов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Для оценки потенциальных рисков и прогнозирования возможных нежелательных последствий применения лекарственных средств необходимы достоверные и оперативные сведения о нежелательных реакциях в ходе проведения клинических исследований. Проведен анализ методов оценки отношения пользы и риска, а также методов оценки степени достоверности причинно-следственной связи нежелательного явления и применения разрабатываемого лекарственного средства в ходе проведения клинического исследования. С целью повышения достоверности и снижения влияния субъективного фактора при проведении анализа и обобщения сообщений о случаях нежелательных явлений и отчетов о безопасности представлен разработанный авторами «Алгоритм оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований», позволяющий быстро обучить специалиста для работы с соответствующей информационной системой и снизить трудозатраты. Представлены рекомендации по увеличению количества сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты из российских клинических центров

Ключевые слова: медицинский продукт; лекарственное средство; безопасность лекарственных средств; клиническое исследование.

IMPROVING THE SYSTEM OF EVALUATING DRUG SAFETY INFORMATION IN CLINICAL TRIALS

V.A. Merkulov, N.D. Bunyatyan, I.V. Sakaeva, E.M. Rychikhina, V.K. Lepakhin,
B.K. Romanov, A.V. Komratov, E.Y. Kolesnikova, K.A. Koshechkin, A.V. Kozlovich
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal
Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: In order to assess the potential risks and predict possible adverse drug reactions the reliable and topical information on adverse drug reactions when performing clinical trials is needed. The analysis of risk-benefit assessment methods as well as the methods of evaluating the reliability of causal relationships between an adverse reaction and drug administration when performing a clinical trial has been studied. The authors have developed «Information assessment algorithm concerning drug safety when performing clinical trials» in order to increase the reliability and reduce the influence of judgmental factor when performing the analysis and consolidating the reports on the adverse reactions and safety reports. This algorithm allows to quickly train a professional to work with an appropriate information system and reduce the labor costs. The article gives the recommendations for increasing the amount of adverse drug reactions reports from Russian clinical centers.

Key words: medicinal product; drug; drug safety; clinical trial.

Необходимость оценки безопасности лекарственных средств (ЛС) в ходе проведения клинических исследований (КИ) обусловлена возможностью возникновения нежелательных реакций (НР) в ходе их применения и высокой значимостью социальных и медицинских проблем, связанных с применением ЛС.

Для правильной оценки потенциальных рисков, связанных с применением разрабатываемого ЛС в ходе проведения КИ важно оперативно и доказательно установить виды и количество НР на ЛС. В этом аспекте особое место отводится добросовестному отношению к своим обязанностям врачей-исследователей клинических центров, спонсоров КИ, договорных исследовательских организаций, а также организационно-правовому и научно-методическому обеспечению экспертной работы.

Результаты анализа литературных источников свидетельствуют о высокой значимости медицин-

ских и иных проблем, связанных с применением ЛС. Большая часть этих проблем должна быть выявлена на предрегистрационных этапах обращения ЛС. При этом субъекты КИ не должны подвергаться неоправданному риску.

Следовательно, для адекватной оценки потенциальных рисков и прогнозирования возможных нежелательных последствий применения ЛС, необходимы достоверные и оперативные сведения о нежелательных реакциях в ходе проведения КИ.

Эти сведения получают врачи-исследователи клинических центров, которые в КИ с «двойным ослеплением» не знают о том, какое именно ЛС могло быть связано с развитием НР, не имеют информации о подобных случаях из других центров. К сожалению, они зачастую неправильно интерпретируют полученную информацию и не всегда сообщают о ней спонсору КИ и в регуляторные органы.

Вследствие этого, а также в силу внутренних причин спонсоры КИ после «разослепления» также неверно интерпретируют полученную от врачей-исследователей информацию и не всегда представляют ее в регуляторные органы в надлежащем виде. Это касается прежде всего информации из российских клинических центров [1] и приводит к получению представителями регуляторных органов информации низкого качества и в недостаточном количестве. Поэтому они не имеют возможности подготовить научно обоснованные административные решения, а проведение анализа и обобщения такой информации сопряжено со сложностями объективной оценки представленной документации КИ.

Следовательно, в настоящее время отсутствует возможность надлежащего проведения формализованного анализа документов и объективной оценки его результатов.

Таким образом, актуальность совершенствования существующей системы оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ, обусловлена:

- высокой значимостью проблем, связанных с применением ЛС;
- необходимостью получения полных, достоверных и оперативных сведений о НР в ходе проведения КИ;
- отсутствием возможности проведения формализованного анализа документов и объективной оценки его результатов.

Целью работы является анализ существующей системы оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ и ее совершенствование с использованием формализованных подходов и современных технологий.

Для выполнения поставленной цели были решены следующие **задачи**:

- оценить существующие методы оценки безопасности разрабатываемых ЛС;
- разработать и исследовать алгоритм оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ;
- выявить проблемы предоставления в регуляторные органы информации о безопасности ЛС при проведении КИ, разработать и оценить результативность корректирующих действий.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Материалами для выполнения научного анализа информации о безопасности разрабатываемых ЛС являлись документы, поступившие в 2012–2013 гг. в Министерство здравоохранения Российской Федерации, и направленные для анализа и обобщения в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Учреждение).

К этим документам относятся письма от заявителей с отчетами о безопасности разрабатываемых ЛС (*DSUR*), или с сообщениями о случаях серьезных нежелательных явлений (СНЯ), подозреваемых серьезных реакциях и непредвиденных подозреваемых серьезных нежелательных реакциях (*SUSAR*), представляемых заявителями в регуляторные органы Рос-

сийской Федерации (РФ) в формате *CIOMS*-форм, или документами об изменении статуса КИ [1–3].

Анализ этой информации проводился методами оценки степени достоверности причинно-следственной связи и оценки отношения пользы и риска [1, 4–6].

В ходе исследования по разработке «Алгоритма оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований» использовали методы сравнительного анализа результатов исследований, хронометрической оценки успешности освоения навыков и выполнения формализованных задач.

При разработке и реализации мер по увеличению количества сообщений из российских клинических центров применяли андрагогические методы.

Оценку достоверности полученных результатов осуществляли методами статистической обработки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» нежелательным явлением (НЯ, *adverse event*, *AE*) является «любое выявленное у субъекта КИ после применения ЛС неблагоприятное с медицинской точки зрения медицинское событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением» [5].

НЯ может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением ЛС вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.

Термином «нежелательная реакция» (НР, *adverse drug reaction*, *ADR*) для предрегистрационных КИ I–III фазы является любое НЯ, связанное с применением любой дозы исследуемого продукта, а в пострегистрационных КИ ЛС — любая негативная реакция, связанная с применением ЛС в обычных дозах [5].

Термин «связанная» означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между исследуемым продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена.

Регистрация НЯ и НР должна осуществляться с момента включения испытуемого в исследование после приема первой дозы исследуемого препарата и до завершения его участия в КИ. При развитии любых НЯ врач-исследователь должен установить, является ли данное НЯ серьезным или непредвиденным, имеется ли связь НЯ с применением ЛС (при этом НЯ переводится в статус НР), после чего он обязан заполнить соответствующие разделы индивидуальной регистрационной карты субъекта КИ, оценить целесообразность продолжения участия испытуемого в КИ (исключить субъекта или продолжить исследуемую терапию) [2, 3, 5].

Серьезным НЯ (СНЯ, *serious adverse drug event, SAE*) считается «любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозировки ЛС привело к смерти, представляет собой угрозу для жизни, требует госпитализации или ее продления, привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности, представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения» [2, 3, 5].

Непредвиденная НР (ННР, *unexpected adverse drug reaction*) – НР, сущность или тяжесть которой не согласуется с известной информацией о продукте (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного исследуемого продукта или с инструкцией по медицинскому применению) [2, 3, 5].

При регистрации и описании НЯ и НР должна использоваться терминология системы *MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities* (версия 15).

В случае выявления НЯ в ходе проведения КИ ЛС врач-исследователь обязан предоставить соответствующую информацию спонсору и в локальный этический комитет

В случае СНЯ или *SUSAR* спонсор обязан оформить документы для предоставления в регуляторные органы для проведения анализа, обобщения и, в случае необходимости, подготовки и принятия административных решений.

При проведении анализа информации, представленной в документах по безопасности ЛС при проведении КИ, врачом-исследователем, спонсором и экспертом регуляторного органа должны быть использованы методы оценки степени достоверности причинно-следственной связи между применением ЛС и развитием НЯ, методы оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС для медицинского применения при проведении КИ, и методы формирования, усиления, подтверждения или опровержения сигнала о безопасности ЛС [1, 5, 6, 8, 9].

Анализ методов оценки безопасности. Методы оценки степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) между применением ЛС и развитием НЯ должны давать однозначные ответы на три основных вопроса: могло ли ЛС вызвать данное НЯ; вызвало ли ЛС это НЯ и может ли это НЯ возникать у других людей?

Для получения ответов на эти вопросы необходимо проводить анализ каждого сообщения о случае НЯ при применении разрабатываемого ЛС.

При заполнении *CIOMS*-форм экспресс-извещений о случаях *SUSAR* при проведении КИ заявители применяют единую классификацию СД ПСС «ЛС-НЯ», для оценки которой они используют метод оценки, наиболее часто используемый на практике (таблица 1).

Ранее нами было показано, что первые три степени достоверности («связано», «вероятно связано» и «возможно связано») следует объединить и использовать термин «высокая степень достоверности причинно-следственной связи» (ВСД ПСС) «ЛС-НЯ» [5]. Это позволяет дать утвердительный ответ на вопрос о наличии причинно-следственной связи НЯ с применением ЛС.

Данный метод исследования позволяет сократить время на освоение метода исследования и на его применение (таблица 2).

Полученные данные указывают на то, что на III этапе разработки «Алгоритма оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ» можно в 2 раза сократить время подготовки специалиста и длительность проведения им оценки СД ПСС «НЯ – ЛС», по сравнению с предыдущими этапами организации работы.

Альтернативным методом оценки СД ПСС между применением ЛС и развитием НР является «шкала Наранжо», которая нашла широкое применение в практике фармаконадзора зарегистрированных ЛС, и

Таблица 1

ОЦЕНКА СД ПСС «ЛС-НЯ» МЕТОДОМ «CIOMS-ФОРМА»

СД ПСС	Критерии оценки СД ПСС
Связано	Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей возникают в период применения ЛС, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или влиянием других факторов. Проявления НЯ регрессируют после отмены ЛС и возникают вновь при повторном применении ЛС или вакцины (ревакцинация)
Вероятно связано	Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом ЛС, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или влиянием других факторов. Проявления НЯ регрессируют после отмены ЛС. ЛС не применялось повторно или не известна реакция на повторное применение ЛС
Возможно связано	Клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом ЛС, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или влиянием других факторов (например, приемом других препаратов или иных веществ). Информация о реакции на отмену ЛС отсутствует
Неизвестно	Проявления, отнесенные к НЯ, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются
Не связано	Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или влиянием других факторов

Таблица 2

ХРОНОМЕТРАЖ ТРУДОЗАТРАТ (С УЧЕТОМ ПОВТОРОВ И ВВОДА ДАННЫХ) НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ РАЗРАБОТКИ АЛГОРИТМА АНАЛИЗА МАТЕРИАЛОВ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ЛС

Операционная процедура	Средние затраты времени, мин.		
	I этап	II этап	III этап
Обучение работе методом «шкала Наранжо»	90±12,8	-	-
Обучение работе методом «CIOMS-форма»	-	45±5,6*	45±5,6*
Оценка СД ПСС методом «шкала Наранжо»	47±3,2	-	-
Оценка СД ПСС методом «CIOMS-форма»	-	34±4,8*	22±1,6***
Оценка отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС на основании полученного сообщения о случае СНЯ	435±30	270±37,6**	165±36,8**
Оценка отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС на основании полученного отчета о безопасности	706±50,4	436±27,6**	270±38,8**

Примечания: * – различия между методами достоверны; ** – различия между этапами достоверны

Таблица 3

ОЦЕНКА СД ПСС «ЛС-НЯ» МЕТОДОМ «ШКАЛА НАРАНЖО»

Вопросы для оценки степени достоверности	Ответы на вопросы и их «вес»		
	Да	Нет	Неизвестно
1. Были ли ранее достоверные сообщения об этом НЯ?	+1	0	0
2. НЯ возникла после введения подозреваемого ЛС?	+2	-1	0
3. Улучшилось ли состояние испытуемого после прекращения приема ЛС или после введения специфического антитода?	+1	0	0
4. Возобновилось ли НЯ после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5. Есть ли еще причины, которые могли бы вызвать НЯ?	-1	+2	0
6. Было ли ЛС обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7. Было ли НЯ более тяжелым после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8. Отмечал ли испытуемый аналогичную реакцию на то же или подобное ЛС при прежних его приемах?	+1	0	0
9. Было ли НЯ подтверждено объективно?	+1	0	0
10. Отмечалось ли повторение НЯ после назначения плацебо?	-1	+1	0

применяется некоторыми заявителями при проведении КИ [1, 6].

Использование «шкалы Наранжо» предусматривает необходимость ответов «Да», «Нет» или «Неизвестно» на 10 вопросов. Каждый из ответов на вопросы имеет определенный «вес» (от минус 1 до плюс 2), суммируемый при подведении итога (таблица 3).

Количественная оценка степени достоверности причинно-следственной связи «ЛС-НЯ», определенная по «шкале Наранжо» в результате ответов на 10 вопросов может быть интерпретирована при КИ следующим образом: «связано» (9 и более баллов), «вероятно связано» (5–8 баллов), «возможно связано» (1–4 балла), «неизвестно» (0 баллов) или «не связано» (менее 0 баллов).

Подобная классификация СД ПСС «ЛС-НЯ» использована и в методе *Karch F.E., Lasagna L.* [1, 6].

Анализ результатов применения «шкалы Наранжо» для оценки документов по безопасности ЛС при проведении КИ позволяет сделать заключение о том, что использование этого метода является более трудоемким и сложным по сравнению с предыдущим, используемым при заполнении *CIOMS*-форм экспресс-

извещений, и не исключает субъективного характера экспертной оценки. Было показано, что только в 35% случаев наблюдали полное совпадение результатов у двух экспертов, проводивших оценку 106 одинаковых сообщений, что свидетельствует о достаточно низкой воспроизводимости результатов применения данного метода и высоким влиянием субъективного фактора на получаемые результаты.

Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать заключение о целесообразности применения заявителями и специалистами регуляторных органов метода оценки степени достоверности причинно-следственной связи между применением ЛС и развитием НЯ при КИ, используемого при заполнении *CIOMS*-форм экспресс-извещений о случаях *SUSAR* при проведении КИ (таблица 2). Это позволит: унифицировать используемую заявителями и специалистами регуляторных органов терминологию, вырабатывать достоверные рекомендации по ограничению или запрету применения ЛС, повысить качество экспертной работы и облегчить обмен информацией между экспертами различных стран и организаций.

Кроме рассмотренных методов оценки информации о безопасности ЛС, в практике фармаконадзора используют группу методов оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС.

Заявители и специалисты регуляторных органов могут применять качественные, полуколичественные и количественные методы [1, 5, 6]. При проведении анализа этих методов было установлено, что все они, за исключением качественного метода, практически не нашли применения при анализе документов по безопасности ЛС в ходе КИ, так как требуют адаптации с выработкой индивидуальных критериев оценки для решения каждой конкретной задачи и не могут быть использованы в условиях дефицита информации и ее низкого качества.

Поскольку каждый случай СНЯ или *SUSAR* при проведении КИ является уникальным, качественный метод анализа таких случаев приобретает особое значение. Количество таких случаев для конкретного ЛС всегда крайне мало и поэтому обычно нет возможности для количественной обработки информации в отношении отдельно взятого ЛС.

Это обстоятельство, а также сложность практического применения этих методов привели к тому, что в рассмотренных нами документах по безопасности ЛС при проведении КИ было установлено использование заявителями только одного метода — качественного, и представление заявителями только тех сведений, которые могут быть использованы исключительно для качественного метода анализа.

По информации, полученной от международного центра фармаконадзора, описанная ситуация в настоящее время является типичной для всех государств-членов Таможенного союза и многих других стран.

Качественный метод анализа заключается в оценке качества документов, анализе и обобщении их содержания. Этот метод основан на субъективном понимании ситуации заявителем или специалистом регуляторных органов, на оценке содержания представленных заявителем документов, а также на логическом обосновании выводов заявителем и специалистом регуляторных органов.

Качественный метод позволяет преобразовать первоначальную форму информации, содержащейся в документах по безопасности ЛС при проведении КИ в ту форму информации, которая необходима для выработки решения о возможности дальнейшего применения разрабатываемого ЛС.

Каждый конкретный случай применения качественного метода анализа документов по безопасности ЛС при проведении КИ представляет собой индивидуальный творческий процесс, который зависит от следующих факторов: содержания документов; условий, целей и задач проводимого исследования; квалификации и опыта исследователя.

В связи с этим, особенностью качественного метода анализа является возможность субъективных смещений информации, обусловленная влиянием

установок и предпочтений заявителя или специалиста регуляторных органов, сложившихся до начала проведения анализа. Влияние такого рода информации может не осознаваться специалистом регуляторных органов, а строгих критериев для его обнаружения и оценки не существует. Это может повлечь за собой ошибки в заключениях и привести к принятию неверного решения об обращении ЛС на фармацевтическом рынке.

В соответствии с рекомендациями по надлежащей практике фармаконадзора [5], для преодоления такого субъективизма целесообразно использовать методы формализованного анализа документов в компьютерных информационных системах, применять повторные исследования для анализа одних и тех же документов различными исполнителями и обязательно проверять результаты их работы.

Проведенный анализ методов оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ позволяет сделать заключение о том, что оценка СД ПСС «ЛС-НЯ» методом «*CIOMS*-форма» и качественный метод оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС в настоящее время должны использоваться как для анализа сообщений о СНЯ, так и для анализа отчетов о безопасности разрабатываемых ЛС.

Алгоритм оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ разрабатывался в Учреждении поэтапно: с 1 июля по 5 декабря 2012 г. (первый опыт работы); с 5 декабря 2012 г. по 12 апреля 2013 г. (разработка новой базы данных), и с 10 января 2014 г. по 17 января 2014 г. (при модернизации новой базы данных).

На первом этапе работы в августе 2012 года была разработана электронная база данных СНЯ на ЛС при КИ («СНЯ–ЦЭБЛС»). Также была разработано Руководство пользователя и инструкция для сотрудников Учреждения по работе с этой базой данных. При этом, анализ информации проводили с использованием «шкалы Наранжо». Для оценки отношения «польза-риск» использовали качественный метод.

Недостатками на данном этапе исследования были отсутствие в составе базы данных отсканированных образов документов по безопасности ЛС, сложность применения «шкалы Наранжо» применительно к КИ и связанная с этим высокая трудоемкость работы специалиста. Тем не менее, этот алгоритм применялся нами для анализа документации по безопасности ЛС, представляемой заявителями в период с 1 июля 2012 г. по 12 апреля 2013 г.

Второй этап разработки алгоритма оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ проходил в период с 5 декабря 2012 г. по 12 апреля 2013 г. С учетом неудовлетворительных результатов использования «шкалы Наранжо» на втором этапе разработки алгоритма мы использовали метод оценки СД ПСС между применением ЛС и развитием НЯ, используемый при заполнении *CIOMS*-форм экспресс-из-

вещений и качественный метод оценки отношения «польза-риск» (таблица 2).

Третий этап разработки алгоритма оценки информации начался 17 января 2014 г. в ходе исполнения государственного задания по оценке и обобщению материалов по безопасности ЛС, представляемых организациями, проводящими КИ в РФ, при работе с модернизированной «Информационной системой хранения и анализа данных о безопасности лекарственных средств для медицинского применения, полученных в рамках клинических исследований» (ИС «КИ БЛС»), интегрированной в Интранет-портал Учреждения (<http://intranet.regmed.ru>). ИС «КИ БЛС» позволяет в полном объеме использовать методы анализа документов по безопасности ЛС при проведении КИ.

Нами проведена хронометрическая оценка успешности освоения навыков и выполнения формализованных задач. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 2 свидетельствуют о достоверном снижении в два раза времени подготовки специалиста и времени его работы по исполнению заданий при использовании разработанного алгоритма по сравнению с предыдущими вариантами организации работы.

Таким образом, разработанный «Алгоритм оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ» позволяет быстро обучить специалиста для работы с ИС «КИ БЛС» и снизить трудозатраты. Он может быть использован не только в системе «КИ БЛС», но и в любой другой системе анализа документов по безопасности ЛС при проведении КИ, например, в системе «МКИЛС» в Росздравнадзоре, в фармацевтических компаниях, а также в новых системах, которые могут быть созданы для работы с такими документами.

Кроме того, целесообразны разработка и внедрение подобного алгоритма работы для оценки информации о безопасности разрабатываемых ЛС в новых программных продуктах, таких как приложение к Реестру выданных разрешений на проведение КИ ЛС в РФ, и единая база данных сообщений о случаях СНЯ при применении разрабатываемых и зарегистрированных ЛС для государств-членов Таможенного Союза.

В связи с этим, нами для Минздрава России были подготовлены предложения по разработке программного комплекса с использованием разработанного

алгоритма и информации о новых законодательных инициативах в странах Европейского союза [7].

Разработка мер по увеличению количества сообщений из клинических центров. При рассмотрении и обобщении полученных документов с использованием разработанного нами Учреждение выявляет недостаточное количество числа сообщений о случаях СНЯ и SUSAR из российских клинических центров на фоне резкого увеличения общего количества случаев летальных исходов и СНЯ с угрозой для жизни.

Одной из разработанных мер по увеличению количества сообщений из клинических центров стало информирование заявителей о надлежащей подготовке отчетной документации на образовательных семинарах, проводимых в Учреждении. После ознакомления заявителей с данной проблемой отмечено увеличение количества сообщений о случаях СНЯ из российских клинических центров в 2013 году более чем в 50 раз, по сравнению с 2012 годом.

Кроме этого, результаты проведенного анализа и обобщения включаются в отчеты о случаях СНЯ с высокой СД ПСС «ЛП – СНЯ» по критериям серьезности «смерть» и «угроза для жизни», вносятся в базу данных и могут быть представлены по запросу Минздрава России.

ВЫВОДЫ

1. Проведены исследования по совершенствованию системы оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ с применением современных технологий.

2. Разработанный «Алгоритм оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ» позволяет в 2 раза сократить время подготовки специалиста и длительность проведения им оценки СД ПСС «НЯ–ЛС», по сравнению с предыдущими вариантами организации работы;

3. Качественный метод оценки ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС позволяет провести анализ сообщения о случае СНЯ за 165 минут, и анализ отчета о безопасности разрабатываемого ЛС за 270 минут;

4. Обучение заявителей на семинарах, проводимых в Учреждении, позволило в 2013 г. увеличить количество сообщений о случаях СНЯ из российских клинических центров в 50 раз по сравнению с 2012 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Рычихина ЕМ, Кошечкин КА. Анализ и обобщение документов по безопасности лекарственных средств при проведении международных клинических исследований в Российской Федерации. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 2: 21–23.
2. Приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 «Об утверждении Правил GCP» (зарегистрировано в Минюсте РФ 20 июня 2003 г. № 4808) (цит. по правовой системе «Гарант», дата обращения: 30.01.2014 г.).
3. ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика (цит. по правовой системе «Гарант», дата обращения: 30.01.2014 г.).
4. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Holme Hansen E. Global

REFERENCES

1. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepahin VK, Romanov BK, Rychikhina EM, Koshechkin KA. The analysis and generalization of documents on the safety of medicines in the international clinical studies in the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; 2: 21–23 (in Russian).
2. Order of Ministry of Health of the Russian Federation № 266 19.06.2003 «On Approval of Rules of GCP» (registered in the Ministry of Justice 20 June 2003 № 4808) (op. by the legal system «Garant»: 30.01.2014) (in Russian).
3. State Standard P52379-2005 Good Clinical Practice, 25.09.2005 (op. by the legal system «Garant»: 30.01.2014) (in Russian).
4. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Holme Hansen E. Global

- patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. *Drug Saf* 2012; 35: 1171–82.
- Good pharmacovigilance practice. Available from: /www.ema.europa.eu (дата обращения: 30.01.2014).
 - Лепяхин ВК, Романов БК, Никитина ТН, Снегирева ИИ. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2012; 2: 19–21.
 - Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в Европейском Союзе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; 3: 45–49.
 - Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Озеретковский НА, Романов БК, Миронов АН. Особенности методов выявления нежелательных реакций на вакцинацию. *Врач-аспирант* 2013; 6 (61): 96–105.
 - Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Озеретковский НА, Романов БК, Миронов АН. Экспертная оценка нежелательных реакций на вакцины при их применении в широкой медицинской практике. *Врач-аспирант* 2013; 5–3(60): 419–424.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Меркулов Вадим Анатольевич. Первый заместитель генерального директора, д-р мед. наук.

Бунятян Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук.

Сакаева Ирина Вячеславовна. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Рычихина Екатерина Михайловна. Начальник контрольно-организационного управления, канд. биол. наук.

Лепяхин Владимир Константинович. Главный научный сотрудник Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

Комратов Алексей Владимирович. Начальник Отдела научно-методического обеспечения экспертизы медицинских иммунобиологических препаратов и лекарственных средств канд. мед. наук.

Колесникова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Кошечкин Константин Александрович. Начальник Управления информатизации, канд. биол. наук.

Козлов Алексей Викторович. Заместитель начальника отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Романов Борис Константинович; Romanov@expmed.ru

patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. *Drug Saf* 2012; 35: 1171–82.

- Good pharmacovigilance practice. Available from: www.ema.europa.eu (30.01.2014).
- Lepahin VK, Romanov BK, Nikitina TN, Snegireva II. Expert evaluation of risk–benefit analysis of drugs. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; 2: 19–21 (in Russian).
- Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepahin VK, Romanov BK, Efremova TA. New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; 3: 45–49 (in Russian).
- Zatolochina KE, Snegireva II, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Features of the methods to identify any adverse reactions to vaccination. *Vrach-aspirant* 2013; 6(61): 96–105 (in Russian).
- Zatolochina KE, Snegireva II, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. An expert evaluation of adverse reactions to vaccines in their application in general medical practice. *Vrach-aspirant* 2013; 5–3(60): 419–424 (in Russian).

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Merkulov VA. First Deputy Director General. Doctor of Medical Sciences.

Bunyatyana ND. Deputy Director General for the scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Sakaeva IV. Deputy Director General for the expertise of drugs. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Rychikhina EM. Head of control and organizational office. Candidate of Biological Sciences.

Lepakhin VK. Principal researcher of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Romanov BK. Director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Komratov AV. Head of Department of scientific and methodological support of expertise of medical immunobiological preparations and medicines. Candidate of Medical Sciences.

Kolesnikova EYu. Senior researcher of Center of Expertise of Drug Safety.

Koshechkin KA. Head of Office of informatization. Candidate of Biological Sciences.

Kozlovich AV. Deputy chief of Department of system analysis and information systems support.

Статья поступила 03.02.2014 г.

Принята к печати 28.03.2014 г.

Определение содержания клозапина и норклозапина в плазме крови методом tandemной масс-спектрометрии

Л.М. Красных¹, А.И. Платова², Н.В. Баймеева², Г.Ф. Василенко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр психического здоровья» РАМН, 115522, Москва, Россия

Резюме: Клозапин является трициклическим производным дибензодиазепина, применяется для лечения при острых и хронических формах шизофрении и некоторых других расстройств психики. Цель работы — оптимизации метода количественного определения клозапина в биологических жидкостях для фармакинетических исследований. В результате проведенных авторами исследований разработана быстрая и легко воспроизводимая методика определения клозапина в плазме крови с применением ВЭЖХ в сочетании с двойным масс-спектрометрическим детектором (Agilent 6410-2K Triple Quad LC-MS(QQQ)). Детектирование целевого соединения проводили в положительном режиме ионизации молекулы электро-спреем, в качестве протонирующего агента использовали муравьиную кислоту (MRM переход клозапина 327,2 → 270.0 m/z). Хроматографическое разделение проводили на колонке Zorbax SB-C18, 30×2,1 мм, 3.5 мкм (Agilent), в качестве внутреннего стандарта применяли карбамазепин. В этих условиях время удерживания клозапина составило 1,08±0,11 мин, карбамазепина — 4,23±0,13 мин. Для извлечения клозапина из биопроб использовали жидкостную экстракцию диэтиловым эфиром с предварительным подщелачиванием 1,55 М NaOH. Процент экстракции из образцов плазмы крови достигал 91,1±4.5%. Предел обнаружения разработанной методики составлял 1 нг/мл. Чувствительность разработанного метода позволяет использовать его для терапевтического мониторинга содержания препарата и обнаружения следовых микроколичеств в биологических жидкостях человека.

Ключевые слова: ВЭЖХ-МС (LC-MS); tandemная хроматомасс-спектрометрия; клозапин; плазма крови.

MEASUREMENT OF CLOZAPINE AND NORCLOZAPINE IN BLOOD PLASMA BY TANDEM MASS SPECTROMETRY

L.M. Krasnykh¹, A.Yu. Platova², N.V. Baymееva², G.F. Vasilenko¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Mental Health»
of the Russian Academy of Medical Sciences, 115522, Moscow, Russia

Abstract: Clozapine is a tricyclic dibenzodiazepine derivative, used for treating acute and chronic forms of schizophrenia and other mental disorders. The purpose of the present study is to optimize the assay of clozapine in biological fluids for pharmacokinetic studies. The research resulted in designing a quick and easily reproducible method of measuring clozapine in blood plasma using HPLC in combination with dual mass spectrometric detector (Agilent 6410-2K Triple Quad LC-MS (QQQ)). The detection of the target compound was carried out in positive electrospray molecule ionization mode with formic acid as a protonating agent (MRM transition of clozapine 327.2 → 270.0 m/z). Chromatographic separation was performed on Zorbax SB-C18 column, 30×2.1 mm, 3.5 μm (Agilent), carbamazepine was used as an internal standard. Under the mentioned conditions, the retention time for clozapine equaled 1.08 ± 0.11 min, and for carbamazepine - 4.23 ± 0.13 min. The extraction of clozapine from the sample was performed by liquid extraction method with diethyl ether and preliminary alkalization with 1.55 M NaOH. The extraction percentage from blood plasma samples reached 91.1 ± 4.5%. The detection limit for the developed method equaled 1 ng/ml. The sensitivity of the described method can be used for therapeutic drug content monitoring as well as for detecting trace quantity in human biological fluids.

Key words: HPLC-MS (LC-MS); tandem gas chromatography mass-spectrometry; clozapine; blood plasma.

Клозапин (МНН: *Clozapine*) является трициклическим производным дибензодиазепина, имеющим элементы сходства в структуре с трициклическими антидепрессантами и частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами: 8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-5H-дибензо-[b, e] [1,4]-дiazепин. Клозапин представляет собой зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок, хорошо растворимый в хлороформе, слабо растворимый в ацетоне, ацетонитриле, этилацетате, этаноле; практически нерастворимый в воде.

По фармакологическому действию клозапин относится к «атипичным» антипсихотическим средствам. Применяется для лечения при острых и хронических формах шизофрении, маниакальных состояниях, психомоторном возбуждении и некоторых других расстройствах психики [1].

Фармакокинетические параметры клозапина имеют большие индивидуальные колебания, которые зависят от возраста, пола и курения табака: у молодых концентрация клозапина в крови выше,

у мужчин — примерно на 30% ниже, чем у женщин, у курильщиков — на 30% ниже, чем у некурящих [2].

Для количественного определения клозапина в биологических субстратах используют высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), а для его обнаружения применяют спектрофотометрический [3] или флуориметрический детекторы [4].

В настоящее время в практике количественного определения содержания лекарственных веществ в биологических субстратах все большее применение находят так называемые «гибридные» методы. По этой причине метод **хроматомасс-спектрометрии** (HPLC-MS или LC-MS) становится преобладающим в фармацевтическом анализе биологических образцов, так как позволяет анализировать нелетучие и термонеустойчивые вещества [5-7].

Целью настоящего исследования являлась разработка высокочувствительной и воспроизводимой методики количественного определения клозапина с использованием тандемной LC-MS в режиме детектирования заданных масс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для пробоподготовки и проведения количественного анализа использовали субстанции: Клозапин, Карбамазепин, внутренний стандарт (субстанция), а также следующие реактивы и органические растворители: диэтиловый эфир (*Merck*, Германия); NaOH, кислота муравьиная, ацетонитрил HPLC (*Sigma*, Германия); метанол, HPLC (*Biosolve*, Нидерланды); вода деионизированная (сопротивление 18 МОм); азот особой чистоты 99,999 % (ООО «НИИ КМ», Россия).

Оборудование: центрифугирование образцов проводили на центрифуге *FP-350 Labsystems Oy* (Финляндия), для равномерного перемешивания проб использовали вибромиксер типа «*Vortex*» фирмы *Labomed* (Германия), для экстракции — горизонтальный встряхиватель *IKA® HS 260 basic* (Германия), для производства азота особой чистоты — генератор *NitroFlow® Lab* фирмы *Parker Filtration* (Нидерланды). Деионизированную воду получали с помощью установки *Simplicity UV System* фирмы *Millipore* (Франция). В исследовании также использовали электронные весы *Ohaus Discovery* (*Ohaus Europe*, Швейцария) и концентратор образцов — *TurboVap® LV* (*Caliper LifeSciences*, США).

Маточные растворы (1 мг/мл) клозапина и внутреннего стандарта (карбамазепина) готовили в смеси метанол/ вода (1:1, по объему). Маточные растворы стабильны при температуре 4 °С в течение 1 месяца. Рабочие растворы для построения калибровочных графиков готовили *ex tempore* путем соответствующего разбавления маточного раствора смесью метанол/ вода.

Для получения плазмы (0,5 мл) пробы крови, собранные в гепаринизированные пробирки, центрифугировали в течение 15 мин при 4000 об/мин, в дальнейшем плазма крови замораживалась и хранилась при –20 °С до начала анализа.

Для извлечения клозапина из плазмы крови использовали жидкостную экстракцию диэтиловым эфиром с предварительным подщелачиванием биоматериала 1,55 М NaOH. К 500 мкл плазмы добавляли внутренний стандарт — карбамазепин (50 мкл раствора с концентрацией 5 мкг/мл) и 50 мкл смеси метанол/вода, подщелачивали 150 мкл 1,55 М NaOH и экстрагировали 2 мл диэтилового эфира в течение 10 мин на горизонтальном встряхивателе. Далее пробирки центрифугировали 5 мин при 5000 об/мин. Полученный супернатант (органический слой) переносили в чистые пробирки и выпаривали в токе азота при 40 °С досуха. Сухой остаток растворяли при встряхивании в 250 мкл смеси метанол/вода и 10 мкл вводили в аналитическую систему. Степень экстракции клозапина из образцов плазмы крови достигала $91,1 \pm 4,5\%$.

Количественное определение клозапина в биоматериале — LC-MS условия. Анализ биопроб проводили на жидкостном хроматографе *Agilent 1200 Series LC* (США), включающем дегазатор, бинарный насос, автоинжектор, термостаты автоинжектора и колонок, спектрофотометрический детектор с переменной длиной волны в диапазоне 190–600 нм и совмещенном с квадрупольным масс-спектрометром *Agilent 6410-2K Triple Quad LC-MS(QQQ)* (США). В качестве источника ионов в масс-спектрометре использовали электрораспылительный модуль, работающий в режиме положительных ионов.

Условия хроматографического анализа: стационарная фаза — колонка «*Zorbax SB-C18*» фирмы *Agilent* (США) с обращенно-фазным сорбентом *C18* (30×2,1 мм; 3,5 мкм); подвижная фаза — элюент А: 0,2% раствор муравьиной кислоты в воде, элюент В: 0,2% раствор муравьиной кислоты в смеси метанол/ацетонитрил, 1:1, по объему; состав подвижной фазы — 80% элюента А: 20% элюента В, по объему; скорость подвижной фазы — 1 мл/мин; изократический режим работы насоса; объем пробы, вводимой в аналитическую систему — 10 мкл; температура термостата колонки — 40 °С, температура термостата автоинжектора — 20 °С. В этих условиях время удерживания клозапина составило $1,08 \pm 0,11$ мин, карбамазепина (внутреннего стандарта) — $4,23 \pm 0,13$ мин. Предел обнаружения целевого вещества в этих условиях составлял 1 нг/мл.

Для сбора и обработки хроматографических данных использовали программный софт *MassHunter B.01.04* (*Agilent*, США). Количественную оценку клозапина в хроматографических фракциях проводили методом внутреннего стандарта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Масс-спектрометрическое детектирование проводилось в режиме положительной ионизации электроспреем при атмосферном давлении (*ESI/API, Positive*). В масс-спектре клозапина, полученном при ионизации вещества в электроспрее в режиме MS с одним квадрупольным анализатором, наблюдался интен-

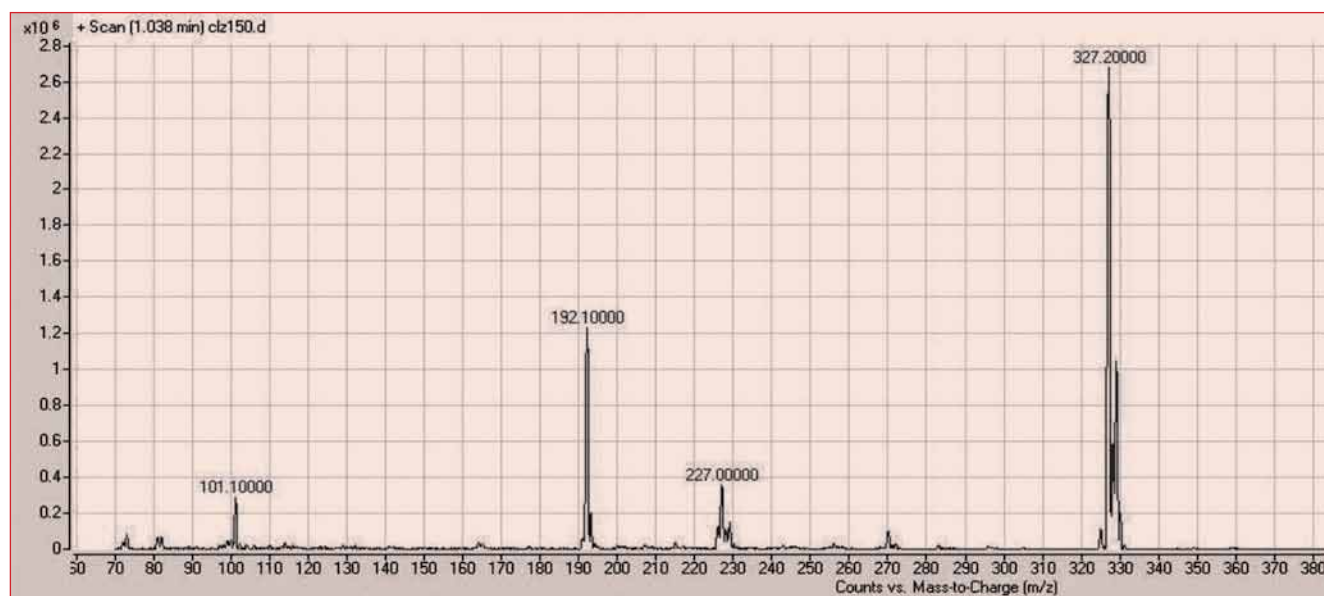


Рис. 1. Масс-спектр клозапина, полученный в режиме MS (Scan)

сивный пик с m/z 327,2 (рис. 1), соответствующий протонированному молекулярному иону $(M+H)^+$ целевого вещества (в масс-спектре карбамазепина в аналогичных условиях — пик с m/z 237,0).

В количественном анализе лекарственных веществ наиболее распространен мониторинг одного выбранного иона (*selected ion monitoring, SIM*), когда первый анализатор (*MS1*) настроен на пропускание ионов с одним фиксированным значением m/z (для клозапина 327.2), второй анализатор (*MS2*) фиксирует количество прошедших ионов либо по одному (*SIM*), либо по нескольким (*MRM*) каналам с заданными значениями m/z фрагментов (m/z выбранного дочернего иона клозапина — 270.0, рис. 2), т.е. в итоге получаем переход 327.2 m/z (Молекулярный ион Клозапина $(M+H)^+$) → 270.0 m/z (Дочерний ион), по которому будет осуществляться детектирование.

Такой режим детекции в русском варианте называется режимом детектирования заданных масс или масс-селективной регистрации (английский эквивалент *Multiple Reaction Monitoring — MRM*). Режим *MRM* обеспечивает высокую эффективность в отсеке фона и, как следствие, значительно снижает предел обнаружения, повышая чувствительность и селективность. Подобным образом проводился поиск *MRM* перехода для внутреннего стандарта — карбамазепина: 237,0 m/z (Молекулярный ион Карбамазепина $(M+H)^+$) → 194,1 m/z (Дочерний ион).

Параметры работы детектора подбирались для достижения максимального выхода *MRM* как целевого соединения, так и внутреннего стандарта (табл. 1).

Хроматограммы холостой пробы и стандартного образца с концентрацией клозапина 2 нг/мл представлены на рис. 3. В стандартных образцах пик клозапина симметричный, отвечает гауссову распре-



Рис. 2. Масс-спектр клозапина, полученный в режиме Product Ion

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ РАБОТЫ MS(QQQ) ДЕТЕКТОРА

Вещество	Клозапин	Карбамазепин (Внутренний стандарт)
Молекулярный ион	327.2 <i>m/z</i>	237.0 <i>m/z</i>
Дочерний ион	270.0 <i>m/z</i>	194.1 <i>m/z</i>
параметры источника ионизации		
Расход газа азота	9 л/мин	
Температура газа	350°C	
Напряжение капилляра	4000 В	
Давление распылителя	25 <i>psi</i>	
параметры фрагментации		
Энергия фрагментации	150 В	50 В
Энергия столкновения	30 эВ	35 эВ

делению, без признаков размывания и раздвоения со временем удерживания 1,08 мин (время удерживания внутреннего стандарта – 4,25 мин) (рис. 3Б).

При регрессионном анализе выявлена линейная зависимость между концентрацией клозапина в интервале 2 ÷ 500 нг/мл и отношением площадей хроматографических пиков клозапина и внутреннего стандарта ($S1/S2=0,004 \times C+0,9$; $r^2=0,9989$), что соответствует стационарным концентрациям, измеряемым при многократном введении препарата. Калибровочный график представлен на рис. 4.

Предел количественного обнаружения клозапина (*Low Limit of Quantitation – LOQ*) составлял 1 нг/мл при соотношении сигнал–шум 5:1.

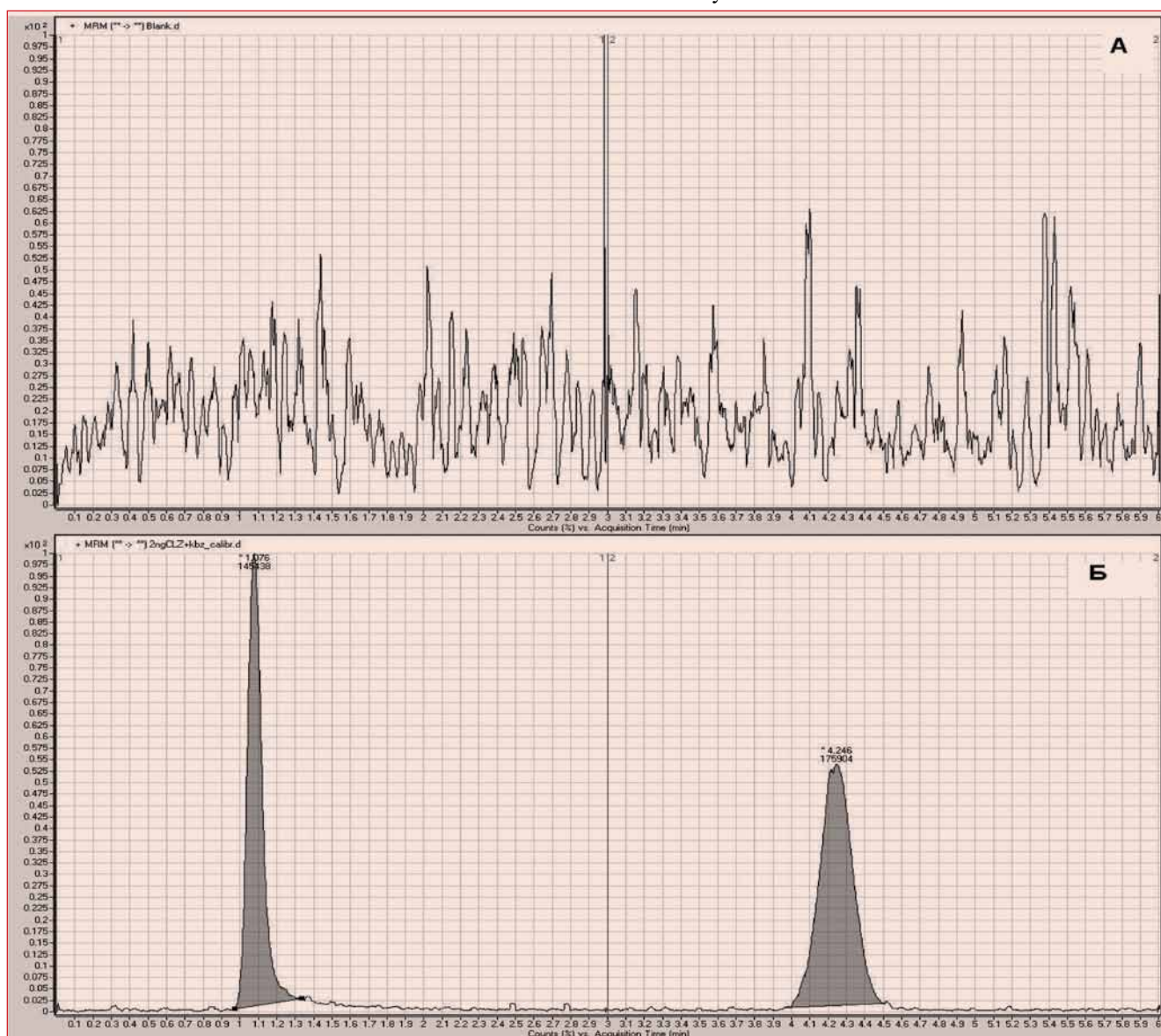


Рис. 3. Хроматограммы холостой пробы (А) и калибровочной пробы (Б) с концентрацией клозапина 2 нг/мл (внутренний стандарт – 500 нг/мл). Время удерживания клозапина – 1,08 мин, карбамазепина – 4,25 мин

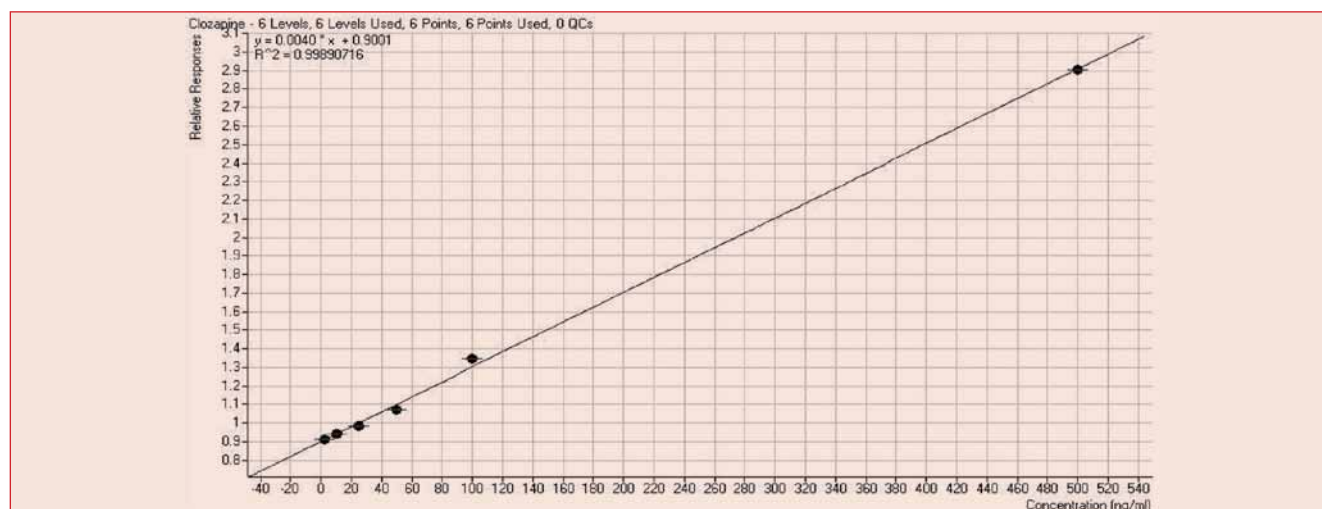


Рис. 4. Калибровочный график клозапина (метод внутреннего стандарта)

Таким образом, чувствительность разработанного метода позволяет использовать его для терапевтического мониторинга содержания препарата и обнару-

жения следовых микроколичеств в биологических жидкостях человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Naheed M, Green B. Focus on clozapine. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(3): 223–29.
2. Waschgler R, Hubmann MR, Conca A et al. Simultaneous quantification of citalopram, clozapine, fluoxetine, norfluoxetine, maprotiline, desmethyl-maprotiline, and trazodone in human serum by HPLC analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40(12): 554–59.
3. Lerena A, Berecz R, Norberto MJ, de la Rubia A. Determination of clozapine and its N-desmethyl metabolite by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatography B*. 2001; 755: 349–54.
4. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP et al. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24(1): 70–78.
5. Мирошниченко ИИ, Федотов ЮА, Горшкова ЕВ, Иващенко АА. Хроматомасс-спектрометрия в фармакокинетических исследованиях. *Качественная клиническая практика* 2008; 3: 29–36.
6. Weinmann W, Muller C, Vogt S, Frei A. LC-MS-MS Analysis of the Neuroleptics Clozapine, Flupentixol, Haloperidol, Penfluridol, Thioridazine, and Zuclopenthixol in Hair Obtained from Obtained from Psychiatric Patients. *J of Analytical Toxicology* 2002; 26: 303–07.
7. Zhao LS, Li Q, Guo CW et al. Mass spectrometry technology and its application in analysis of biological samples. *Acta Pharm Sin* 2012; 47: 158–62.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Красных Людмила Михайловна. Начальник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии. Канд. биол. наук.

Василенко Галина Федоровна. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья» РАМН. Российская Федерация, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34.

Платова Ангелина Игоревна. Младший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики

Баймеева Наталья Викторовна. Младший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Красных Людмила Михайловна, lkrasnykhLM59@mail.ru

Статья поступила 28.03.2014 г.

REFERENCES

1. Naheed M, Green B. Focus on clozapine. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(3): 223–29.
2. Waschgler R, Hubmann MR, Conca A et al. Simultaneous quantification of citalopram, clozapine, fluoxetine, norfluoxetine, maprotiline, desmethyl-maprotiline, and trazodone in human serum by HPLC analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40(12): 554–59.
3. Lerena A, Berecz R, Norberto MJ, de la Rubia A. Determination of clozapine and its N-desmethyl metabolite by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatography B*. 2001; 755: 349–54.
4. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP et al. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24(1): 70–78.
5. Miroshnichenko II, Fedotov YuA, Gorshkova EV, Ivaschenko AA. Chromatography-mass spectrometry in pharmacokinetic studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2008; 3: 29–36 (in Russian).
6. Weinmann W, Muller C, Vogt S, Frei A. LC-MS-MS Analysis of the Neuroleptics Clozapine, Flupentixol, Haloperidol, Penfluridol, Thioridazine, and Zuclopenthixol in Hair Obtained from Obtained from Psychiatric Patients. *J of Analytical Toxicology* 2002; 26: 303–07.
7. Zhao LS, Li Q, Guo CW et al. Mass spectrometry technology and its application in analysis of biological samples. *Acta Pharm Sin* 2012; 47: 158–62.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Krasnykh LM. Head of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Biological Sciences.

Vasilenko GF. Leading researcher of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Biological Sciences.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Mental Health» of the Russian Academy of Medical Sciences, 34 Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russian Federation.

Platova AI. Junior Researcher of Laboratory of pharmacokinetics.

Baymееva NV. Junior Researcher of Laboratory of pharmacokinetics.

Принята к печати 28.03.2014 г.

Направления совершенствования лекарственных препаратов моноклональных антител

О.А. Ваганова, Т.А. Ефремова, А.Н. Миронов, В.А. Меркулов, И.В. Сакаева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Лекарственные препараты моноклональных антител успешно закрепились в клинической практике по всему миру. Первые успехи задали направления для разработки следующих поколений препаратов — показали сильные и слабые стороны препаратов данного класса, а также потенциальные возможности для рационального подхода к дизайну антител. Этому способствовали технологический прогресс в биотехнологической промышленности, улучшение понимания механизмов действия антител, влияние их состава и структуры на клиническую эффективность и стремление к её повышению, а также коммерческий успех препаратов, вызвавший своего рода «соревнование» между фармацевтическими компаниями за более ранний вывод на рынок новых продуктов. В статье кратко освещены основные пути совершенствования лекарственных препаратов моноклональных антител, а именно: разработка методов получения полностью человеческих антител, конъюгация моноклональных антител с низкомолекулярными агентами и радиоактивными изотопами, создание биспецифичных и поликлональных антител, получение fc-гибридных белков, модулирование фармакокинетических свойств и повышение клинической эффективности за счет изменения структуры антитела. В работе сопоставлен правовой статус лекарственных препаратов моноклональных антител в Российской Федерации и Соединенных Штатах Америки.

Ключевые слова: лекарственные препараты; моноклональные антитела; регистрация.

DIRECTIONS FOR IMPROVING THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES

O.A. Vaganova, T.A. Efremova, A.N. Mironov, V.A. Merkulov, I.V. Sakaeva

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: Therapeutic monoclonal antibodies are successfully used in clinical practice worldwide. The first progress gave directions for the development of the next generation of medicines — it showed the strengths and weaknesses of the mentioned drug class, as well as the potential for a rational approach to antibody design. This was facilitated by technological advances in the biotechnological industry, as well as by improving the understanding of antibody mechanisms of action and the influence of their composition and structure on clinical efficacy and the increase of this parameter. The commercial success of the mentioned medicines caused a kind of «competition» between pharmaceutical companies for the earlier launch of new products. The article briefly highlights the basic ways of improving therapeutic monoclonal antibodies, namely developing the methods for manufacturing wholly human antibodies, monoclonal antibody conjugation with low molecular weight agents and radioactive isotopes, developing bispecific and polyclonal antibodies, producing fc fusion proteins, modulating pharmacokinetic properties and increasing clinical efficacy by changing the structure of an antibody. The legal statuses of therapeutic monoclonal antibodies in the Russian Federation and the United States of America were compared.

Key words: medicines; monoclonal antibodies; marketing authorization.

В условиях глобального экономического кризиса все государства мира вынуждены постоянно реформировать свои системы здравоохранения с целью сдерживания непрерывно растущих расходов и изменения подходов по управлению ресурсами для повышения отдачи от их вложения. В практику здравоохранения активно внедряются последние достижения науки и техники, которые способны сохранить и значительно улучшить качество жизни, продлить количество трудоспособных лет жизни граждан. Особая роль в этом отводится инновационным лекарственным препаратам (ЛП) как обладающим потенциально большей клинической эффективностью. В данной статье нами ретроспективно представлены пути совершенствования ЛП моноклональных антител (МкАТ), а также показаны основные направления дальнейшего развития класса.

В последние три десятилетия препараты данного класса произвели революцию на мировом фармацевтическом рынке благодаря таргетному, высоко-

специфичному действию на патофизиологические причины развития широкого круга заболеваний, преимущественно аутоиммунного, воспалительного и онкологического профиля.

Несмотря на то, что первый препарат моноклональных антител вышел на рынок ещё в 1986 году (*Orthoclone OKT-3/Муромонаб-CD3*), потребовалось более десятилетия, чтобы данный класс ЛП получил заслуженное признание и начал широко использоваться в медицинской практике по всему миру. Благодаря консолидации усилий научных коллективов крупнейших исследовательских центров и фармацевтических компаний к настоящему моменту более трех десятков ЛП моноклональных антител получили одобрение регуляторных агентств Европы и Америки. Совершенствование и разработка новых методов получения, очистки и анализа качества получаемых препаратов позволили значительно повысить эффективность, безопасность проводимой терапии и снизить иммуно-

генность, а также сделали процесс производства препаратов более экономически выгодным.

От «мышинных» к «человеческим»

Первые технологии получения моноклональных антител основывались на слиянии клеток селезенки мыши с клетками миеломы мыши для получения immortalized линии клеток, способной неограниченно синтезировать индивидуальные, моноклональные, антитела. Первыми препаратами мышинных антител стали: арцитумаб, импциромаба пентетат, нофетумаб, но они не получили распространения по причине высокой иммуногенности и низкой эффективности.

В начале 90-х с помощью генно-инженерных технологий удалось получить химерные МкАТ, когда переменные участки мышинного антигена соединены с константными участками легкой и тяжелой цепей человеческого иммуноглобулина (рис. 1). Такие антитела обладают гораздо меньшей иммуногенностью, чем полностью мышинные. Первым коммерчески успешным препаратом химерного моноклонального антитела стал ритуксимаб (Ритуксан), в Европе зарегистрированный под торговым названием «Мабтера». Ритуксимаб связывается с антигеном CD-20 на поверхности В-лимфоцитов, инициируя их лизис. К классу химерных антител относится также инфликсимаб (Ремикейд), который связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО α), снижая его активность. Рутуксан/Мабтера и Ремикейд признаны одними из самых успешных фармацевтических продуктов (с продажами за всё время обращения 58 и 52 млн. долларов соответственно) [12].

Тем не менее, и химерные антитела не являются полностью безопасными в отношении иммуногенности. Антиген связывающая активность антител обусловлена тремя «гипервариабельными» участками CDR в переменных участках легкой и тяжелой цепи (рис.1). Поиски путей по уменьшению «мышинной» части в молекуле антитела привели к созданию гуманизированных антител (рис.1), где мышинная часть молекулы сокращена до антигенсвязывающих участков в каждой вариабельной части иммуноглобулина. Препараты гуманизированных антител характеризуются низкой иммуногенностью. К гуманизированным антителам относятся: павилизумаб (Синагис), трастузумаб (Герцептин), омализумаб (Ксолар), бевацизумаб (Авастин) и др. Кроме того стали развиваться методы деиммунизации химерных и гуманизированных антител, к которым, например, относится замена иммуногенных аминокислот на поверхности мышинного вариабельного участка на человеческие неиммуногенные с сохранением прежней аффинности антитела [4, 8].

Следующим шагом к уменьшению иммуногенности препаратов МкАТ стало создание полностью человеческих антител. Первым представителем этого класса моноклональных антител стал адалимумаб (Хумира), который был одобрен FDA в 2002 году. Адалимумаб, как и инфликсимаб, связывается с ФНО α и блокирует его действие, но в целом более эффективен

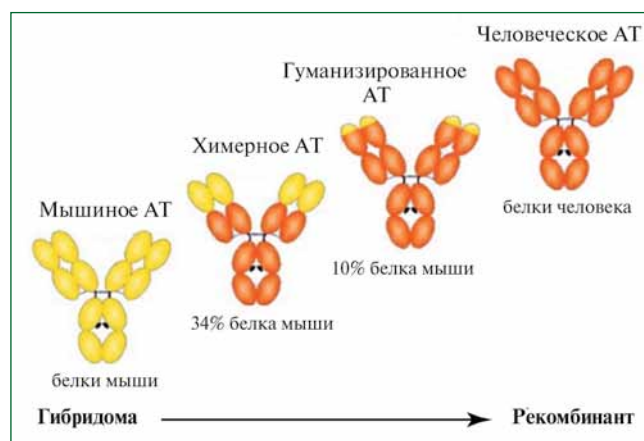


Рис. 1. Схема строения мышинных, химерных, гуманизированных и человеческих антител [6]

в лечении ревматоидного артрита, чем его предшественник. В настоящее время около 200 препаратов моноклональных антител находятся на различных стадиях доклинических и клинических исследований, при этом более 90% из них являются человеческими [3–5, 8].

Поиск терапевтических мишеней

Поиск и валидация новых мишеней — сложный и дорогостоящий процесс. Вот почему антитела второго и третьего поколений действуют на те же биохимические мишени, что и антитела первого поколения. Это повышает вероятность клинической эффективности, а значит возврата вложенных компанией средств на исследование и разработку ЛП, а также облегчает поиск фармакологических моделей для проведения доклинических исследований.

Например, первые препараты-блокбастеры моноклональных антител: ритуксимаб, инфликсимаб, трастузумаб, цетуксимаб воздействуют и на хорошо описанные, то есть с достоверной взаимосвязью между мишенью действия ЛП и развитием заболевания, клинические мишени: антиген CD20 лимфоцитов, фактор некроза опухоли (ФНО α), рецептор 2 человеческого эпидермального фактора роста (HER2), эпидермальный фактор роста (EGFR) соответственно. МкАТ 2-го и 3-го поколений, их «последователи», действуют на эти же мишени, но на другие эпитопы, либо обладают большей аффинностью, при этом они менее иммуногенны (поскольку представляют собой не мышинные или химерные антитела, а гуманизированные или человеческие) и имеют больший период полувыведения за счёт пэгилирования и др.

К МкАТ 2-го и 3-го поколений относятся: анти-CD20 антитела («последователи» ритуксимаба): офализумаб (Арзерра) и обинутузумаб (Газива), представляющие собой человеческие АТ, действующие на другие (по сравнению с ритуксимабом) эпитопы и имеющие иной механизм действия; блокаторы действия ФНО α («последователи» инфликсимаба): адалимумаб (Хумира, человеческое АТ), цертулизумаба пэрог (Симзия, человеческое АТ пэгилированное), голимумаб (Сим-

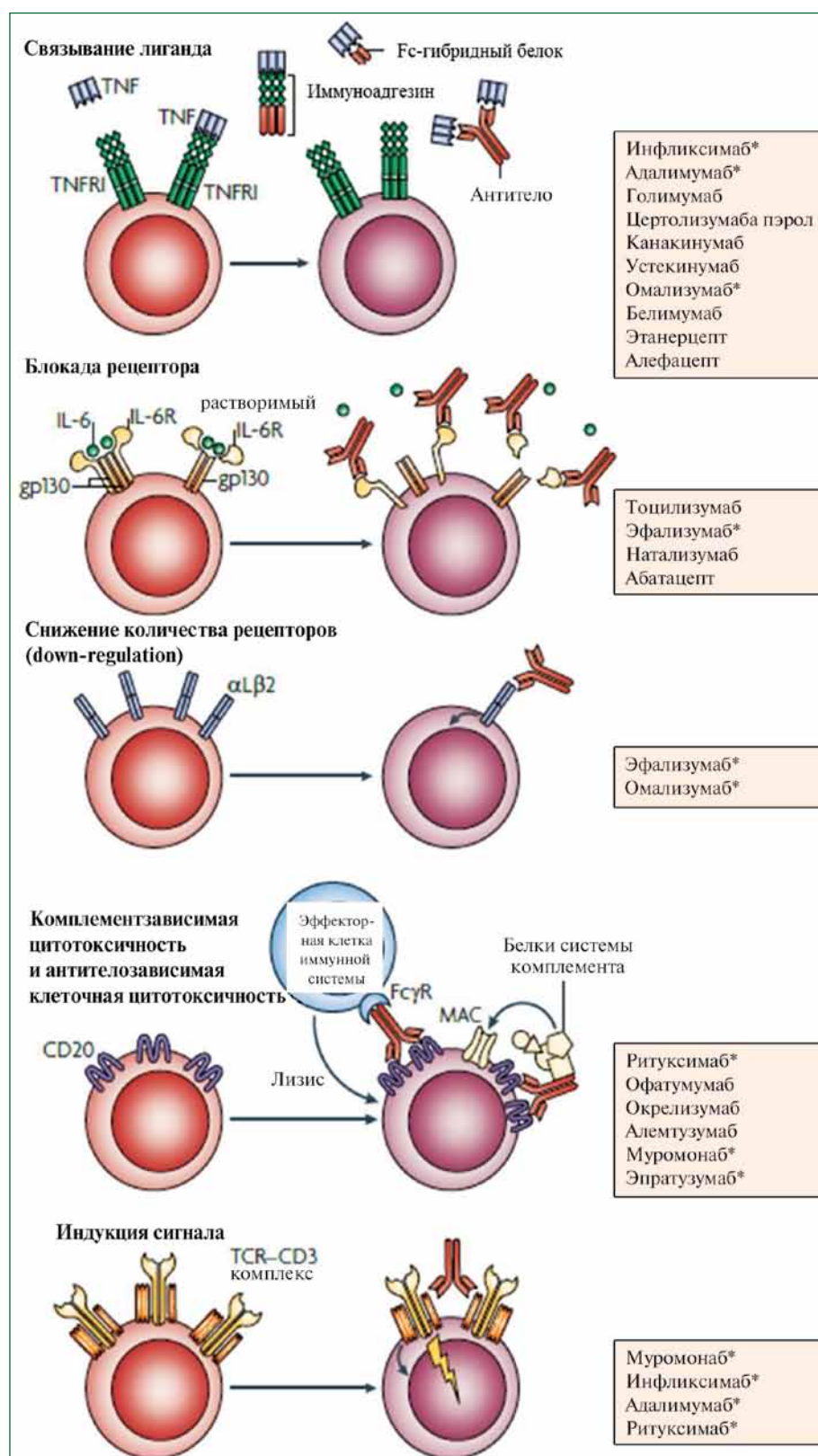


Рис. 2. Механизмы действия лекарственных препаратов моноклональных антител [5]. На рисунке представлены основные механизмы действия ЛП МкАТ. Справа обозначены примеры ЛП, действующие по описанному механизму. Символом «*» обозначены ЛП, имеющие несколько механизмов действия, например, даун-регуляция рецепторов может вызываться как блокадой рецептора, так и связыванием лиганда антителом.

пони, человеческое АТ, более продолжительное действие) и др. Интересным фактом является то, что новые молекулы, в целом, регистрируются с изначально более широким применением, чем их предшественники, тогда как показания применения первых ЛП МкАТ расширялись постепенно.

Поиск новых терапевтических мишеней ведется значительно сложнее. Так, открытие новых мишеней более вероятно в онкологии, чем в иммунологии, где патогенез развития заболеваний достаточно хорошо описан [3]. Разрабатываются антитела и для лечения орфанных заболеваний (например, экулизумаб (Солирис), использующийся для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии).

Основные механизмы терапевтического действия лекарственных препаратов моноклональных антител приведены на рисунке 2.

Конъюгация с низкомолекулярными лекарственными препаратами и радиоактивными изотопами

Конъюгация антитела с цитотоксическими низкомолекулярными ЛП или радиоактивными изотопами обеспечивает направленную доставку прикреплённых агентов и улучшает эффективность проводимой терапии, благодаря таргетному связыванию антитела с опухолевыми клетками.

Например, одобренный FDA в 2013 году трастузумаб эмтанзин (*Kadcyla*) представляет собой конъюгат трастузумаба (Герцептин) и ингибитора полимеризации тубулина (*DM1*), связанных друг с другом посредством тиеоэфирного линкера. Трастузумаб селективно связывается с рецептором человеческого эпидермального фактора роста 2 типа *HER2*, попадает внутрь опухолевой клетки, где происходит высвобождение цитотоксической

части препарата. Преимуществом препарата является селективная доставка *DM1* внутрь опухолевых клеток с гиперэкспрессией *HER2* [3, 11, 13].

Аналогично действует ранее одобренный *FDA* (август 2011) брентуксимаба ведотин (*Adcertis*) — конъюгат химерного антитела, связывающегося с *CD30*, противоопухолевым агентом (мометилэуристин Е). Препарат применяется для лечения ходжской лимфомы, апластической крупноклеточной лимфомы и эмбриональной карциномы. По сходному механизму действует гемтузумаба озамицин (*Mylotarg*), который содержит анти-*CD33* антитела, соединенные с цитотоксическим антибиотиком каликреамицином, однако его регистрация была прекращена как в США так и в Европе, в том числе по причине низкой эффективности [3, 11, 13].

В Российской Федерации зарегистрирован только один препарат подобной конструкции: ибритумаба тиуксетин (Зевалин) — конъюгат анти-*CD20* антитела с радиоактивным изотопом иттрия-90 [17], показанный для лечения *CD-20* положительной индолентной В-клеточной неходжкинской лимфомы у взрослых пациентов.

Биспецифичные и поликлональные антитела

В патогенез большинства заболеваний включается несколько механизмов развития, поэтому одновременное воздействие на две и более клинических мишеней способно в несколько раз повысить эффективность проводимой фармакотерапии. Первым препаратом, блокирующим одновременно две мишени, стал катумаксаб (Ремоваб), зарегистрированный в Европе в 2009, в РФ в 2012 году (в США препарат зарегистрирован не был). Катумаксаб соединяется одновременно с *EPSCAM* (эпителиальная молекула клеточной адгезии) на опухолевых клетках и с антигеном *CD30* на Т-лимфоцитах, и таким образом происходит пространственное сближение клеток иммунной системы и опухолевых, индуцируются иммунные механизмы, направленные на гибель опухолевых клеток [10, 17].

На стадии клинических исследований находится блинатумаб (в том числе и в Российской Федерации), который связывается с опухолевым антигеном *CD19* и антигеном *CD3* на лимфоцитах [17, 18].

Интересным представляется создание олигоклональных или поликлональных антител, воздействующих на одну или несколько клинических мишеней. Например, лекарственный препарат розролимупаб — человеческое поликлональное антитело к антигенам резуса *D* крови, образованное 25 отдельными рекомбинантными антителами, в настоящий момент проходит клинические испытания для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, а также для предотвращения гемолитической болезни новорожденных.

Клинические исследования также проходит препарат, представляющий собой смесь двух антител к эпидермальному фактору роста (*EGFR*). Сообщается, что такая смесь антител продуцируется на одной культуре клеток, проходит совместную очистку, что

снижает стоимость получения продукта по сравнению с обособленным получением двух моноклональных антител [5].

Fc-гибридные белки (*Fc-fusion protein*)

Значительным успехом в биотехнологической промышленности стало «сшивание» генов, кодирующих два и более фрагментов различных белков и получение новых, гибридных, продуктов, совмещающих свойства образующих их структур. Наибольший коммерческий и клинический успех получили белковые препараты, включающие *Fc*-фрагмент молекулы иммуноглобулина (чаще *IgG*) (рис. 3). *Fc*-фрагмент обуславливает антителозависимую клеточную цитотоксичность и комплемент зависимую цитотоксичность гибридного белка. Кроме того, наличие в молекуле *Fc*-фрагмента значительно продлевает период полувыведения прикрепленного белка благодаря связыванию с неонатальным *FcR*-рецептором (дни и недели), а также уменьшает почечный клиренс в связи с увеличением молекулярной массы молекулы, тогда как сшитые с ними белки, обладающие небольшой молекулярной массой, быстро элиминируются из организма (минуты и часы), что ограничивает их терапевтическое применение. Это способствует пролонгированию терапевтического действия присоединенной к антителу молекулы и повышению клинической эффективности [4, 7]. В настоящее время к медицинскому применению в США одобрено 8 лекарственных препаратов *fc*-гибридных белков, в таблице 1 описаны их структурные компоненты, механизм действия, а также обозначен правовой статус в России.

Повышение клинической эффективности

Механизм действия лекарственных препаратов, содержащих МкАТ представлен на рис. 2. Существуют различные пути повышения клинической эффективности подобных препаратов, одним из которых является улучшение аффинности связывания с *FcR* рецепторами. Повышение аффинности, однако, может не только значительно повысить эффективность лекарственного препарата, но и вызвать нежелательные реакции (НР).

Например, первый препарат МкАТ, Муромонаб-*CD3*, за счет связывания с *FcR* рецептором, активировал Т-лимфоциты, вызывал кратковременный выброс цитокинов, который приводил к острому гриппо-подобному синдрому у пациентов [4, 5]. Понижение и полное нивелирование эффекторных функций достигается за счет замены отдельных аминокислот в *Fc*-фрагменте антитела и/или за счет его агликозилирования [5]. Некоторые антитела полностью лишены *Fc*-фрагмента и, соответственно, связанных с ним свойств, например, таких как эффекторные функции и продолжительный период полувыведения. Период полувыведения препарата увеличивается путём пегилирования соединения. Ранее упоминавшийся ЛП цертолизумаба пэрол (Симзия) представляет собой пегилированный *Fab*-фрагмент молекулы антитела и не содержит *Fc*-фрагмент. Обычно обособленный *Fab*-фрагмент моле-

кулы антитела имеет период полувыведения около 20 минут, тогда как период полувыведения цертулизумаба пэрол составляет около 14 дней, что приближается к значениям для целого антитела. Это первый препарат подобного типа, одобренный FDA.

В других МкАТ, напротив, увеличивают эффекторные функции путём направленных изменений структуры. Это позволяет добиться большей клинической эффективности, снижения доз и снижения стоимости ЛП. Обратной стороной увеличения эффекторных функций АТ является значительное повышение риска возникновения НР у пациентов.

Основными путями по повышению эффекторных функций АТ считаются выявление случайных или направленных мутаций Fc-фрагмента, приводящих к искомым изменениям свойств АТ, а также изменение гликозилирования АТ [5]. Например, замена глицина на аланин в 236 положении увеличивает аффинность *IgG1* к рецептору *FcγRIIA* в 70 раз и в 15 раз повышает селективность к этому активирующему рецептору, чем к родственному ингибирующему рецептору *FcγRIIB* [5].

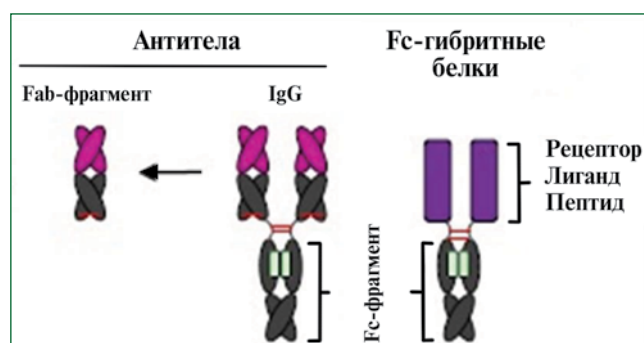


Рис. 3. Схема строения МкАТ и Fc-гибридных белков [4]

Снижение уровня фукозы в Fc-фрагменте антитела значительно повышает антитело зависимую клеточную цитотоксичность, аналогичные эффекты достигаются при увеличении количества *N*-ацетилглюкозамина. Повышение комплемент зависимой клеточной цитотоксичности наблюдается при повышении содержания β -галактозы [3, 5].

Вышеописанные подходы применяются как для создания новых лекарственных продуктов МкАТ, так

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ Fc-ГИБРИДНЫХ БЕЛКОВ В РФ И США

Международное непатентованное наименование/ Торговое наименование	Структурные компоненты	Механизм действия	Показание к применению	Дата регистрации в США, [13]	Правовой статус в РФ, [17]
Этанерцепт Enbrel/ Энбрел	Рецептор ФНО/ Fc (IgG1)	Ингибирует связывание ФНО с рецептором	Ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический полиартрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз	02.11.1998	Зарегистрирован 19.08.2009
Алефацепт Amevive	LFA-3/ Fc (IgG1)	Связывается с CD2 и ингибирует активацию Т-лимфоцитов	Хронический плещечный псориаз	30.01.2003	Не зарегистрирован
Абатацепт Ogencia/Оренсия	CTLA-4/ Fc (IgG1)	Связывается с CD80/CD86 и ингибирует активацию Т-лимфоцитов	Ревматоидный артрит	23.12.2005	Зарегистрирован 06.07.2009
Рилонацепт Arcalyst	Рецептор IL-1/ Fc (IgG1)	Ингибирует связывание IL-1 с рецептором	Криопирин-ассоциированные периодические синдромы	27.02.2008	Не зарегистрирован
Ромиплостим Nplat/Энплейт	Тромбопоэтин связывающие-пептиды/ Fc (IgG1)	Активация тромбопоэтинового рецептора и увеличение образования тромбоцитов	Хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у пациентов, перенесших спленэктомию	22.08.2008	Зарегистрирован 01.10.2009
Белатацепт Nulojix/Нулоджикс	CTLA-4 / Fc (IgG1)	Связывается с CD80/CD86 и ингибирует активацию Т-лимфоцитов	Профилактика отторжения трансплантата почки	15.06.2011	Зарегистрирован 20.04.2012
Афлиберцепт Eylea	Рецепторы VEGF 1 и 2/ Fc (IgG1)	Блокирует активацию рецепторов VEGF-рецепторов и ангиогенез	Возрастная макулярная дистрофия, макулярный отек	18.11.2011	Разрешено проведение КИ
Зив-афлиберцепт Zaltrap	Рецепторы VEGF 1 и 2/ Fc (IgG1)	Блокирует активацию рецепторов VEGF-рецепторов и ангиогенез	Метастатический колоректальный рак	03.08.2012	Разрешено проведение КИ

и для улучшения свойств имеющихся на рынке продуктов (при создании «*bio-better*» антител).

Общая схема модификации структуры АТ представлена на рис. 4.

Bio-better (me better) антитела

Bio-better антителами называют ЛП, воздействующие на те же терапевтические мишени, что и оригинальный препарат. Однако *bio-better* препараты изначально создавались с целью улучшения фармакологических свойств, например, оптимизация профиля гликозилирования для увеличения/уменьшения эффекторных функций или модификации Fc-домена для увеличения периода полувыведения молекулы. Созданы *bio-better* версии ритуксимаба, трастузумаба, цетуксимаба и бевацизумаба, все они находятся на различных этапах клинических исследований и не одобрены в настоящее время для медицинского применения [1].

Биоаналогичные препараты

Окончание сроков действия патентов на первые препараты-блокбастеры МкАТ и наличие высокой потребности в них стимулирует производителей к созданию их аналогов. В отличие от низкомолекулярных ЛП создание точной копии оригинального биотехнологического ЛП невозможно, что привело к появлению термина «биоаналогичный». Биологически аналогичным ЛП (биоаналогом) называют препарат, содержащий биологическую фармацевтическую субстанцию, производимую биологическим источником или получаемую из него, сходный с ЛП сравнения (оригинальным лекарственным препаратом) по качеству, безопасности и эффективности, а выявленные

отличия от оригинального препарата не имеют клинической значимости [16].

В Европейском Союзе первые биоаналогичные препараты МкАТ были одобрены в сентябре 2013 года. Ими стали *Remsima* и *Inflextra*, которые показали аналогичные результаты по клинической эффективности, безопасности, а также качества с оригинальным препаратом Ремикейд/*Remicade* (инфликсимаб) [10].

Стоит отметить, что вышеупомянутые биоаналоги инфликсимаба далеко не первые. Биоаналоги ритуксимаба (*Reditux*, *Kikuzubam* и др.), этанерцепта (*Etanar*, *Yisaipu*), абциксимаба (*Clotinab*), трастузумаба (*Canmab*) и некоторых других МкАТ получили официально зарегистрированы в странах Юго-Восточной Азии и Латинской Америки [1,9].

В Российской Федерации и Соединенных Штатах Америки биоаналогичных препаратов моноклональных антител не зарегистрировано.

Доступность лекарственных препаратов

моноклональных антител в Российской Федерации

Ключевым показателем доступности ЛП для граждан является выдача разрешения на их обращение в государстве регулируемыми органами. Анализ реестра зарегистрированных препаратов МкАТ в США и РФ показал, что на настоящий момент в США одобрено 40 препаратов МкАТ и 8 препаратов Fc-гибридных белков против 27 и 4 препаратов соответственно в России (в отношении ещё 6 ЛП выдано разрешение на проведение клинических исследований, табл. 2).

Сопоставление дат регистрации ЛП МкАТ в РФ и США показало (рис. 5), что в целом регистрация данной группы препаратов в нашей стране происходит с

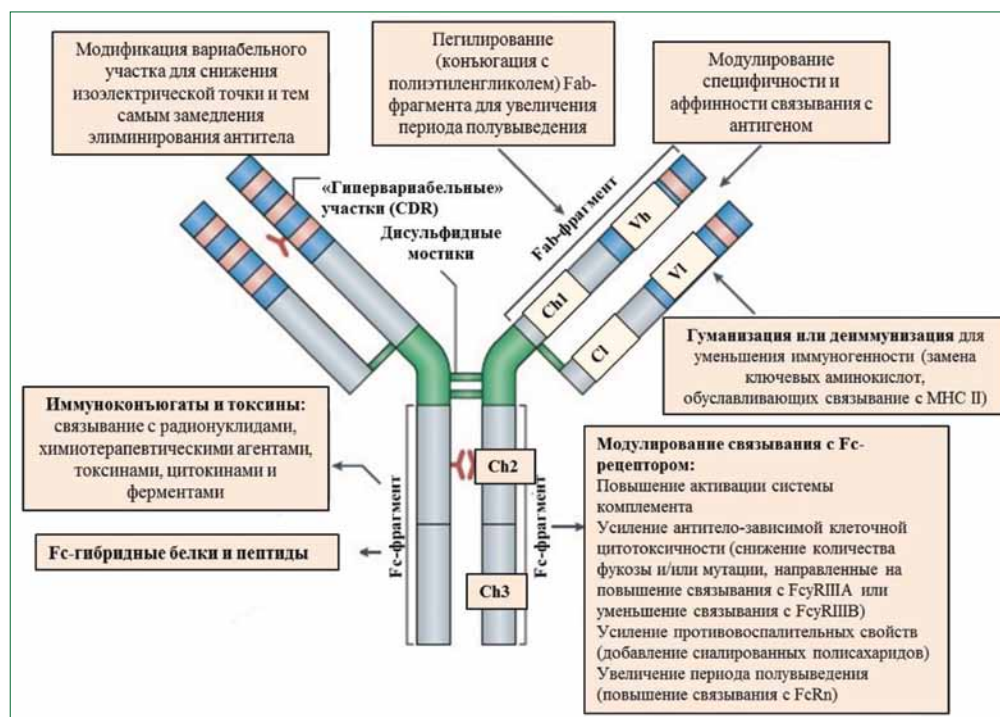


Рис. 4. Пути модификация структуры антитела для улучшения фармакодинамических и фармакокинетических свойств [3]

отставанием от США. Однако, временной интервал в регистрации ЛП МкАТ в РФ, наблюдавшийся в 90-е гг. и начало 2000-х, в последние годы значительно уменьшился (что, скорее всего, характерно для всех инновационных препаратов). Последний зарегистрированный в РФ препарат — Перьетта (пертузумаб) отстает по времени регистрации в США на 10 месяцев и был зарегистрирован одновременно с регистрацией в ЕС (процедура централизованной регистрации).

Количество зарегистрированных препаратов моноклональных антител в США вышло на постоянный уровень (ежегодно FDA одобря-

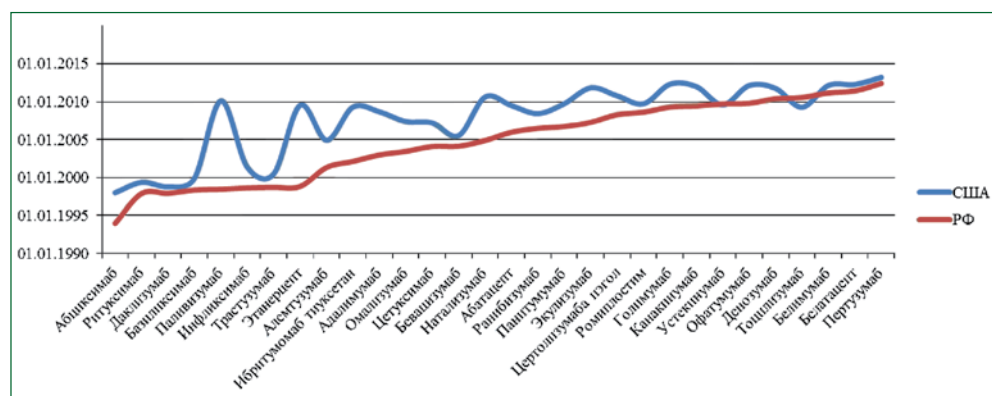


Рис. 5. Выход на рынок отдельных препаратов МкАТ и Fc-гибридных белков в РФ и США

ет 2–3 препарата МкАТ), одновременно с этим в РФ наблюдается рост количества впервые зарегистрированных препаратов, что связано преодолением отставания, наблюдавшегося ранее. Так, с 2011 по 2013 год FDA были одобрены семь ЛП моноклональных антител: белимумаб, ипилимумаб, брентуксимаба ведотин, раксибакумаб, пертузумаб, трастузумаба эмтанзин и обинутузамаб, а также 3 препарата Fc-гибридных белков: белатацепт, афлиберцепт, зив-афлиберцепт. При этом три препарата из вышеперечисленных зарегистрированы в РФ и в отношении пяти препаратов выдано разрешение на проведение клинических исследований, что в целом позволяет говорить, что РФ не отстает от мировых тенденций в регистрации высокотехнологичных и инновационных ЛП.

Лекарственные препараты моноклональных антител успешно закрепились в медицинской практике по всему миру. Их клинический и коммерческий успех стимулирует фармацевтические компании к расширению показаний уже имеющихся на рынке продуктов,

будут дешевле и доступнее, будут обладать меньшей иммуногенностью, иметь новые показания к применению, улучшенный способ доставки (лекарственные формы) и требовать меньшее число введений.

Лекарственные препараты МкАТ, как и любые другие высокотехнологичные продукты, требуют особого, внимательного подхода к применению для достижения максимальной пользы. Появление таких ЛП на рынке должно сопровождаться целым рядом организационных процедур со стороны государства. В отношении регистрации это должно выражаться в адаптации регуляторных руководств с целью ускорения процесса доступа на рынок без снижения качества экспертизы, что невозможно без тесного взаимодействия регуляторных агентств, научных учреждений и фармацевтических компаний. Подразделения, осуществляющие информационную поддержку и стимулирующие взаимодействие заинтересованных сторон, в настоящий момент активно функционируют в Европе и США. Постре-

а также к разработке новых. Этому способствуют и достижения в биотехнологической промышленности: процесс производства антител стал менее затратным, а выход целевого продукта выше. Несомненно, разработка и совершенствование ЛП МкАТ в ближайшие годы не снизят темпов: антитела будущего будут превосходить по клинической эффективности и безопасности существующие,

Таблица 2

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

МНН	ТН	Правовой статус		
		США [13]	ЕС [10]	РФ [17]
Белимумаб	Бенлиста/ Benlysta	Зарегистрирован 09.03.2011	Зарегистрирован 13.07.2012	Зарегистрирован 02.03.2012
Ипилимумаб	Yervoy	Зарегистрирован 25.03.2011	Зарегистрирован 13.07.2013	Выдано разрешение на проведение КИ
Белатацепт	Nulojix/ Нулоджикс	Зарегистрирован 15.06.2011	Зарегистрирован 17.06.2011	Зарегистрирован 20.04.2012
Брентуксимабаведотин	Adcetris	Зарегистрирован 19.08.2011	Зарегистрирован 25.10.2012	Не зарегистрирован
Афлиберцепт	Eylea	Зарегистрирован 18.11.2011	Зарегистрирован 22.11.2012	Выдано разрешение на проведение КИ
Пертузумаб	Перьета/ Perjeta	Зарегистрирован 08.06.2012	Зарегистрирован 04.03.2013	Зарегистрирован 22.03.2013
Зив-афлиберцепт	Zaltrap	Зарегистрирован 03.08.2012	Зарегистрирован 01.02.2013	Выдано разрешение на проведение КИ
Раксибакумаб	Raxibacumab	Зарегистрирован 14.12.2012	Не зарегистрирован	Не зарегистрирован
Трастузумаба эмтанзин	Kadcyla	Зарегистрирован 22.02.2013	Зарегистрирован 15.11.2013	Выдано разрешение на проведение КИ
Обинутузамаб	Gazyva	Зарегистрирован 01.11.2013	Выдано разрешение на проведение КИ	Выдано разрешение на проведение КИ

гистрационное организационное сопровождение обращения высокотехнологичных ЛП должно включать мониторинг правильного применения, мониторинг безопасности и экспертизу клинической эффективности и безопасности при включении продуктов в листы

ЛИТЕРАТУРА

1. Beck A. Biosimilar, biobetter and next generation therapeutic antibodies. *MAbs* 2011; 3(2): 107–110.
2. Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immunity* 2012; 12: 14.
3. Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(5): 345–52.
4. Carter PJ. Introduction to current and future protein therapeutics: a protein engineering perspective. *Exp Cell Res* 2011; 317(9): 1261–69.
5. Chan ACL, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(5): 301–16.
6. Chamow S. Fc-Fusion Proteins: A Growing Class of Therapeutics. Available from: http://www.austropa-interconvention.at/congress/esact2011_abstract/downloads/ESACT%20Workshop%20C%20Fusion%20Proteins.pdf (cited 2014 Feb 3).
7. Czajkowsky DM, Hu J, Shao Z, Pleass RJ. Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives. *EMBO Mol Med*. 2012; 4(10): 1015–28.
8. Dimitrov DS, Marks JD. Therapeutic antibodies: current state and future trends – is a paradigm change coming soon? *Methods Mol Biol*. 2009; 525: 1–27.
9. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 322–8.
10. European Medicines Agency. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (cited 2014 Feb 3).
11. Firer MA, Gellerman G. Targeted drug delivery for cancer therapy: the other side of antibodies. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 70.
12. First Word Lists: The best selling drugs of all time – lifetime sales analysis. Available from: <http://www.firstwordpharma.com/node/1121279#axzz2sCPCy1eL> (cited 2014 Feb 3).
13. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/> (cited 2014 Feb 3).
14. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(10): 767–74.
15. Reichert JM. Monoclonal antibodies as innovative therapeutics. *Curr Pharm Biotechnol* 2008; 9(6): 423–30.
16. Васильев АН, Ниязов РР, Енгальчева ГН и др. Подтверждение качества, доклинические и клинические исследования биологически аналогичных лекарственных препаратов. Общие принципы. Ремедиум 2013; 6: 22–26.
17. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (cited 2014 Feb 3).
18. Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований в ЕС. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Ваганова Ольга Александровна. Начальник лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Ефремова Татьяна Александровна. Эксперт 2-й категории лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Миронов Александр Николаевич. Генеральный директор, д-р. мед. наук. Меркулов Вадим Анатольевич. Первый заместитель генерального директора, д-р мед. наук.

Сакаева Ирина Вячеславовна. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ваганова Ольга Александровна; Vaganova@expmed.ru

возмещения, своевременное информирование врачей и пациентов о потенциальной пользе и возможных рисках применения ЛП и др. Всё это будет способствовать ускорению оборачиваемости ЛП в государстве и повышению качества медицинской помощи.

REFERENCES

1. Beck A. Biosimilar, biobetter and next generation therapeutic antibodies. *MAbs* 2011; 3(2): 107–110.
2. Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immunity* 2012; 12: 14.
3. Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(5): 345–52.
4. Carter PJ. Introduction to current and future protein therapeutics: a protein engineering perspective. *Exp Cell Res* 2011; 317(9): 1261–69.
5. Chan ACL, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(5): 301–16.
6. Chamow S. Fc-Fusion Proteins: A Growing Class of Therapeutics. Available from: http://www.austropa-interconvention.at/congress/esact2011_abstract/downloads/ESACT%20Workshop%20C%20Fusion%20Proteins.pdf (cited 2014 Feb 3).
7. Czajkowsky DM, Hu J, Shao Z, Pleass RJ. Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives. *EMBO Mol Med*. 2012; 4(10): 1015–28.
8. Dimitrov DS, Marks JD. Therapeutic antibodies: current state and future trends – is a paradigm change coming soon? *Methods Mol Biol*. 2009; 525: 1–27.
9. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 322–8.
10. European Medicines Agency. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (cited 2014 Feb 3).
11. Firer MA, Gellerman G. Targeted drug delivery for cancer therapy: the other side of antibodies. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 70.
12. First Word Lists: The best selling drugs of all time – lifetime sales analysis. Available from: <http://www.firstwordpharma.com/node/1121279#axzz2sCPCy1eL> (cited 2014 Feb 3).
13. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/> (cited 2014 Feb 3).
14. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(10): 767–74.
15. Reichert JM. Monoclonal antibodies as innovative therapeutics. *Curr Pharm Biotechnol* 2008; 9(6): 423–30.
16. Vasilev AN, Niyazov RR, Engalycheva GN et al. Confirmation of quality, preclinical and clinical studies of biologically similar drugs. General principles. *Remedium* 2013; 6: 22–26 (in Russian).
17. State register of medicines. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (cited 2014 Feb 3) (in Russian).
18. Register of permits to conduct clinical trials in the EU. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Vaganova OA. Head of Laboratory of biotech drugs of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Efremova TA. 2nd category expert of Laboratory of biotech drugs of Test Center of Quality Expertise of Medicines.

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Merkulov VA. First Deputy Director General. Doctor of Medical Sciences.

Sakaeva IV. Deputy Director General for the expertise of drugs. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Взаимоотношения наименований лекарственных средств и товарных знаков

А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, В.В. Дудченко, Л.В. Корнеева, А.Н. Яворский

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Вопрос о взаимоотношениях, взаимосвязи и взаимозависимости наименований лекарственных средств и товарных знаков остается актуальным, но до настоящего времени не нашел оптимального решения. Обретение прав на гражданский оборот лекарственного средства регулируется как законодательством о лекарственных средствах, так и законодательством об охране промышленной интеллектуальной собственности. Соответственно этим различиям в законодательстве, существуют две независимые друг от друга системы государственного регулирования обретения прав на лекарственное средство. В представленной статье отражены основные положения действующего российского законодательства, отражающие правовой статус наименований лекарственных средств в сфере охраны здоровья и сфере охраны промышленной интеллектуальной собственности. Сделаны выводы о необходимости осуществления рационального выбора наименований лекарственных средств на основе научно-обоснованных рекомендаций, сформулированных с учетом оценки всей совокупности медицинских, правовых, экономических и иных возможных последствий принятых решений. Отмечена необходимость дальнейшего совершенствования функционирования национальной системы рационального выбора, экспертной оценки, введения в действие и правовой защиты наименований для новых отечественных лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственное средство; товарный знак; международное непатентованное наименование; торговое наименование; промышленная интеллектуальная собственность.

RELATIONSHIP BETWEEN DRUG NAMES AND TRADEMARKS

A.N. Mironov, I.V. Sakaeva, V.V. Dudchenko, L.V. Korneeva, A.N. Yavorsky

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The issue of the relationship, interaction and correlation between drug names and trademarks remain relevant, but so far there is no optimal solution. Acquiring the rights for civil drug circulation is regulated by the legislation on medicinal products and the legislation on the protection of industrial intellectual property. According to these differences in the legislation, there are two mutually independent systems of state regulation of acquiring the rights for a drug. The present article describes basic provisions of the Russian legislation, reflecting the legal status of drug adopted names in the sphere of health care and the protection of industrial intellectual property. The conclusions about the need for a rational choice of drug names based on science-based recommendations, considering the evaluation of medical, legal, economic and other possible consequences of the decisions made are also provided. It outlines the need for further improvement of the national system of rational choice, expert evaluation, introducing the legal protection and naming of new domestic medicines.

Key words: drug; trademark; international nonproprietary name; trade name; industrial intellectual property.

Одним из актуальных, но не нашедших до настоящего времени оптимального решения вопросов в сфере регулирования обращения лекарственных средств является вопрос о соотношении торговых наименований лекарственных препаратов (ТН) и товарных знаков (ТЗ). Трудности этого вопроса носят объективный характер и обусловлены феноменом дуализма лекарственного средства как объекта системы социально-экономических отношений в современном обществе. С одной стороны, в сфере охраны здоровья лекарственные средства являются жизненно необходимыми объектами, обеспечивающими профилактику, диагностику и лечение заболеваний. С другой стороны, в сфере фармацевтического бизнеса лекарственные средства являются объектами получения прибыли и конкуренции организаций, осуществляющих производство и торговлю. В правовом поле феномен дуализма проявляется в том, что введение в гражданский оборот лекарственного средства регулируется как законодательством о лекарственных

средствах, так и законодательством об охране промышленной интеллектуальной собственности. Соответственно, этим различиям в законодательстве соответствуют две обособленные друг от друга отрасли права.

Остановимся на основных положениях действующего российского законодательства, отражающих феномен дуализма правового статуса наименований лекарственных средств в сфере охраны здоровья и в сфере охраняемых результатов интеллектуальной деятельности.

СФЕРА ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ

В соответствии со статьей 4 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ФЗ № 61) к лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Для наименований лекарственных средств ФЗ № 61 установлены следующие понятия:

▪ **«Международное непатентованное наименование** лекарственного средства — наименование фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения».

▪ **«Торговое наименование** лекарственного средства — наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком».

Исходя из этих установленных ФЗ № 61 формулировок следует, что эти понятия предназначены для обозначения разных объектов, которые находятся под разной юрисдикцией.

Международные непатентованные наименования лекарственных средств (МНН) находятся под международной юрисдикцией и предназначены для обозначения фармацевтических субстанций (*«International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances» (INN)*). Процедура выбора и рекомендации по их использованию являются исключительной компетенцией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

У фармацевтической субстанции может быть только одно МНН. МНН имеет всемирное признание и является общественным достоянием, которое ВОЗ без всяких ограничений представляет в пользование всем субъектам сферы обращения лекарственных средств всех стран мира. Соответственно, все государства-участники ВОЗ берут на себя обязательства обеспечить правовую охрану МНН от регистрации их в качестве ТЗ национальными патентными ведомствами.

Кроме того, ВОЗ рекомендует использовать МНН в качестве генерического (от латинского *«genus»* — род, потомство и *«generic»* — родовой, относящийся к какому-либо роду) наименования для обозначения воспроизведенных лекарственных препаратов, созданных на основе фармацевтической субстанции, обозначенной данным МНН.

Более подробные сведения о системе МНН как ключевом элементе современной международной номенклатуры лекарственных средств опубликованы ранее [1].

Торговые наименования лекарственных препаратов (ТН) находятся под национальной юрисдикцией.

Правовая основа национальной юрисдикции над торговыми наименованиями при государственной регистрации лекарственных средств определена пунктом 6 статьи 13 ФЗ № 61 следующим образом:

«Не допускается государственная регистрация:

1) различных лекарственных препаратов под одинаковым торговым наименованием;

2) одного лекарственного препарата, выпускаемого производителем под различными торговыми наименованиями и представленного на государственную регистрацию в виде двух и более лекарственных препаратов».

Кроме этих вариантов статья 18, пункт 2 ФЗ № 61 предусматривает использование в качестве наименования лекарственных средств их химические наименования (ХН).

Таким образом, в соответствии с действующим законодательством, в качестве наименований лекарственных средств могут быть использованы международные непатентованные наименования, химические наименования и торговые наименования.

Однако, как следует из анализа номенклатуры зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств, на практике существует еще одна группа наименований, не соответствующая трем цитируемым выше вариантам, предусмотренным действующим ФЗ № 61. Речь идет о понятии «Традиционное (общепринятое) наименование», которое исторически используется для обозначения отечественных лекарственных средств, зарегистрированных в период существования СССР. В качестве представителей этой группы можно привести наименования «Анальгин», «Глюкоза», «Дибазол», «Димедрол», «Новокаин» и др. (всего более 500 наименований).

В переходный для социально-экономической системы страны период 90-х годов XX века в России начался процесс приватизации государственной собственности, в том числе предприятий фармацевтической промышленности СССР. В первый период приватизированные предприятия продолжали выпускать традиционные для СССР лекарственные средства под «традиционными» наименованиями, зарегистрированными в Государственном реестре лекарственных средств Минздрава СССР. При этом в соответствии с принципами плановой экономики СССР несколько разных предприятий выпускали одни и те же лекарственные средства по единой научно-технической документации и под одним и тем же наименованием. С позиций действующего в СССР права «традиционные» наименования являлись государственной собственностью, которая представлялась в пользование государственным предприятиям. С позиций международной практики «традиционные» наименования в СССР представляли суррогат национальных непатентованных наименований (ННН). По мере формирования российского фармацевтического рынка между предприятиями началась конкурентная борьба, атрибутом которой явилось использование средств индивидуализации товаров. Наиболее простым вариантом для некоторых производителей представлялась «приватизация» «традиционного» наименования лекарственного средства и превращение его в частную интеллектуальную собственность путем регистрации в качестве ТЗ в Роспатенте. Такие попытки получить односторонние конкурентные преимущества в бизнесе (монополизация сектора рынка) вызвали ответную реакцию других производителей, использующих это же «традиционное» наименование для продажи своей продукции, в виде судебных споров о правомочности регистрации таких ТЗ в палате по патентным спорам Роспатента, арбитражных судах и судах общей юрисдикции. Хорошо известный пример в этом плане — это споры за товарный знак «Пенталгин». Начатый 20 лет назад процесс таких судебных разбирательств продолжается до настоящего времени. В качестве последнего

примера можно назвать судебный спор вокруг ТЗ «Антигриппин».

Исторически, причина этих конфликтов состоит в игнорировании в период существования СССР международного опыта регулирования обращения лекарственных средств, и, в частности, рекомендаций ВОЗ по использованию МНН для обозначения фармацевтических субстанций и защиты торговых наименований лекарственных препаратов путем их регистрации в качестве ТЗ. Вместо использования двух отдельных наименований в СССР фармацевтическую субстанцию и лекарственный препарат регистрировали под единым «традиционным» наименованием. Причем это делалось даже в случае наличия рекомендованного ВОЗ МНН для данной субстанции. Например, под «традиционным» наименованием «Новокаин» в СССР в 1964 году были зарегистрированы и фармацевтическая субстанция, и лекарственных препарат, несмотря на наличие для этой фармацевтической субстанции рекомендованного МНН «Прокаин».

СФЕРА ОХРАНЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

В соответствии с главой 76. «Права на средства индивидуализации юридических лиц, товаров, работ, услуг и предприятий» части IV Гражданского кодекса Российской Федерации (ГК РФ) для товарных знаков установлены следующие основные положения:

Товарный знак — «...обозначение, служащее для индивидуализации товаров юридических лиц или индивидуальных предпринимателей...» (статья 1477 ГК РФ). Обладателем исключительного права на товарный знак может быть юридическое лицо или индивидуальный предприниматель (статья 1478 ГК РФ). Свидетельство на товарный знак удостоверяет приоритет товарного знака и исключительное право на товарный знак в отношении товаров, указанных в свидетельстве (статья 1481 ГК РФ). В качестве товарных знаков могут быть зарегистрированы словесные, изобразительные, объемные и другие обозначения или их комбинации (статья 1482 ГК РФ).

Особый интерес представляет сравнительный анализ представленных выше положений законодательства по товарным знакам применительно к наименованиям лекарственных препаратов. Между ТН лекарственных препаратов в рамках ФЗ № 61 и ТЗ в рамках ГК РФ, имеется ряд существенных различий:

- государственная регистрация лекарственного препарата под определенным наименованием является обязательной. Регистрация ТЗ для любого товара является добровольным выбором заявителя. Добровольность такого выбора применительно к ТН лекарственных препаратов может быть продемонстрирована тем фактом, что из зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств Минздрава России на 31 декабря 2013 года 6996 ТН только 2151 имеют статус ТЗ. То есть только 31% ТН лекарственных препаратов зарегистрированы в качестве ТЗ, из

них 1780 зарегистрированы в Роспатенте и 371 имеют международную регистрацию ВОИС.

- более высокий уровень ответственности перед обществом лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение лекарственного препарата на медицинское применение, которым может быть исключительно юридическое лицо, по сравнению с владельцем ТЗ, которым может быть также индивидуальный предприниматель.

- в соответствии с регистрационным удостоверением лекарственного препарата на медицинское применение Минздрава России ТН предназначено для обозначения (идентификации) единственного в своем роде (уникального) объекта. При этом конкретная характеристика всех свойств этого объекта представляется в Минздрав России в многотомном регистрационном досье. В соответствии со свидетельством на товарный знак Роспатента это обозначение предназначено для обозначения нескольких групп однородных товаров, относящихся к 05 классу Международной классификации товаров и услуг (МКТУ). При этом представление в Роспатент конкретной характеристики свойств товара законом не предусмотрено. Например, к заявке в Минздрав России на регистрацию лекарственного препарата было приложено свидетельство на товарный знак «Мозойл» (RU 289557), в котором указано, что этот ТЗ может быть использован для обозначения более 500 групп однородных товаров, относящихся к 05 классу МКТУ от антибиотиков до яда крысиного.

- в качестве наименований лекарственных препаратов могут быть зарегистрированы только словесные обозначения. В медицинской практике информация о наименовании лекарственного препарата должна быть без искажений передана от субъекта к субъекту с помощью устной и письменной речи (выписка рецепта, запись в историю болезни и т.д.). В качестве товарных знаков могут быть зарегистрированы как словесные, так и изобразительные, объемные и другие обозначения или их комбинации. Несмотря на то, что использование в медицинской практике в качестве наименования лекарственного препарата изобразительного обозначения (выписка рецепта в виде картинки!), очевидно, неприемлемо, имеются попытки представить для регистрации в качестве торговых наименований лекарственных препаратов изобразительные товарные знаки. Например, «Кристина» (RU 248258), «Алликор» (RU 148708), «Похудей» (RU 300309) (рисунок 1).

СИСТЕМА ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ

И ПРАВОПРИМЕНИТЕЛЬНАЯ ПРАКТИКА

Контроль за соблюдением норм действующего законодательства в отношении наименований лекарственных средств и товарных знаков является государственной функцией различных федеральных органов исполнительной власти.



Рис. 1. Комбинированный товарный знак RU 300309, прилагаемый к регистрационному досье на лекарственный препарат под торговым наименованием «Похудей»

В соответствии с пунктом 7 статьи 5 ФЗ № 61 к полномочиям федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств относятся «государственная регистрация лекарственных препаратов, ведение государственного реестра лекарственных средств». Уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, выполняющим эту государственную функцию, является Министерство здравоохранения Российской Федерации [2].

В соответствии со статьей 1480 ГК РФ «государственная регистрация товарного знака осуществляет федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности в Государственном реестре товарных знаков и знаков обслуживания Российской Федерации...». Уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, выполняющим эту государственную функцию, является Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент) [3].

В соответствии с нормами действующего законодательства обязательным этапом проведения регистрации лекарственных средств Минздравом России и товарных знаков Роспатентом является проведение экспертизы.

В соответствии с п. 4 статьи 13 ФЗ № 61, «государственная регистрация лекарственных препаратов для медицинского применения осуществляется по результатам экспертизы лекарственных средств...». Уполномоченным учреждением для проведения экспертизы ЛС является ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). Порядок проведения экспертизы наименований ЛС определен ФЗ № 61, нормативными правовыми актами [4] и методическими документами [5] Минздрава России.

Уполномоченным учреждением для проведения экспертизы ТЗ является ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности» Роспатента (ФГБУ «ФИПС» Роспатента). Порядок проведения экспертизы ТЗ определен ГК РФ, нормативными

правовыми актами и методическими документами [6]. Особый интерес представляет сравнительный анализ практики проведения экспертизы наименований лекарственных средств и товарных знаков в указанных государственных учреждениях.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по заданию Минздрава России проводит изучение регистрационного досье на новый лекарственный препарат с целью оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску его применения в медицинской практике. Если установлено, что заявленное новое торговое наименование идентично или сходно до степени смешения с наименованием ранее зарегистрированного лекарственного препарата другого состава, соотношение «польза—риск» оценивается неблагоприятно.

Оценка идентичности и сходства проводится по базе данных лекарственных средств, зарегистрированных в России, и базе данных МНН, рекомендованных ВОЗ. Особо следует отметить, что используемые ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России методические подходы к проверке заявленных наименований лекарственных средств на идентичность и сходство с наименованиями ранее зарегистрированных лекарственных средств [5] гармонизированы с подходами, используемыми ФГБУ «ФИПС» Роспатента по проверке на тождество и сходство обозначений, заявленных в качестве ТЗ [6].

ФГБУ «ФИПС» Роспатента изучает заявку и прилагаемые к ней документы с целью оценить возможность регистрации заявленного обозначения в качестве ТЗ. Если установлено, что заявленное словесное обозначение тождественно или сходно до степени смешения с ранее зарегистрированным товарным знаком, делается заключение о наличии оснований для отказа в регистрации товарного знака в соответствии со статьей 1483 ГК РФ. Оценка тождества и сходства проводится по базе данных ТЗ, зарегистрированных в России в соответствии с ГК РФ, и международных товарных знаков, зарегистрированных Всемирной организацией по интеллектуальной собственности (ВОИС) в соответствии с Мадридским соглашением.

Особенно важно отметить, что в последнее время оценка заявляемых ТЗ также начала проводиться и по базе данных МНН, рекомендованных ВОЗ [7]. Правомочность таких действий была закреплена в 2012 году постановлением Президиума Высшего Арбитражного Суда Российской Федерации (ВАС России), который подтвердил запрет использования международных непатентованных наименований (МНН) фармакологических веществ и производных от них наименований в качестве товарных знаков. Существенным также является то, что ВАС России посчитал данную регистрацию противоречащей общественным интересам, что в соответствии с пунктом 3 Статьи 1483 ГК РФ, ч. 4, является основанием для отказа в государственной регистрации товарного знака. ВАС России указал, что любые действия, соз-

дающие угрозу для свободного использования МНН на территории Российской Федерации, противоречат публичному порядку и праву каждого на охрану здоровья и медицинскую помощь, гарантированную статьей 41 Конституции Российской Федерации [8].

Такие действия направлены на недопущение нарушений международных обязательств нашей страны по защите МНН от неправомерного использования в виде их регистрации как ТЗ, поскольку такие случаи имели место. Например, в 2003 году был зарегистрирован ТЗ «Кларитромицин» (рег. № RU 240505), идентичный МНН «Кларитромицин». Есть примеры «препарирования» и модификации МНН и регистрации сходных с ними до степени смешения ТЗ: ТЗ Ремантадин — МНН Римантадин (рег. № RU 158168), ТЗ Цикловир — МНН Ацикловир (рег. № RU 210473), ТЗ Диклофенак Лонг — МНН Диклофенак (рег. № RU 297871), ТЗ Тимолол Лонг — МНН Тимолол (рег. № RU 393324), ТЗ Мемантинол — МНН Мемантин (рег. № RU 440817).

Характеризуя взаимоотношения между ТН и ТЗ, следует отметить, что случаи с неправомерным использованием МНН достаточно редки. Намного чаще в практике экспертизы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России имеют место случаи, когда заявитель настаивает на регистрации нового лекарственного препарата под ТН, идентичным или сходным до степени смешения с наименованием ранее зарегистрированного лекарственного препарата на том основании, что заявленное им обозначение зарегистрировано в качестве ТЗ (таблица 1).

Схема действий таких субъектов довольно проста. Учитывая, что значительная часть (≈70%) ТН лекарственных препаратов, зарегистрированных Минздравом России, не имеет правовой охраны в качестве объектов интеллектуальной собственности, субъект оформляет заявку в Роспатент на регистрацию своего обозначения в качестве ТЗ и получает свидетельство на ТЗ. Затем на основании ссылок на статью 1481 ГК РФ о своем исключительном праве на товарный знак в отношении товаров, указанных в свидетельстве, пытается противопоставить свой ТЗ ранее зарегистрированному ТН лекарственного препарата и запретить конкуренту его производство и продажу под таким наименованием. Примеров использования этой схемы множество. Первая попытка использовать эту схему была осуществлена в 1994 году известным в этот период предприятием ОАО «Брынцалов» с использованием ТЗ «Ампиокс». Причем, свидетельство на ТЗ сначала было оформлено на индивидуального предпринимателя и затем передано ЗАО «Брынцалов». В дальнейшем ЗАО «Брынцалов» было зарегистрировано еще более 10 ТЗ, сходных до степени смешения с ТН ранее зарегистрированных лекарственных средств (примеры представлены в таблице 2). Регистрация этих ТЗ впоследствии была оспорена в судебном порядке. Эти и другие решения суда по аналогичным спорам подтверждают сложившуюся

практику признания случаев регистрации предпринимателями в качестве товарных знаков обозначений, которые ранее начали использоваться их конкурентами, недобросовестным поведением на рынке.

Такие действия имеют признаки, подпадающие под формулировку «если связанные с государственной регистрацией товарного знака действия правообладателя признаны в установленном порядке злоупотреблением правом либо недобросовестной конкуренцией» пункта 6 статьи 1512 ГК РФ «Основания оспаривания и признания недействительным предоставления правовой охраны товарному знаку».

Приоритет охраны здоровья и недопустимость злоупотребления правом и недобросовестной конкуренции при конфликтах подобного рода зафиксирован и в законодательстве зарубежных стран.

В Европейском Союзе (ЕС) почти 50 лет назад был принят базовый правовой документ «Директива Совета ЕС 65/65/ЕЕС от 26 января 1965 г «О сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных препаратов» [9], в котором был декларирован основной принцип регулирования сферы обращения лекарств: «Главная цель любых правил, касающихся производства и распространения лекарственных препаратов — охрана здоровья населения». В рамках реализации этого принципа Европейским агентством по контролю лекарственных средств (*European Agency for the evaluation of Medicinal products — European Medicines Agency*) (далее *ЕМА*) был утвержден и с 1998 года успешно действует единый для всех стран ЕС нормативный документ — «Руководство по приемлемости новообразованных наименований для лекарственных препаратов, предназначенных для людей, для использования при прохождении централизованной процедуры их регистрации» [10]. В соответствии с этим документом заявитель представляет в *ЕМА* 3 проекта торгового наименования для каждого ЛП, при этом наличие ТЗ не принимается во внимание при оценке приемлемости предложенного наименования. Более подробные сведения о системе оценки приемлемости наименований ЛС в ЕС опубликованы ранее [11].

Таким образом, за рубежом признается приоритет утверждения ТН регуляторным органом в сфере обращения ЛС, выбор которого проводится на основе оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску его применения в медицинской практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Торговое наименование выполняет социально значимую функцию идентификатора лекарственного препарата как средства профилактики и лечения болезней, и в этой роли является элементом системы защиты здоровья и жизни населения страны.

Товарный знак является средством индивидуализации товара и в этой роли является элементом системы защиты частной собственности, призванной извлекать финансовую выгоду.

Целью системы охраны здоровья является обеспечение минимизации риска опасного для здоровья и жизни пациента смешения наименований ранее зарегистрированных ЛС и наименований заявленных для регистрации новых ЛС.

Для достижения этой цели система здравоохранения и медицинская практика может обойтись без использования ТЗ, применяя для идентификации лекарственных средств МНН. В качестве альтернативы ТЗ, для индивидуализации лекарственного препарата как товара можно использовать рекомендации ВОЗ, формируя торговое наименование из МНН с добавлением фирменного наименования организации-производителя или торговой организации.

Таким образом, в силу дуализма ЛС как объекта социально-экономических отношений, системы приобретения прав на ТН лекарственных средства и ТЗ целиком независимы, а их цели нередко противоположны, что может приводить к конфликту интересов, разрешить который иногда возможно лишь в судебном порядке.

Обобщая практику таких конфликтов, их суть можно описать в рамках таких философских категорий как догматизм и софистика.

В категорию догматизма, представляющую слепую веру в авторитеты и защиту устаревших поло-

жений, можно отнести веру в исключительное право на товарный знак в отношении товаров, указанных в свидетельстве, и защиту этого устаревшего положения в отношении торговых наименований ранее зарегистрированных лекарственных препаратов.

В категорию софистики, представляющую преднамеренное нарушение законов логики путем приложения различных уловок и мнимых доказательств, можно отнести представление изобразительного ТЗ в качестве ТН лекарственного препарата.

Несостоятельность использования этих категорий для рационального выбора наименований ЛС подтверждена как отечественной практикой, так и международным опытом.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о необходимости дальнейшего совершенствования функционирования национальной системы рационального выбора, экспертной оценки, введения в действие и правовой защиты наименований для новых отечественных ЛС.

Рациональный выбор наименований ЛС должен основываться на научно-обоснованных рекомендациях, сформулированных с учетом оценки всей совокупности медицинских, правовых, экономических и иных возможных последствий принятых решений.

Таблица 1

ПРИМЕРЫ ТОВАРНЫХ ЗНАКОВ, СХОДНЫХ ДО СТЕПЕНИ СМЕШЕНИЯ С ТОРГОВЫМИ НАИМЕНОВАНИЯМИ РАНЕЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Товарный знак и торговое наименование вновь заявленного для регистрации ЛП	Сходное торговое наименование ранее зарегистрированного ЛП
Азитер, ТЗ 406185 от 04.12.2008	Арител
Артизия, ТЗ 430918 от 02.03.2010	Артезин (ТЗ 242395)
Аэрвент, ТЗ 432994 от 29.06.2010	Атровент (ТЗ 627664)
Бикана, ТЗ 445517 от 08.07.2011	Бурана (ТЗ 151186)
Веносин, ТЗ 411584 от 06.10.2008	Венозин, Ванкосин, Левосин (ТЗ 171842), Цефосин
Омидекс, ТЗ 379605 от 07.03.2008	Омитокс (ТЗ 269355)
Рабезол, ТЗ 309705 от 04.03.2005	Ребетол
Тензол, ТЗ 451393 от 13.04.2011	Тензар
Эсролет, ТЗ 443929 от 08.07.2010	Эстрофем (ТЗ151670)

Таблица 2

ПРИМЕР СИСТЕМНОГО КОНФЛИКТА В РЕЗУЛЬТАТЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТОВАРНЫХ ЗНАКОВ, СХОДНЫХ ДО СТЕПЕНИ СМЕШЕНИЯ С ТОРГОВЫМИ НАИМЕНОВАНИЯМИ РАНЕЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Новые товарные знаки	Ранее зарегистрированные торговые наименования	Состав МНН
РАВЕГИЛ, ОАО «Брынцалов»	ТАВЕГИЛ, Новартис, Швейцария	Клемастин
БРАМИЗИЛ, ОАО «Брынцалов»	ЛАМИЗИЛ, Новартис, Швейцария	Тербинафин
БРИЗОРАЛ, ОАО «Брынцалов»	НИЗОРАЛ, Янсен, Бельгия	Кетоконазол
ОРТОФЕР, ОАО «Брынцалов»	ОРТОФЕН, ГУП ЦХЛС-ВНИХФИ, Россия	Диклофенак
ПРЕБРУКТАЛ, ОАО «Брынцалов»	ПРЕДУКТАЛ, Сервье (Франция)	Триметазидин
СТУГЕЗИН, ОАО «Брынцалов»	СТУГЕРОН, Геден Рихтер, Венгрия	Цинаризин
ЦЕРУГЛАН, ОАО «Брынцалов»	ЦЕРУКАЛ, АВД Дрезден, Германия	Метоклопрамид
ФТОКОРТ, ОАО «Брынцалов»	ФТОРОКОРТ, Геден Рихтер, Венгрия	Триамцинолон

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов АН, Дудченко ВВ, Яворский АН, Сакаева ИВ. Международные непатентованные наименования: роль и место в номенклатуре лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» 2011; 2: 50–53.
2. Положение о Министерстве здравоохранения Российской Федерации. Утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. № 608.
3. Положение о Роспатенте. Указ Президента Российской Федерации от 24 мая 2011 г. № 673.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ 26 августа 2010 г. № 750н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов».
5. Рациональный выбор наименований лекарственных средств. Методические рекомендации. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 2. М.: Гриф и К; 2013.
6. Методические рекомендации по проверке заявленных обозначений на тождество и сходство. Утверждены приказом Российского агентства по патентам и товарным знакам от 27 марта 1997 г. № 26.
7. Приказ Роспатента «Об использовании базы данных международных непатентованных наименований (МНН)» от 04 апреля 2008 года № 45.
8. Аналитическая справка по спорам, связанным с правовой охраной результатов интеллектуальной деятельности и средств индивидуализации, Роспатент, 2012. Available from: http://www.rupto.ru/rupto/nfile/c7e9e217-9ac3-11e2-c002-c8e9921fb2c/analit_sp_sud.pdf.
9. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products.
10. Guideline on the acceptability of invented names for human medicinal products processed through the centralised procedure.
11. Миронов АН, Сакаева ИВ, Дудченко ВВ, Корнеева ЛВ, Яворский АН. Международный опыт экспертизы наименований лекарственных препаратов: европейское агентство по лекарственным средствам. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 2: 38–42.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Миронов Александр Николаевич. Генеральный директор. Д-р мед. наук, профессор.

Сакаева Ирина Вячеславовна. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Дудченко Валерия Валентиновна. Ведущий эксперт Управления экспертизы лекарственных средств № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Корнеева Людмила Владимировна. Начальник правового управления.

Яворский Александр Николаевич. Ученый секретар, д-р. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Яворский Александр Николаевич; Alexyavorsky@expmed.ru.

REFERENCES

1. Mironov AN, Dudchenko VV, Yavorsky AN, Sakaeva IV. International Nonproprietary Names: the role and place in the nomenclature of drugs. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2011; 2: 50–53 (in Russian).
2. Regulations on Ministry of Health of the Russian Federation. Approved by the Government of the Russian Federation. June 19, 2012. № 608 (in Russian).
3. Regulations on Rospatent. Presidential Decree of May 24, 2011. № 673 (in Russian).
4. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia "On approval of rules for the examination of drugs for medical use and form conclusions of the commission of experts". August 26, 2010. № 750n (in Russian).
5. Rational choice of names of medicines. Guidelines. In: Mironov AN, ed. Guideline for expertise of drugs. V. 1. Moscow: Grif & K; 2013 (in Russian).
6. Guidelines for verifying of declared notations for identity and similarity. Approved by order of the Russian Agency for Patents and Trademarks. March 27, 1997. № 26 (in Russian).
7. Order of the Russian Agency for Patents and Trademarks «Use of database of International Nonproprietary Names». April 4, 2008. № 45 (in Russian).
8. Brief on disputes related to the legal protection of intellectual activity and means of individualization. Russian Agency for Patents and Trademarks, 2012. Available from: http://www.rupto.ru/rupto/nfile/c7e9e217-9ac3-11e2-c002-c8e9921fb2c/analit_sp_sud.pdf (in Russian).
9. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products.
10. Guideline on the acceptability of invented names for human medicinal products processed through the centralised procedure.
11. Mironov AN, Sakaeva IV, Dudchenko VV, Korneeva LV, Yavorsky AN. International experience of names expertise of medicines: European Medicines Agency. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2013; 2: 38–42 (in Russian).

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Mironov AN. Director General. Doctor of Medical Sciences, professor.

Sakaeva IV. Deputy Director General for the expertise of drugs. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Dudchenko VV. Leading expert of expertise office of medicines № 1 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Korneeva LV. Head of Legal Department.

Yavorsky AN. Scientific Secretary. Doctor of Medical Sciences, professor.

Статья поступила 19.02.2014 г.

Принята к печати 18.03.2014 г.

Перспективы применения CALS/PLM-технологий в фармацевтической отрасли Российской Федерации

К.А. Кошечкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: В наиболее высокотехнологичных областях промышленности последние десятилетия активно внедряются системы информационного сопровождения продукции на протяжении всего жизненного цикла. Данные системы объединяют под единым термином: *CALS/PLM*-технологии. Рассмотрены базовые принципы применения *CALS/PLM*-технологий в разрезе их применения в рамках модернизации сферы обращения лекарственных средств. Описан перечень основных направлений, которыми необходимо руководствоваться при разработке концепции применения *CALS*-технологий. Сформулированы компоненты жизненного цикла лекарственного препарата в ключе разделения их на области применения *CALS* и *PLM* технологий. Описаны основные точки применения данных технологий. Указаны перспективные направления применения решений по информационному сопровождению жизненного цикла инновационных лекарственных препаратов и перечислены конкретные задачи, в решении которых применение *CALS/PLM*-технологий может показать наибольшую эффективность. Также кратко перечислены направления деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и степень их автоматизации в ключе изучения данной организации в качестве модели при разработке общей концепции применения *CALS*-технологий.

Ключевые слова: *CALS/PLM*-технологии; жизненный цикл продукции; информационная система; единое информационное пространство; информатизация здравоохранения.

PERSPECTIVES OF USING CALS/PLM-TECHNOLOGIES IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY OF THE RUSSIAN FEDERATION

K.A. Koshechkin

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: Product life cycle supporting systems have been actively implemented in the most high-tech industrial spheres in recent decades. These systems are referred to by a single term: *CALS/PLM*-technology. The present article describes basic principles of using *CALS/PLM*-technologies for modernization of the drug circulation sphere. It provides a list of guidelines regulating the development of the *CALS*-technologies concept. It defines the parts of drug life cycle in terms of separating it to *CALS* and *PLM* technologies scope of application. It also describes basic points of the application for these technologies. Perspectives of application of the solutions regarding information support of innovative drugs life cycle as well as the lists of specific tasks to solve which *CALS/PLM*-technologies can be used most effectively are also provided. The article also describes basic scope of activities of the FSBI «SCEEMP» of the Russian Ministry of Health and their automation rate in terms of studying the mentioned institution as a model when developing the general concept of *CALS*-technologies application.

Key words: *CALS/PLM*-technology; product life cycle; information system; single information space; informatization of health care.

В наиболее высокотехнологичных областях промышленности последние десятилетия активно внедряются системы информационного сопровождения продукции на протяжении всего жизненного цикла. Данные системы объединяют под единым термином: *CALS/PLM*-технологии. *CALS* (*Continuous Acquisition and Lifecycle Support*) технологии — это средства непрерывной информационной поддержки поставок и жизненного цикла продукции. Данные технологии наиболее применимы к высокотехнологичной и наукоёмкой продукции, к которой без сомнения можно отнести лекарственные препараты. *PLM* (*Product Lifecycle Management*) — это технология управления жизненным циклом продукции, представляющая собой организационно-техническую систему, обеспечивающую управление всей информацией о продукции и связанными с ней процессами на протяжении всего ее жизненного цикла, начиная с исследования и производства до снятия с продаж.

На текущий момент в фармацевтической отрасли системы обмена информацией представлены в виде отдельных компонентов, используемых участниками фармацевтического рынка на различных этапах жизненного цикла продукции. Однако информационное взаимодействие между ними остается не автоматизированным и в значительной степени происходит на бумажных носителях.

Лекарственные препараты за время прохождения этапов жизненного цикла накапливают значительные объемы информации, связанной с ними. От доступности исчерпывающих данных для участников рынка обращения лекарственных средств, в конечном итоге, зависит эффективность применения того или иного препарата. Одним из средств повышения эффективности применения лекарственных препаратов может служить широкое и комплексное применение управленческих и информационных технологий поддержки жизненного цикла.

В последние годы федеральными органами исполнительной власти предпринят ряд мер по научно-методическому и нормативному обеспечению разработок в области *CALS/PLM*-технологий. Был разработан ряд документов для технических изделий, например, продукции оборонно-промышленного комплекса [3]. В сфере здравоохранения данное направление исследовательских и опытно-конструкторских работ до текущего момента должного развития не получило.

Опыт внедрения *CALS/PLM*-технологий в оборонно-промышленном комплексе свидетельствует о ключевом значении систем, базирующихся на них в организации и поддержке экспорта высокотехнологичной продукции. Планируемый по программе «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» выход российских лекарств на международный рынок также невозможен без создания систем, базирующихся на *CALS/PLM*-технологиях [7].

Вопросы взаимодействия между участниками рынка обращения лекарственных средств регламентируются, в первую очередь, нормативно-правовой базой законодательства Российской Федерации и профильного министерства. Поэтому вопросы государственной политики в области развития *CALS*-технологий для лекарственных препаратов находятся в сфере компетенции Министерства здравоохранения Российской Федерации и подведомственных структур.

Для перехода к проработке конкретных действий по внедрению *CALS/PLM*-технологий в сферу обращения лекарственных средств необходимо создание фундаментальной концепции, которая будет описывать общие принципы применения данной технологической базы в соответствующей предметной сфере.

Основной областью применения данных технологий должно стать сопровождение жизненного цикла лекарственных препаратов, — это разработка новых лекарственных средств, проведение доклинических и клинических испытаний, проведение фармакохимической экспертизы, регистрационные действия, сертификация и декларирование качества продукции, контроль результатов применения и нежелательных побочных явлений, сопровождение логистических операций, контроль оборота продукции.

Реализация подобной концепции позволит:

- повысить информированность об используемых препаратах всех участников фармацевтического рынка;
- ускорить продвижение инновационных лекарственных средств;
- автоматизировать формирование регистрационного досье и сократить сроки прохождения процедур допуска продукции на рынок;
- усилить защиту потребителей продукции от фальсифицированных лекарственных средств или препаратов ненадлежащего качества;
- снизить издержки на сопровождение логистических операций;

- упростить работу профильных контрольно-надзорных органов.

В связи с тем, что рынок представленной для потребителей фармацевтической продукции имеет исторический характер, необходимо учитывать, что возможность внедрения подобных технологий оправдана в первую очередь для современных высокотехнологичных препаратов. В то же время, традиционные лекарственные средства могут использовать отдельные, наиболее актуальные для них компоненты данных высокотехнологичных систем, например, управление логистикой.

В управлении жизненным циклом лекарственного препарата можно выделить два основных компонента, первый из них представляет деятельность, выполняемую с использованием управленческих технологий. Эта деятельность направлена на решение *PLM* задач, возникающих в ходе жизненного цикла препарата. В их числе:

- управление стоимостью жизненного цикла препарата с использованием методологии оценки медицинских технологий;
- управление ресурсами;
- управление рисками;
- управление потребительскими свойствами;
- интегрированная логистическая поддержка;
- управление качеством и прочие.

Второй компонент управления жизненным циклом препарата связан с информационным обеспечением. Технологии, включающие нормативное обеспечение, методы, методики, программные и технические средства, посредством которых осуществляется информационная поддержка жизненного цикла, представляют собой *CALS*-технологии.

Многообразие процессов жизненного цикла и необходимость их оптимизации требуют активного информационного взаимодействия субъектов (организаций и отдельных лиц), участвующих в их осуществлении и поддержке. С ростом числа участников объем используемой и передаваемой информации резко возрастает. Это приводит к необходимости создания единого информационного пространства, в основе которого лежит применение открытых архитектур, международных стандартов, совместное использование данных и совместимых программно-технических средств.

Для новых высокоэффективных лекарственных средств единое информационное пространство обеспечит взаимодействие исследовательских центров и производственных предприятий, поставщиков, органов государственного управления и конечного потребителя на всех стадиях обращения лекарственного препарата [4].

Создание информационных систем, поддержки жизненного цикла продукции, было начато в 80-х годах XX века и ориентировалось на управление материально-техническим обеспечением. В их основу были положены стандарты, регламентирующие

требования к обмену электронными документами и представлению данных о продукции.

В дальнейшем идея превратилась в глобальную стратегию повышения эффективности бизнес-процессов за счет перехода на безбумажную электронную технологию обмена данными и информационной интеграции всех этапов жизненного цикла продукции, которая и получила название *CALS*-технологий.

В целом в основу концепции внедрения на фармацевтическом рынке *CALS*-технологий должны быть положены следующие ключевые идеи:

- системность подхода, в рамках которого осуществляется поддержка всех процессов жизненного цикла препарата, не ограничиваемая рамками одного предприятия и географическими границами;
- радикальный отказ от бумажных документов как способа представления результатов интеллектуальной деятельности и обмена информацией; переход к прямому использованию и обмену электронными данными без их бумажного документирования;
- переход от традиционных технологий, методов и средств организации научно-технического производства к современным компьютерным технологиям, методам и средствам; адаптация действующих нормативных документов к новым условиям;
- акцент на информационную интеграцию и совместное использование данных за счет применения комплекса международных стандартов, определяющих методы и форматы представления информации в различных процессах ЖЦ изделия;
- ориентация на преимущественное использование универсальных коммерческих программно-технических решений, представленных на рынке.

Технологии *CALS* позволят обеспечить решение ряда конкретных задач, основанных на высокой значимости лекарственных препаратов для профилактики и сохранения здоровья. Наиболее значимыми из них являются:

- 1) накопление, хранение и систематическое обновление данных о лекарственном средстве, получаемое на всех стадиях его жизненного цикла;
- 2) согласование, утверждение и систематическое отслеживание выполнения требований к качеству препарата и его компонентов;
- 3) параллельное проведение формирования регистрационного досье и организации производственных мощностей;
- 4) кодификация препаратов, в том числе формирование *RFID* идентификатора для отслеживания перемещений упаковок готового лекарственного препарата;
- 5) мониторинг терапевтической эффективности и возникновения нежелательных побочных явлений, позволяющий накапливать и анализировать фактические данные о безопасности и эффективности применения препарата;
- 6) электронная технология создания инструкций по медицинскому применению и нормативной документации на препарат, обеспечивающая:

- возможность с минимальными затратами поддерживать актуальное состояние документации при изменениях показаний к применению, производственных площадок, вспомогательных веществ и т.д.;

- многократное сокращение физических объемов «бумажной» документации, сокращение затрат времени на поиск нужной информации как для специалистов, так и для конечных потребителей;

7) стандартизация процессов и технологий управления жизненным циклом и информационного взаимодействия всех участников обращения лекарственного препарата на всех стадиях, обеспечивающая единообразие действий и интерпретации данных всеми участниками процесса, а также возможность многократного использования однажды созданных данных, что существенно снижает затраты и время на информационную поддержку процессов управления жизненным циклом.

Для решения перечисленных задач организациями, специализирующимися в сфере информационных технологий и обращения лекарственных средств, должны быть разработаны специализированные информационные системы автоматизации и интеграции деятельности. Эти системы должны быть объединены общей концепцией, которая описывает совместную рабочую среду для пользователей, позволяющую управлять, отслеживать и контролировать всю информацию, относящуюся к лекарственному препарату на протяжении всего его жизненного цикла. При разработке информационных систем должны использоваться современные подходы к моделированию технических требований, ориентированные на решение конкретных задач [1].

Данные направления работ в той или иной мере уже сегодня решаются на уровне отдельных организаций в рамках конкретных проектов. Например, спектр задач, стоящий перед ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ «НЦЭСМП»), требует вовлечения в единый комплекс экспертных, научно-исследовательских и сопровождающих их административно-хозяйственных работ практически всех сотрудников. В связи с этим, одной из первоочередных задач в организации производственного процесса является организация координации работы различных подразделений, с одновременно проводимой автоматизацией работы внутри самих подразделений.

На текущий момент большая часть направлений деятельности, выполняемых в ФГБУ «НЦЭСМП», имеет информационную систему для их автоматизации и контроля со стороны руководства учреждения. И в свою очередь между данными информационными системами налажено автоматизированное взаимодействие. Можно выделить несколько наиболее значимых направлений автоматизации.

1. Ведение перечней государственных заданий и учет работ, выполняемых экспертными подразделениями ФГБУ «НЦЭСМП» в ходе их реализации.

2. Учет работ, проводимых в испытательных центрах учреждения, включает в себя как модули, отвечающие за поступление заданий на проведение испытаний в рамках выполнения госзаданий, так и модули контролирующие перемещение образцов лекарственных средств внутри лабораторного комплекса.

3. Анализ данных, полученных в результате работы основных информационных систем ФГБУ «НЦЭСМП». Собранная информация необходима как для формирования отчетов по выполненным госзаданиям, так и для внутреннего контроля со стороны руководства Учреждения. Также полученные сведения используются для планирования финансово-экономической деятельности Научного центра.

4. Организация взаимодействия между подразделениями Научного центра, размещенными на различных площадках.

5. Создание системы автоматизации административно-хозяйственной деятельности, включая бухгалтерское, кадровое, плановое и материально-техническое обеспечение.

Имеющиеся программно-технические решения, внедренные во все сферы деятельности учреждения,

позволяют рассматривать данную организацию в качестве модели для отработки общих принципов Концепции применения *CALS*-технологий в сфере обращения лекарственных средств [5, 6].

Для внедрения Концепции применения *CALS/PLM*-технологий в сфере обращения лекарственных средств в общую практику необходимо проведение ряда работ по созданию отечественной нормативно-технической базы. Должны быть созданы рекомендации по стандартизации и другие нормативные документы, регламентирующие различные аспекты *CALS/PLM*-технологий и их применения в фармацевтической отрасли. Необходимы исследовательские и опытно-конструкторские работы, имеющие целью создание научно-методических основ и программно-технических средств, реализующих отдельные элементы, относящиеся к *CALS*-технологиям.

Создание единой концепции *CALS*-технологий и планомерное внедрение ее в жизнь, несомненно, позволит увеличить эффективность фармацевтической отрасли в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Soffer A, Dori D. Model-Based Requirements Engineering Framework for Systems Life-Cycle Support. Berlin–Heidelberg: Springer; 2013.
2. Судов ЕВ, Левин АИ. Концепция развития *CALS*-технологий в промышленности России. М.: Прикладная логистика; 2002.
3. Суханов АА, Рязанцев ОН, Артизов СА и др. Концепция развития ИПИ-технологий для продукции военного назначения, поставляемой на экспорт. М.: Прикладная логистика; 2013.
4. Меркулов ВА, Бунятян НД, Кошечкин КА, Сбоев ГА. Современное состояние и перспективы развития единого информационного пространства ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. *Ведомости НЦЭСМП* 2013; 4: 38–42.
5. Меркулов ВА, Сакаева ИВ, Кошечкин КА, Сбоев ГА. Опыт создания системы управления качеством в лабораториях на примере практики внедрения Лабораторной информационной системы. *Ведомости НЦЭСМП* 2012; 4: 11–18.
6. Меркулов ВА, Кошечкин КА, Яворский АН. Методические подходы к формированию информационной среды ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России. *Ведомости НЦЭСМП* 2011; 1: 49–53.
7. Приказ Минпромторга РФ от 23 октября 2009 г. № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» [cited 2013 Aug 6]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_94066/.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Кошечкин Константин Александрович. Начальник Управления информатизации, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Кошечкин Константин Александрович; Koshechkin@expmed.ru

REFERENCES

1. Soffer A, Dori D. Model-Based Requirements Engineering Framework for Systems Life-Cycle Support. Berlin–Heidelberg: Springer; 2013.
2. Sudov EV, Levin AI. The concept of development of *CALS*-technologies in Russian industry. Moscow: Prikladnaya logistika; 2002 (in Russian).
3. Suhanov AA, Ryazantsev ON, Artizov SA et al. The concept of development of IPI-technologies for military products supplied for export. Moscow: Prikladnaya logistika; 2013 (in Russian).
4. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Koshechkin KA, Sboev GA. Current state and prospects of development of a common information space of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; 4: 38–42 (in Russian).
5. Merkulov VA, Sakaeva IV, Koshechkin KA, Sboev GA. Experience of creating a quality management system in laboratories on example of implementation practice of Laboratory information system. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; 4: 11–18 (in Russian).
6. Merkulov VA, Koshechkin KA, Yavorsky AN. Methodological approaches to the formation of the information environment of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2011; 1: 49–53 (in Russian).
7. Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation of October 23, 2009 № 965 «On approval of the Strategy of development of pharmaceutical industry in the Russian Federation for the period up to 2020» № 965, 23.10.2009 [cited 2013 Aug 6]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_94066/ (in Russian).

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
Koshechkin KA. Head of Office of informatization. Candidate of Biological Sciences.

Требования к качеству и методам анализа фармакопейных стандартных образцов растительного происхождения

Т.Б. Шемерянкина, Е.И. Саканян, В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян,
Е.Л. Ковалева, Л.И. Митькина, В.А. Яшкир

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: В соответствии с современной тенденцией развития фармакопейного анализа, направленной на гармонизацию требований, предъявляемых к качеству лекарственных средств и их унификации, разработка нормативной документации на стандартные образцы должна содержать набор методов оценки их качества, базирующихся на применении современных методов физико-химического анализа. Использование этих методов предполагает наличие соответствующих стандартных образцов, использование которых в анализе обеспечивает достоверность и специфичность проводимых исследований. Рассмотрены особенности фармакопейных стандартных образцов растительного происхождения и требования к их аттестации, в частности, для установления подлинности, испытания на чистоту, для количественного определения. Для обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения при их применении в медицинской практике необходима сквозная стандартизация исходного лекарственного растительного сырья и получаемого на его основе препарата.

Ключевые слова: фармакопейный стандартный образец; стандартный образец; фармакопея; стандартизация; фармакопейный анализ; лекарственное растительное сырье; фитопрепараты; субстанция.

THE REQUIREMENTS FOR METHODS OF ANALYSIS AND THE QUALITY OF PHARMACOPOEIA REFERENCE STANDARDS FOR HERBAL MEDICINES

T.B. Shemeryankina, E.I. Sakanyan, V.A. Merkulov, N.D. Bunyatyan,
E.L. Kovalyova, L.I. Mit'kina, V.A. Yashkir

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: According to current trends in the development of pharmacopoeial analysis, related to harmonization and standardization of the requirements for drug quality and drug standardization, newly developed regulatory documents for reference standards (RS) must contain a number of methods for RS quality assessment based on modern physical and chemical analytical methods. These methods require appropriate reference standards, which assure the accuracy and the specificity of a research. The article describes the characteristics of pharmacopoeia reference standards for herbal medicines and their certification requirements, specifically for identification, purity test and assay. To ensure the quality, efficacy and safety of herbal medicines used in medical practice continuous standardization of raw herbal materials and a related preparation is required.

Key words: pharmacopoeia reference standard; reference standard; pharmacopoeia; standardization; pharmacopoeial analysis; raw herbal materials; phytopreparations; substance.

Лекарственные средства растительного происхождения в настоящее время относятся к числу наиболее популярных и востребованных. Количество лекарственных препаратов этой группы, представленных на отечественном фармацевтическом рынке насчитывает на сегодняшний день около 4000 наименований.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) использование лекарственных средств растительного происхождения на мировом рынке характеризуется тенденцией к росту, и в ближайшие 10 лет их доля в общем объеме потребления фармацевтических препаратов может достигнуть 60% [8].

Лекарственные растения, как правило, содержат десятки различных соединений, являющихся продуктами первичного или вторичного синтеза растительных клеток. В составе лекарственного препарата в зависимости от дозировки и формы приема, они способны оказывать различное воздействие на человеческий организм, в том числе и токсическое.

Для обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения при их применении в медицинской практике необходима сквозная стандартизация исходного лекарственного растительного сырья и получаемого на его основе препарата.

При этом, оценка качества исходного лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения должна базироваться на применении современных методов физико-химического анализа, таких как: спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия), масс-спектрометрия, инфракрасная спектрометрия (ИК-спектроскопия), ультрафиолетовая спектрофотометрия (УФ спектрофотометрия), различных видах хроматографических исследований (высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), тонкослойная хроматография (ТСХ), газожидкостная хроматография (ГЖХ). Использование этих методов

предполагает наличие соответствующих стандартных образцов (СО), использование которых в анализе обеспечивает достоверность и специфичность проводимых исследований.

Отличительной особенностью стандартного образца растительного происхождения является то, что один и тот же СО может использоваться для оценки качества различного лекарственного растительного сырья (ЛРС). Например, СО флавоноидного состава, рутин применяется для подтверждения подлинности и количественного определения флавоноидов в различных флавоноидосодержащих препаратах на основе березы листьев (*Betulae folia*), бессмертника песчаного цветков (*Helichrysi arenarii flores*), земляники листьев (*Fragariae folia*), фиалки травы (*Violae herba*) и др.

В настоящее время роль стандартных образцов (СО) в современном фармацевтическом анализе неуклонно растет. Однако, если в анализе синтетических субстанций используются стандартные образцы преимущественно в виде индивидуальных соединений, то стандартные образцы растительного происхождения могут быть как в виде индивидуальных соединений (рутин, кверцетин и др.), так и в виде суммы двух, трех, четырех биологически активных соединений (БАС) (капсаицин, сангвиритрин, эсцин и др.) вплоть до очищенных растительных экстрактов, содержащих сумму БАС (наперстянки экстракт). При использовании СО, состоящего из нескольких соединений, как правило, близких по химическому строению (например эсцин состоит из суммы четырех тритерпеновых гликозидов (эсцин *Ia* и *Ib*, изоэсцин *Ia* и *Ib*), необходимо при проведении исследований учитывать все компоненты данного СО.

В зависимости от химической природы СО относятся к различным классам биологически активных соединений:

- СО сердечных гликозидов — апобиозид, дигоксин, наперстянки экстракт, медилазид, олиторизид, целанид кристаллический, эризимин; эризимозид и др.
- СО алкалоидов — апоатропина гидрохлорид, берберина бисульфат, кофеина основание, ликорин, морфина основание; нуфлеин-стандарт, промалин, сангвиритрин, эргометрина малеат, эргометрина тартрат и др.
- СО флавоноидов — рутин, гесперидин, гиперозид, дигидрокверцетин, изосалипурпурозид, кверцетин, ликуразид, лютеолин, лютеолин-7-гликозид, оонин, силибин, силидианин и др.
- СО других биологически активных веществ растительного происхождения — алпизарин, датисцин, иммуномакс, ксантотоксин, нигедаза, псорален, розавин, сирингин и др.

В России впервые применение стандартных образцов в фармакопейном анализе было описано в ГФ XIII издания: в методах биологической стандартизации листьев наперстянки, травы горичвета, листьев ландыша, семян строфанта применялись так называемые «стандартные препараты», выпускаемые Всесоюзным

научно-исследовательским химико-фармацевтическим институтом имени Орджоникидзе в г. Москве.

В ГФ IX издания представлена фармакопейная статья на СО «Эргометрина малеат», предназначенный для анализа спорыньи (*Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne).

В ГФ X издания появилась первая общая фармакопейная статья (ОФС) «Стандартные образцы» и приведены примеры использования в ФС более 50 стандартных образцов, из них 15 — растительных.

В ОФС «Стандартные образцы» ГФ XI издания были введены понятия государственного стандартного образца (ГСО), рабочего стандартного образца (РСО), СО веществ-свидетелей. [1].

Фармакопейный анализ большинства видов ЛРС проводят в настоящее время с применением фармакопейных стандартных образцов (ФСО), представляющих собой индивидуальные соединения. Однако, в Российской Федерации ассортимент отечественных ФСО, используемых в оценке качества лекарственных средств невелик.

В соответствии с современной тенденцией развития фармакопейного анализа, направленной на гармонизацию требований, предъявляемых к качеству ЛС и их унификацию, разработка нормативной документации на ФСО должна основываться на соответствующих рекомендациях ВОЗ и директивах ЕС, содержащих полную классификацию методов оценки качества стандартных образцов, а также требования USP [4, 5, 6, 7].

В соответствии с требованиями ведущих зарубежных фармакопей ФСО, в том числе растительного происхождения, подразделяются на следующие категории:

Первичный стандартный образец. Стандартный образец, обладающий необходимыми свойствами для целенаправленного использования, проверка пригодности которого осуществляется без сравнения с существующими стандартными образцами

Вторичный стандартный образец. Стандартный образец, аттестованный путем сравнения с первичным стандартным образцом.

СО, полученные из лекарственного растительного сырья с использованием общепринятых методов фитохимических производств, следует как и субстанции называть фитохимическими. Требования к фитохимическим стандартным образцам такие же, как и к химическим СО. Они также могут быть первичными и вторичными.

При выборе стандартного образца для проведения фармакопейного анализа лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе, необходимо акцентировать внимание на его предназначении. Часто стандартные образцы одного и того же вещества могут иметь разное предназначение (для качественного или количественного анализа).

Фармакопейный анализ включает в себя оценку качества лекарственных средств по трем основным направлениям:

- подлинность;
- чистота;
- количественное определение.

Один из важных принципов применения ФСО — обязательное использование для той цели, для которой он был аттестован. Соответственно перечень физико-химических методов анализа, применяемых для оценки качества ФСО должен отвечать требованиям по использованию фармакопейных стандартных образцов. Субстанция, которую предполагается аттестовать в качестве ФСО, должна подвергаться всесторонней проверке, для чего следует использовать широкий спектр аналитических методов.

Аттестация ФСО

1. ФСО для установления подлинности. Для испытания на подлинность (ИК-спектрометрия и УФ-спектрофотометрия, хроматография) можно использовать в качестве СО субстанцию, произведенную согласно технологическому регламенту и соответствующую требованиям нормативной документации, без дополнительной очистки.

Если СО производится впервые, необходимо подтвердить его структуру, используя для этого методы химического и физико-химического анализа, такие как элементный анализ, ИК-спектрометрия и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия.

Для стандартных образцов, применяемых в методах оценки подлинности, количественное содержание не указывают.

2. ФСО для испытания на чистоту. Идентичность стандартного образца должна быть подтверждена. Наиболее приемлемыми методами являются ИК-спектрометрия, масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия и элементный анализ. Нет необходимости использовать одновременно все эти тесты, но аналитик должен быть уверен, что стандартный образец идентифицирован. В частности, если вещество используется для идентификации ИК-спектрометрией, рекомендуется проводить дополнительное хроматографическое тестирование чистоты и определение воды (потери в массе при высушивании), так как недостаточная чистота может привести к некорректной интерпретации спектра.

Оценка качества **ФСО примесей**, которые предполагаются использовать для определения чистоты, должна проводиться по показателям «Подлинность» и «Количественное определение». При содержании основного вещества (смеси веществ) примеси от 95% и выше оно принимается за 100%. При содержании основного вещества (смеси веществ) примеси менее 95% в расчетах необходимо учитывать значение фактического содержания.

Для фитостандартов один и тот же ФСО получают из различных видов лекарственного растительного сырья. Например СО сиригин (Элеутерозид В [4-(3-Гидроксипропен-1-ил)-2,6-диметоксифенил]-β-D-глюкопиранозид моногидрат) может быть получен из коры сирени (*Syringa vulgaris*) или из кор-

невищ элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus*), СО рутина (3-рутинозид кверцетина; 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлаво-3-[6-0-(L-Z-рамнопиранозил)] из травы гречихи обыкновенной (*Fagopyrum esculentum*) или из соплодий софоры японской (*Styphnolobium japonicum*) Соответственно и примеси в ФСО могут быть разные.

Состав примесей также может зависеть от качества ЛРС: времени его заготовки, места произрастания, вегетации и др. Несмотря на сложность оценки наличия и количества примесей в фитостандартах, они должны быть идентифицированы и определены количественно.

3. ФСО для количественного определения. Для ФСО, которые предназначаются для количественной оценки ЛС, требуется более широкое тестирование. В таких случаях необходимо, чтобы тесты идентификации дополнялись тестированием чистоты, например, определение примесей хроматографическими методами или определением воды (потери в массе при высушивании) и др. Заданное значение для стандарта, используемого в количественном определении ЛС с применением методов физико-химического анализа, должно базироваться на хроматографических методах, для которых данный стандарт был изначально предназначен.

Селективные методы физико-химического анализа ФСО должны дополняться абсолютным методом (не требующим использования стандартных образцов) для подтверждения массового баланса, например, гравиметрическим, кулонометрическим, титриметрическим или другими подходящими методами, такими, как элементный анализ и т.д.. Если общая масса не подтверждается абсолютным методом, это означает, что могут присутствовать неорганические примеси, которые должны быть изучены. При этом содержание основывается на следующем расчете: сумма содержания основного вещества, воды и летучих растворителей, минеральных и нелетучих органических примесей, должна составлять 100%; установленное значение обычно присваивается «как есть» и ФСО перед использованием не подвергают сушке.

Вторичный стандартный образец утверждается путем сравнения с первичным стандартным образцом. Объем испытаний вторичного стандартного образца не такой большой, как требуется при создании первичного стандартного образца.

Использование ФСО в фармакопейном анализе обеспечивает валидность аналитического метода и получение точных и воспроизводимых результатов, которые не зависят от ошибок, связанных с применением различного оборудования, влиянием межлабораторных различий, т.к. испытуемый и стандартный образцы анализируются в идентичных условиях.

Широкое внедрение фармакопейных стандартных образцов в практику фармакопейного анализа направлено на повышение уровня стандартизации ЛРС и ЛС растительного происхождения путем включе-

ния в нормативную документацию на них современных методов физико-химического анализа, обеспе-

чивающих высокую специфичность и точность проводимого анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Ч. 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2007.
3. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 2. М.: Медицина; 1990.
4. Международная фармакопея. 3-е изд. Т. 3. М.: Медицина; 1990.
5. Reference substances and Infrared reference spectra for pharmacopoeial analysis. August 1999. WHO Technical Report Series, № 885, 1999: Annex 3. World Health Organization. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. Available from: <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/pharmacopea/contents.html>.
6. ISO Guide 34:2000(E). General requirements for the competence of reference material producers. Geneva: ISO; 2000.
7. European Pharmacopoeia. 7th edition. Strasbourg: EDQM; 2010. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
8. Богоявленский АП, Алексюк ПГ, Турмагамбетова АС, Березин ВЭ. Актуальные проблемы стандартизации фитопрепаратов и растительного сырья для их производства. Фундаментальные исследования 2013; 6: 1184–1187 [cited 2013 Oct 22]. Available from: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10000922.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Шемерянкина Татьяна Борисовна. Начальник отдела государственной фармакопей и фармакопейного анализа, канд. фарм. наук.
Саканян Елена Ивановна. Директор Центра фармакопей и международного сотрудничества, д-р фарм. наук.
Меркулов Вадим Анатольевич. Первый заместитель генерального директора, д-р мед. наук.
Бунятян Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук.
Ковалева Елена Леонардовна. Заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.
Митькина Лидия Ивановна. Начальник управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.
Яшкир Вадим Анатольевич. Начальник лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии, канд. хим. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Шемерянкина Татьяна Борисовна; Shemeryankina@expmed.ru

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of Russian Federation. 12th ed. V. 1. Moscow: Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2007 (in Russian).
3. The State Pharmacopoeia of USSR. 11th ed. V. 2. Moscow: Meditsina; 1990 (in Russian).
4. International Pharmacopoeia. 3rd ed. V. 3. Moscow: Meditsina; 1990 (in Russian).
5. Reference substances and Infrared reference spectra for pharmacopoeial analysis. August 1999. WHO Technical Report Series, № 885, 1999: Annex 3. World Health Organization. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. Available from: <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/pharmacopea/contents.html>.
6. ISO Guide 34:2000(E). General requirements for the competence of reference material producers. Geneva: ISO; 2000.
7. European Pharmacopoeia. 7th edition. Strasbourg: EDQM; 2010. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
8. Bogoyavlensky AP, Alekseyuk PG, Turmagambetova AS, Berezin VE. Actual problems of standardization of herbal remedies and plant materials for their production. Fundamentalnye issledovaniya 2013; 6: 1184–1187 [cited 2013 Oct 22]. Available from: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10000922 (in Russian).

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
Shemeryankina TB. Head of the Department of State Pharmacopoeia and pharmacopoeia analysis. Candidate of Pharmaceutical Sciences.
Sakanyan EI. Director of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences.
Merkulov VA. First Deputy Director General. Doctor of Medical Sciences, professor.
Bunyatyana ND. Deputy Director General for the scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.
Kovaleva EI. Deputy Director of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.
Mit'kina LI. Head of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.
Yashkir VA. Head of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy. Candidate of Chemical Sciences.

Статья поступила 29.01.2014 г.

Принята к печати 11.03.2014 г.

Анализ «стоимости болезни» как базовый метод фармакоэкономических исследований различных уровней системы здравоохранения

Р.И. Ягудина¹, М.М. Литвиненко²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова, 119991, Москва, Россия

Резюме: Планирование обеспечения пациентов качественной и достаточной медицинской помощью, включающей как фармакотерапию, так и различные диагностические, терапевтические и другие медицинские услуги, является актуальной проблемой систем здравоохранения во всем мире. Фармакоэкономический (ФЭК) анализ является одним из инструментов, позволяющих осуществить комплексное сопоставление стоимости медицинских вмешательств и их целесообразности, выраженной в виде эффективности, безопасности и (или) качества жизни при альтернативных схемах лечения или профилактики заболевания. Одним из базовых методов ФЭК анализа является метод анализа «стоимости болезни», позволяющий оценить совокупные затраты на ведение пациентов с различными заболеваниями с учетом их особенностей и точки зрения исследования. Приводятся основные этапы анализа «стоимости болезни»: обзор данных литературы, разработка дизайна исследования, анализ затрат. При проведении анализа стоимости болезни выделяют три основных методологических подхода, основывающихся на источнике данных о ведении пациентов с анализируемой нозологией: оценка нормативной документации, оценка экспертного мнения, оценка реальной клинической практики. Сделаны выводы, согласно которым анализ стоимости болезни, являющийся базовым методом экономической оценки медицинских технологий, отличается высокой гибкостью и универсальностью, что позволяет использовать его на различных уровнях организации здравоохранения при планировании бюджетов системы здравоохранения.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ; анализ «стоимости болезни»; прямые затраты; непрямые затраты.

COST OF ILLNESS ANALYSIS AS A BASIC METHOD OF PHARMACOECONOMIC STUDY OF THE DIFFERENT LEVELS OF THE HEALTH CARE SYSTEM

R.I. Yagudina¹, M.M. Litvinenko²

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: One of the topical issues of the world healthcare systems is planning for the purpose of assuring adequate medical care of high quality for patients, including both pharmacotherapy and various diagnostic, therapeutic and other medical services. Pharmacoeconomic analysis (FEA) is one of the tools to implement a comprehensive comparison of the cost of medical interventions and their reasonability described as efficacy, safety, and (or) quality of life in alternative treatment or disease prevention. One of the basic methods of FEA analysis is the «cost of illness» method, which allows to estimate the total costs of various diseases case management, taking into account their characteristics and research perspective. Basic stages of the «cost of illness» analysis are the following: literature review, study design development, cost analysis. When analyzing the cost of illness there are three basic methodological approaches, based on the data source of case management of patients with analyzed nosology. These are the assessment of regulatory documentation, evaluation of expert commentaries, assessment of actual clinical practice. According to the conclusions drawn the «cost of illness» analysis of a disease, which is the basic method of the economic evaluation of medical technologies, is characterized by high flexibility and versatility, it can be used at different levels of health care when planning budgets of a healthcare system.

Key words: pharmacoeconomic analysis; the «cost of illness» analysis; direct costs; indirect costs.

Планирование обеспечения пациентов качественной и достаточной медицинской помощью, включающей как фармакотерапию, так и различные диагностические, терапевтические и другие медицинские услуги, является актуальной проблемой систем здравоохранения во всем мире. Число пациентов с различными заболеваниями, зарегистрированных в программах льготного обеспечения (ЛО), ежегодно растет, что в первую очередь связывают с повышением осведомленности специалистов и населения, а также с активным внедрением скрининговых программ диагностики, направленных на наиболее ран-

нее выявление заболеваний, повышающее положительные перспективы терапии. Другой сложностью в процессе планирования медицинской помощи на различных уровнях системы здравоохранения является многообразие медицинских и фармакотерапевтических подходов к лечению различных нозологий. Так, по данным Государственного реестра по состоянию на январь 2014 года, в Российской Федерации зарегистрировано 23350 субстанций и лекарственных препаратов (ЛП) с учетом форм выпуска и дозировок, более 11000 из которых обладают регистрационными удостоверениями, выданными российским произво-

дителям. Вместе с этим, непрерывное развитие медицинской науки приводит к появлению инновационных фармацевтических препаратов, воспроизведенных копий уже имеющихся препаратов, биоагентов, диагностических методов и других медицинских технологий, которые регистрируются на рынке и вводятся в использование на территории Российской Федерации. Другим фактором, усложняющим планирование бюджета, является ограниченное финансирование системы здравоохранения, часто характеризующееся незначительным ростом экономических ресурсов или его отсутствием. Вместе с этим, следует помнить, что характерной особенностью системы здравоохранения является необходимость учета отсроченного эффекта финансируемых мероприятий.

Все приведенные факторы показывают сложность планирования финансирования системы здравоохранения и организации обеспечения пациентов медицинской помощью надлежащего качества в полном объеме. Фармакоэкономический (ФЭК) анализ является одним из инструментов, позволяющих осуществить комплексное сопоставление стоимости медицинских вмешательств и их целесообразности, выраженной в виде эффективности, безопасности и (или) качества жизни при альтернативных схемах лечения или профилактики заболевания. Одним из базовых методов ФЭК анализа является метод анализа «стоимости болезни», позволяющий оценить совокупные затраты на ведение пациентов с различными заболеваниями с учетом их особенностей и точки зрения исследования.

Анализ «стоимости болезни» — метод изучения всех затрат, связанных с ведением больных с определенным заболеванием как на определенном этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи, а также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью. Не предполагает сравнения эффективности медицинских вмешательств, может применяться для изучения типичной практики ведения больных с конкретным заболеванием и используется для достижения определенных задач, таких как планирование затрат, определение тарифов для взаиморасчетов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования и т.п.

Анализ «стоимости болезни» учитывает как затраты, которые были непосредственно понесены в связи с терапией заболевания, так и упущенный доход государства, связанный с временной или постоянной потерей трудоспособности пациентов, выраженный через потери ВВП, выплаты больничных листов, пособий по инвалидности и др. Вкупе с эпидемиологическими данными, результаты оценки суммарных затрат на ведение пациентов с определенным заболеванием позволяют более эффективно осуществлять планирование бюджета на различных уровнях системы здравоохранения. В терминологии ФЭК анализа, первый тип приведенных выше затрат называется прямыми затратами, а второй тип — непрямыми затратами.

Прямые затраты (*Direct Costs — DC*) — затраты, напрямую связанные с заболеванием или терапией. Это ресурсы, которые должны использоваться в связи с заболеванием и, таким образом, не могут быть использованы по-другому. Прямые затраты в свою очередь делятся на медицинские (непосредственные затраты на лечение) и немедицинские (накладные расходы).

Непрямые затраты (*Indirect Costs — IC*) — затраты, косвенно связанные с заболеванием или вмешательством, чаще всего обусловленные временной или постоянной нетрудоспособностью пациента. Также в некоторых источниках их называют «косвенными затратами».

МЕТОДОЛОГИЯ АНАЛИЗА «СТОИМОСТИ БОЛЕЗНИ»

Проведение анализа «стоимости болезни» включает в себя несколько последовательных этапов. Основными из них являются обзор литературных данных, разработка дизайна исследования, анализ затрат и анализ «стоимости болезни» (рисунок 1).

Первый этап, анализ литературных данных, направлен на решение нескольких проблем. В первую очередь, он позволяет выявить аналогичные российские или иностранные исследования, в случае, если они уже проводились; также обзор литературы в сфере анализируемой нозологии позволяет получить представление о подходах к профилактике, диагностике, терапии и реабилитации пациентов, то есть, фактически, о структуре затрат, которые необходимо будет учесть для наиболее полного анализа.

Второй этап, заключающийся в разработке дизайна исследования, включает в себя определение проблемы и дальнейшую постановку целей и задач исследования, позволяющих решить эту проблему. В ходе этого этапа исследователем разрабатывается дизайн исследования, учитывающий «точку зрения» исследования (пациент, ЛПУ, региональное здравоохранение и т.д.).

Третьим этапом является группировка собранных данных о затратах и их анализ. Группировка затрат по типам позволяет упростить их дальнейший анализ и более наглядно показать структуру.

После проведения анализа затрат следует формирование выводов и их интерпретация, включающая сравнительный анализ различных статей расходов при ведении пациентов, выявление наиболее и наименее дорогостоящих медицинских вмешательств и групп медицинских вмешательств.

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ ДЛЯ АНАЛИЗА «СТОИМОСТИ БОЛЕЗНИ»

Одной из сложностей, возникающих при проведении анализа стоимости болезни, являются трудности в определении источника таких данных, как объем и направление медицинской помощи с учетом стадии ведения пациента с определенной нозологией. При



Рис. 1. Схема проведения анализа «стоимости болезни»

проведении анализа стоимости болезни выделяют три основных методологических подхода, основывающихся на источнике данных о ведении пациентов с анализируемой нозологией: оценка нормативной документации, оценка экспертного мнения, оценка реальной клинической практики (рисунок 2).

Наиболее доступным и, вместе с этим, наиболее удобным источником данных для оценки стоимости болезни является нормативная документация, и, в частности, утвержденные Министерством здравоохранения стандарты оказания квалифицированной медицинской помощи. Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», применение порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи позволяет обеспечить доступность и качество медицинской помощи, оказываемой пациентам с различными нозологиями. Метод оценки стандарта медицинской помощи основывается на утвержденных порядках и объемах оказания медицинской помощи.

Оценка экспертного мнения в свою очередь позволяет оценить стоимость заболевания с учетом реальной ситуации в отдельно взятой популяции, определенной географически, клинически или какими-либо другими критериями. Данный метод является единственным доступным способом в случае отсутствия стандартов оказания медицинской помощи или другой нормативной документации по изучаемой нозологии, а также для оценки заболеваний, по которым не ведутся регистры пациентов и отсутствуют другие открытые источники информации о реальной клинической практике. Для анализа «стоимости болезни» данным методом обычно требуется проведение анкетирования экспертов и статистическая об-



Рис. 1. Виды источников информации для проведения анализа «стоимости болезни»

работка полученных данных для выявления реальных объемов оказываемой медицинской помощи, однако возможно также использование результатов уже проведенных и опубликованных опросов.

Анализ методом оценки реальной клинической практики, также как и метод оценки экспертного мнения, позволяет увидеть и оценить реальные затраты для определенных нозологий на уровне конкретного ЛПУ, региона или страны. Данный метод удобно использовать при экономической оценке нозологий, для которых на момент исследования не существует утвержденных стандартов. Одним из основных источников информации для оценки реальной клинической практики в РФ являются клинические базы данных пациентов с различными нозологиями. Ретроспективная оценка таких баз, заполняемых в ЛПУ, позволяет выявить структуру реальных затрат, которые были понесены в рамках исследуемого ЛПУ или региона за определенный период времени.

Специфичным источником данных о структуре и объеме затрат при проведении ФЭК анализа являются регистры пациентов, представляющие данные о реальной клинической практике, а так же о динамике ведения пациентов.

Регистр пациентов — это организованная система сбора информации о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих/получивших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения (наблюдаются в одном или ряде ЛПУ).

На данный момент в РФ имеется несколько действующих регистров пациентов, функционирующих на различных уровнях организации здравоохранения. Предпосылкой для разработки федеральных регистров пациентов стал запуск программы льготного лекарственного обеспечения больных с редкими и дорогостоящими заболеваниями — так называемая программа «7 нозологий», так как все пациенты, состоящие в данной программе, согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития

РФ от 4 апреля 2008 г. № 162н «О порядке ведения Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей» обязательно вносятся в Федеральный регистр.

Вместе с этим следует понимать, что более полные учет и оценка затрат позволяют получить и более достоверные и отражающие реальную ситуацию результаты анализа, а также обеспечивают сопоставимость нозологий между собой.

ДЕТАЛИЗАЦИЯ АНАЛИЗА «СТОИМОСТИ БОЛЕЗНИ»

Анализ стоимости болезни является достаточно гибким методом за счет возможности его высокой детализации и, благодаря этому, использования на различных уровнях организации здравоохранения. Детализация анализа определяется на стадии разработки дизайна исследования и зависит от интересов исследователя и конечного потребителя результатов оценки (организатора здравоохранения или другого лица, принимающего решения), от характеристик оцениваемой нозологии и имеющихся данных.

На данный момент можно выделить шесть основных видов детализации анализа:

- по типам затрат;
- по особенностям пациентов;
- по этапам проводимой терапии;
- по анализируемой популяции;
- по уровням организации здравоохранения;
- по временному горизонту.

Детализация по типам затрат. Дизайн анализа «стоимости болезни» может учитывать включение различных типов затрат в зависимости от цели и задач исследования и наличия доступной информации. Так, например, в большинстве российских и иностранных исследований учитываются только прямые затраты, однако они не являются достаточными при оценке стоимости болезни на федеральном уровне, т.к. не отражают полного влияния на бюджет системы здравоохранения за счет снижения или потери трудоспособности пациентов, потерь ВВП региона или страны в целом, сопряженных с заболеванием и т.д. Таким образом, оценка всех типов затрат позволяет получить наиболее точные и полные результаты анализа «стоимости болезни», используемые на всех уровнях принятия решений.

Детализация по особенностям пациентов. В первую очередь, данный вид подразумевает детализацию по полу и возрасту. Известно, что ряд заболеваний встречается только у мужчин или у женщин или достоверно диагностируется чаще у определенного пола. Так, рак предстательной железы будет оцениваться только для пациентов мужского пола, в то время как остеопороз диагностируется у женщин по разным данным чаще на 80% и более, но подразумевает наличие также и пациентов мужского пола, что делает

целесообразной оценку для обоих полов с их разделением. Также к особенностям пациента относятся форма и стадия течения заболевания, по которым возможно проведение отдельной оценки, например, наличие или отсутствие метастазов в случае онкологических заболеваний.

Детализация по этапам проводимой терапии. В первую очередь подразумевается деление на амбулаторный и стационарный этапы наблюдения и ведения пациентов. Более подробная детализация в свою очередь позволяет отдельно оценить стадии профилактики заболевания, его диагностики и терапии, включающей в себя медицинские услуги и фармакотерапию на амбулаторном и стационарном этапах, пребывание пациентов в отделениях ЛПУ, а также реабилитационные мероприятия и санитарно-курортное лечение. Анализ «стоимости болезни» может включать как отдельные этапы терапии, например, только стационарное лечение пациентов, так и сумму определенных исследователем этапов. Выбор этапов ведения пациента так же зависит от особенностей оцениваемого заболевания и конечного потребителя результатов анализа. Так, например, для бронхиальной астмы наиболее актуальными этапами будет фармакотерапия и ведение пациентов на стационарном этапе, складывающееся из диагностики, медицинских услуг и пребывания в стационарном отделении, связанном с необходимостью госпитализации при обострениях. При ориентации на конечного потребителя результатов анализа в случае, например, уровня ЛПУ наиболее актуальными окажутся затраты на диагностику и стационарное ведение, затрагивающие бюджет учреждения, в то время как для регионального и федерального уровня будут также важны затраты на амбулаторный этап и реабилитацию, так как они финансируются за счет региональных и федеральных бюджетов.

Детализация по анализируемой популяции. Детализация анализа «стоимости болезни» по популяции включает ранжирование по таким популяционным единицам, как отдельные пациенты, все пациенты определенного ЛПУ, города, региона или области, а так же всей страны. Анализ «стоимости болезни», проведенный для уровня пациента, позволяет оценить стоимость болезни при ведении среднестатистического пациента с выбранной нозологией и экстраполировать полученные результаты на большую популяцию. Источником для такой оценки может служить стандарт оказания медицинской помощи, национальные руководства по лечению пациентов с определенными нозологиями, оценка реальной клинической практики и т.д.

Уровень отдельного ЛПУ в свою очередь используется главным врачом ЛПУ и позволяет оптимизировать статьи расходов, выявить соотношение затрат на диагностику, лекарственную терапию и медицинские услуги в рамках одного учреждения внутри одной нозологии или сопоставить нозологии между собой, а также сопоставить «свое» ЛПУ с другими

ЛПУ региона и/или страны по затратам на терапию отдельных заболеваний.

Уровень региона показывает общую стоимость нозологии для региона (области, республики) в целом и предоставляет возможность прогнозного моделирования. Это актуально как для заболеваний, включенных в региональные программы, так и для остальных заболеваний, финансируемых из регионального бюджета. Также на уровне региона становится актуальным учет непрямых затрат, к которым относятся потери ВВП региона вследствие нетрудоспособности больных, а так же затраты на пособия по инвалидности и листкам временной нетрудоспособности.

Оценка затрат на ведение пациентов на уровне страны показывает общую стоимость нозологии в целом и предоставляет возможность сравнить данную страну по этому показателю с другими странами. Оценка стоимости болезни на уровне страны является особенно актуальной при экономической оценке высокзатратных нозологий, например, заболеваний, включенных в федеральную программу «7 нозологий».

Детализация по уровням организации здравоохранения. Детализация по уровням организации здравоохранения схожа с детализацией по популяции и непосредственно отражает «точку зрения» исследования и варьируется в зависимости от конечного потребителя результатов анализа — главного врача ЛПУ, организатора регионального здравоохранения, например, губернатора края, региона или области, и организатора здравоохранения федерального уровня — министра здравоохранения РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев ПА. Клинико-экономический анализ. М.: НЬЮДИМЕД; 2008.
2. Хабриев РУ, Куликов АЮ, Аринина ЕЕ. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина; 2011.
3. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Аринина ЕЕ, Усенко КЮ. Фармакоэкономика алкоголизма. М.: Медицинское информационное агентство; 2010.
4. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Комаров ИА. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика 2011; 3: 3–6.
5. Ягудина РИ, Литвиненко ММ, Сороковиков ИВ. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. Фармакоэкономика 2011; 4: 3–7.
6. Koopmanschap MA, Rutten FF. A practical guide for calculating indirect costs of disease. Pharmacoeconomics 1996 Nov; 10(5): 460–6.
7. Larg A., Moss Jr. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. Pharmacoeconomics. 2011 Aug; 29(8): 653–71.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Ягудина Роза Исмаиловна. Директор центра образовательных программ, д-р фарм. наук.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Литвиненко Мария Максимовна. Исследователь лаборатории фармакоэкономических исследований, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ягудина Роза Исмаиловна, Yagudina@expmed.ru

Статья поступила 13.02.2014 г.

Детализация по временному горизонту. Детализация по временному горизонту позволяет оценивать как отдельные курсы терапии в зависимости от особенностей заболевания, длительности госпитализации, длительности проводимой фармакотерапии и др., так и затраты на ведение пациента в течение одного календарного года, нескольких лет или в течение всей жизни.

Одним из примеров, иллюстрирующих возможности анализа «стоимости болезни», может послужить проведенный в 2010 году анализ экономических последствий алкоголизма для государства [3]. В ходе данного исследования оценивались прямые и непрямые затраты на всю популяцию пациентов в РФ. Полученные результаты, приведенные в таблице 1, отражают, что общая величина экономического бремени превышает 640 млрд. руб.

Следует отметить, что, по данным 2007 года, общее экономическое бремя составило 1,95% всего ВВП России; показатель ВВП за 2013 год составил 66698 млрд. руб. и на общее социально-экономическое бремя пациентов с алкоголизмом при пересчете на данные этого года пришлось 0,97% всего объема ВВП.

Таким образом, анализ стоимости болезни, являющийся базовым методом экономической оценки медицинских технологий, отличается высокой гибкостью и универсальностью, что позволяет использовать его на различных уровнях организации здравоохранения при планировании бюджетов системы здравоохранения.

REFERENCES

1. Vorobiev PA. Clinical and economic analysis. Moscow: NEWDIAMED; 2008.
2. Habriev RU, Kulikov AY, Arinina EE. Methodological basis of pharmacoeconomic analysis. Moscow: Meditsina; 2011.
3. Yagudina RI, Kulikov AY, Arinina EE, Usenko KY. Pharmacoeconomics of alcoholism. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010.
4. Yagudina RI, Kulikov AY, Komarov IA. The methodology of the analysis of the «cost» in pharmacoeconomic studies. Farmakoeconomika 2011; 3: 3–6.
5. Yagudina RI, Litvinenko MM, Sorokovikov IV. Registers of patients: structure, function, the possibility of using. Farmakoeconomika 2011; 4: 3–7.
6. Koopmanschap MA, Rutten FF. A practical guide for calculating indirect costs of disease. Pharmacoeconomics 1996 Nov; 10(5): 460–6.
7. Larg A., Moss Jr. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. Pharmacoeconomics. 2011 Aug; 29(8): 653–71.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Yagudina RI. Director of Center for Educational Programs. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

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

Litvinenko MM. Researcher of Laboratory for pharmacoeconomic studies. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Принята к печати 11.03.2014 г.

К сведению авторов

Требования к рукописям, направляемым в журнал «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения» Утверждены на заседании редакционной коллегии журнала 06.03.2014 г.

Журнал «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения» является рецензируемым научно-практическим журналом. В журнале публикуются статьи, посвященные вопросам экспертизы качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, а также различным аспектам их стандартизации и рационального применения.

Решение о возможности публикации статьи принимается главным редактором (заместителем главного редактора) с учетом мнения рецензента(ов) — см. «Порядок рецензирования статей в журнале «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения» на сайте журнала journals.regmed.ru.

Решение о возможности публикации статьи принимается главным редактором (заместителем главного редактора) с учетом мнения рецензента(ов) — см. пп. 3–8 и пп. 11–13 «Порядка рецензирования статей в журнале «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения»

С 2014 года редакция журнала при приеме и оформлении статей руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» — так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим принимаются к печати только статьи, оформленные в соответствии с этими требованиями. Настоящие правила подготовлены в соответствии с пятой редакцией Ванкуверского стиля от 1997 г. (<http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf>; <http://www.m-vesti.ru/rules/vancouver.html>).

Основные рубрики журнала:

- экспертиза лекарственных средств;
- клиническая фармакология;
- обзорные и проблемные статьи;
- государственная фармакопейка;
- фармакоэкономика;
- профессиональная подготовка специалистов.

Требования к оформлению рукописи

1. Статьи предоставляют в виде бумажной версии (в 1 экземпляре) и электронной версии, полностью идентичной распечатанному на бумаге экземпляру. Электронная версия представляется в одном из форматов MS Word (*.doc, *.docx или *.rtf) на съемных носителях (CD-диски) или по электронной почте, адрес которой указан ниже.

Статья должна иметь направление от учреждения, в котором она выполнена, с разрешением на опубликование и лицензионный договор о предоставлении права использования произведения, заполненный и подписанный на каждого автора (в двух экземплярах каждый) (см. Приложение, Бланк договора опубликован в журнале «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения» № 1, 2014 и на сайте журнала journals.regmed.ru).

Размер экспериментальной статьи не должен превышать 14 страниц формата A4 (шрифт Times New Roman, размер 14, через два интервала). В указанный объем входят: текст статьи, таблицы, резюме и список источников литературы (на отдельных листах). Объем обзорной статьи может превышать размер указанный объем, но его необходимо согласовывать с редакцией. Текст должен располагаться на одной стороне листа с двойным интервалом между строками, с полями на левой стороне листа (не менее 3,0 см) и на правой стороне листа (не менее 1 см).

Статьи должны быть тщательно отредактированы. Авторы несут ответственность за оформление текста, особенно за правильную научную терминологию.

Схема построения статьи:

- в левом верхнем углу приводится шифр УДК;

- название статьи (прописными буквами);
- фамилия(и) автора(ов) и инициалы;
- организация (если авторы из разных организаций, то следует поставить одинаковые значки около фамилии автора и названия соответствующей организации);
- полный почтовый адрес каждой организации (с указанием индекса города; названия улицы, номера дома; для университетов — название факультета или института);
- адрес электронной почты каждой организации;
- «Статья поступила» (дата проставляется редакцией), «принята к печати» (дата проставляется редакцией);
- реферат статьи (150–250 слов, реферат должен содержать максимальное число ключевых слов, характеризующих содержательную часть статьи);
- ключевые слова (не менее 10);
- содержание статьи (редколлегия рекомендует стандартизировать структуру представляемого материала, излагая его в следующей последовательности: «Введение», заканчивающееся формулировкой цели работы; «Материалы и методы»; «Результаты и обсуждение»; «Выводы»);
- подписи к рисункам (на отдельной странице(ах));
- таблицы (на отдельной странице);
- список литературы (на отдельной странице(ах));
- рисунки (каждый на отдельной странице);

2. При подготовке библиографической информации авторам статьи необходимо помнить, что международные системы библиометрического анализа строятся на статистике, получаемой в результате автоматического наложения и получения совпадений (установления связей, идентичности) анализируемых объектов по их формальным признакам принадлежности к определенной семантической единице (в данном случае, к определенному автору, организации, названию журнала и т.д.). Поэтому фамилии авторов должны быть продублированы на английском языке. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

На английский язык должны быть продублированы данные об аффилировании авторов (наименования организаций, представивших статью, и адреса авторов). Например:

Kuban State University, 149 Stavropolskaya Street, 350040 Krasnodar, Russian Federation;

M.V. Lomonosov Moscow Academy of Fine Chemical Technology, 86 Vernadskogo Ave., Moscow 119571, Russian Federation;

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expertise of Medical Application Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation;

Crimea State Medical University named after S.I. St. Georgievsky, Department of Pediatrics with the Course of Child's Infectious Diseases, 5/7 Lenin boulevard, Simferopol, 95006, Ukraine;

Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow 125315, Russian Federation.

Допустимо не указывать улицу, но обязательно привести почтовый индекс.

Для авторов важно придерживаться указания одного места работы, так как данные о принадлежности организации являются одним из основных определяющих признаков для идентификации автора поисковыми системами. В отношении организации(ий) важно, чтобы был указан официально принятый английский вариант наименования (в соответствии с

Уставом организации). Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов поисковыми системами, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов международными базами цитирования.

Название статьи должно быть информативным и не содержать сокращений за исключением общепринятых. Название статьи не должно начинаться с неопределенных слов, например, таких как «некоторые вопросы», «изучение», «исследование» и т.п., которые заведомо не дают представления, о чем конкретно идет речь в содержании работы.

Сокращения слов и аббревиатуры допускаются по тексту статьи, если первоначально приведено полное название. Фамилии иностранных авторов следует писать в оригинальной транскрипции. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

3. Для оригинальных статей следует придерживаться следующего плана написания:

а) раздел **«Введение»** должен содержать краткую оценку современного состояния проблемы, обоснование ее актуальности, и формулировку цели и задач работы. Формулировка цели работы должна соответствовать названию статьи;

б) раздел **«Материалы и методы»** должен содержать сведения о методах исследования, достаточные для их воспроизведения. Автор должен пояснить, почему именно данные методы выбраны им для исследования, в чем их преимущества перед другими для решения этой же задачи. Необходимо указать условия и последовательность операций при постановке экспериментов, однако не следует подробно описывать методы, описанные ранее их разработчиками. В этом случае достаточно дать ссылку на соответствующий источник литературы. Ссылки на известные стандартные методы (например, метод определения белка по Лоури или методы клонирования генов по Сэмбуку) приводить необязательно, достаточно назвать метод. Необходимо указывать квалификацию и происхождение наиболее важных для воспроизведения метода реактивов, фирмы и страны-производители приборов и оборудования, действовавших в экспериментах. Название компаний следует давать в оригинальной транскрипции. Все штаммы микроорганизмов и линии культур клеток, использованных при проведении исследований, должны быть депонированы в одной из национальных коллекций. Необходимо указать название коллекции (депозитария) и регистрационный номер штамма;

в) статистические методы должны быть приведены настолько детально, чтобы читатель, обратившись к исходным данным, мог проверить представленные в статье результаты. По возможности следует подвергать полученные данные количественной оценке и представлять их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений p , которые не отражают всей полноты информации. Следует приводить детали процесса рандомизации. Необходимо изложить методы, использованные для обеспечения «слепого» контроля. При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники. Если использовались компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, то необходимо указать их названия. Необходимо указать, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в работе.

г) раздел **«Результаты и обсуждение»** должен быть написан кратко и логично. Данные таблиц и рисунков не должны дублировать друг друга. Изложение результатов должно заключаться в выявлении обнаруженных закономерностей, а не механическом пересказе содержания таблиц и графиков.

Результаты рекомендуется излагать в прошедшем времени и утвердительными предложениями. Обсуждение не должно повторять описание результатов исследования;

д) раздел **«Выводы»** должны соответствовать *цели* исследования и быть основаны на полученных результатах. Основной вывод должен содержать ответ на вопрос, поставленный во вводной части статьи. Выводов не должно быть больше 3–5. При их большем количестве теряется значимость основного (основных) вывода;

е) если публикация подготовлена при поддержке какой-либо компании или фонда, то эти сведения следует указать после выводов;

ж) автор статьи обязан давать ссылки на источник, откуда он заимствует цитируемые материалы или отдельные результаты. Использование заимствованного материала (частей чужого текста, цитат, таблиц, формул, графиков и т.п.) без ссылки на автора и источник заимствования квалифицируется как плагиат со всеми вытекающими последствиями. Плагиат служит безусловным основанием для отказа в публикации статьи.

4. К статье должен быть приложен реферат на русском языке, объемом 150–250 слов, отражающий основное содержание работы, с указанием названия статьи, фамилий всех авторов, *ключевых слов* к статье (до 15). Ключевые слова должны отражать содержание статьи и быть написаны через точку с запятой, что облегчает классификацию работы в компьютерных поисковых системах. Реферат является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Необходимо помнить, что информация, чтобы попасть в зарубежную базу данных, должна быть понятна и интересна, в первую очередь, зарубежному медицинскому сообществу, которое, не зная русского языка, могло бы без обращения к полному тексту получить наиболее полное представление о тематике и уровне публикуемых исследований российских ученых. Поэтому реферат должен быть информативным (не содержать общих слов), содержательной (отражать основное содержание статьи), структурированной (следовать логике описания результатов в статье).

Одним из проверенных вариантов реферата является краткое повторение в нем структуры статьи, включающей *введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение*. Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи. Метод или методологию проведения работы в реферате целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение. Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в названии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...», «общеизвестно...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке). В качестве помощи для написания реферата можно использовать ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования».

Реферат на английском языке на статью на русском языке по объему может быть больше реферата на русском языке, так

как за ним не идет полный текст на этом же языке. В переводе реферата и ключевых слов на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не должен использоваться непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам. Должна применяться англоязычная специальная терминология. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата. Текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого. Необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских рефератов).

Стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно. Примеры, как не надо писать реферат на английском языке, приведены на сайте британского издательства Emerald: (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). На сайте издательства также приведены примеры качественных рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи — <http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>).

Статью может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении); словарь размещается в конце статьи перед списком литературы.

5. **Таблицы** помещают в конце статьи, каждая на отдельной странице. Таблицы должны иметь номер и заголовок. Номер таблицы ставится сверху справа, ниже дается ее название. Таблицы необходимо формировать, используя опцию Word «таблица» без абзаца в графе. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. В тексте статьи необходимо привести ссылку на таблицу.

Таблицы должны быть компактными, иметь порядковый номер; графы, колонки должны быть выверены логически и графически. Материал таблиц (как и рисунков) должен быть понятным и не дублировать текст статьи. Цифровой материал таблиц должен быть обработан статистически.

Графики необходимо представлять в программе Microsoft Excel с цифровыми данными. Каждый график в отдельном файле.

6. **Математические формулы и уравнения** следует выделять из текста в отдельную строку. Выше и ниже каждой формулы и уравнения должно быть оставлено не менее одной свободной строки. Если уравнение не умещается в одну строку, то оно должно быть перенесено после знака равенства (=) или после знаков плюс (+) или минус (–), умножения (×) или деления (:) или других математических знаков, причем знак в начале следующей строки повторяют. При переносе формулы на знак, символизирующем операцию умножения, используют знак «×».

Пояснение значений символов и числовых коэффициентов следует приводить непосредственно под формулой (уравнением) в той же последовательности, в которой они даны в формуле (уравнении). Формулы и уравнения в статье нумеруются порядковой нумерацией в пределах всей статьи арабскими цифрами в круглых скобках и крайнем правом положении на строке.

Пример

$$A = \frac{B}{C}, \quad (1) \quad A = a \cdot b, \quad (3)$$

$$D = c \cdot e. \quad (4)$$

$$D = \frac{C}{E}. \quad (2)$$

Одну формулу (уравнение) обозначают — (1). Ссылки в тексте на порядковые номера формул и уравнений дают в скобках арабскими цифрами.

7. **Рисунки и фотографии** должны быть содержательными. Они могут быть черно-белыми и цветными. Количество обозначений на рисунке или фотографии необходимо свести к минимуму, все объяснения следует давать в подписочной подписи. На обороте рисунка (фотографии) карандашом проставляются его номер, фамилия автора и название статьи, обозначается верх и низ. Подписи к рисункам (фотографиям) печатаются на отдельной странице. Сначала дается общая подпись к рисунку (фотографии), а затем — расшифровка цифровых или буквенных обозначений. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение, метод окрашивания. Электронные варианты рисунков и фотографий должны быть размером не менее чем 9–12 см, 300 точек на дюйм, формат tif, цветовая платформа CMYK. Обязательно наличие распечатки рисунка, представленного в электронном виде. Необходимо, чтобы все таблицы/рисунки, приложенные к тексту статьи, были упомянуты в тексте.

8. **Цитаты**, приводимые в статьях, должны быть выверены и на полях подписаны автором. В сноске обязательно должно быть указание на источник (его наименование, издание, год, том или выпуск, страница).

9. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в порядке их цитирования. При цитировании источников следует отражать работы не только российских, но и зарубежных коллег. Необходимо избегать ложного цитирования. Редакция оставляет за собой право выборочно проверять соответствие ссылок цитируемым сведениям. В случае обнаружения ложного цитирования статья не публикуется.

10. **Правильное описание используемых источников** в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) и международными базами цитирования при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких статей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования.

Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Эти правила используются Национальной медицинской библиотекой США (National Library of Medicine США, NLM; <https://www.nlm.nih.gov/>).

Библиографическое описание книги: автор(ы), точка, название, точка, город (место издания), двоеточие, название издательства, точка с запятой, год издания. Если ссылка дается на главу книги: автор(ы); название главы; после точки ставится «В кн.» или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

Библиографическое описание статьи из журнала: автор(ы), точка, название статьи, точка, название журнала, год, точка с запятой; номер тома издания, в скобках номер журнала, двоеточие, цифры первой и последней страниц.

Названия отечественных журналов следует давать полностью. Исключение составляют журналы, чьи названия зафиксированы в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/>) и других аналогичных изданиях.

При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все авторы, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.». Если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «eds.» или «ed.», если редактор один. ФИО авторов оформляется прямым шрифтом.

Для учета требований таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому список литературы должен быть представлен в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные — в романском алфавите), как было принято ранее (Литература); и отдельным блоком тот же список литературы (References) — в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке на романском алфавите.

Фамилии авторов публикаций, на которые делаются ссылки (если они не транслитерированы) рекомендуется транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

В переводе заглавий статей на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Романский текст русскоязычных источников должен иметь следующую структуру: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в круглых скобках (in Russian).

Ниже приведены примеры оформления ссылок на источники литературы на русском языке и примеры транслитерации источников литературы на русском языке и для англоязычного блока статьи (использованы материалы из правил для авторов, принятых в журнале «Здравоохранение Российской Федерации»):

Примеры оформления ссылок на литературу на русском языке
Журнальные статьи:

Веркина ЛМ, Телесманич НР, Мишин ДВ, Ботиков АГ, Ломов ЮМ, Дерябин ПГ. и др. Конструирование полимерного препарата для серологической диагностики гепатита С. Вопросы вирусологии 2012; 1: 45–8.

Чучалин АГ. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). Пульмонология 2010; Прил. 1: 3–8.

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. Neurology 2002; 58(12, Suppl. 7): S 6–12.

McInnes D, Bollen J. Learning on the job: metaphors of choreography and the practice of sex in sex-on-premises venues. Venereology 2000; 13(1): 27–36.

Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, Benninghoff U, Cassani B, Callegaro L, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. N Engl J Med. 2009; 360(5): 447–58.

Книги:

Медик ВА. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003.

Beck S, Klobes F, Scherrer C. Surviving globalization? Perspective for the German economic model. Berlin: Springer; 2005.

Воробьев АИ, ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. Т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005.

Радзинский ВЕ, ред. Перионеология: Учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Michelson AD, ed. Platelets. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007.

Mestecky J, Lamm ME, Strober W, eds. Mucosal immunology. 3rd ed. New York: Academic Press; 2005.

Главы в книге:

Иванова АЕ. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов ВГ, Рыбаковский ЛЛ, ред. Демографическое развитие России в XXI веке. М.: Экон-Информ; 2009. С. 110–31.

Silver RM, Peltier MR, Branch DW. The immunology of pregnancy. In: Creasey RK, Resnik R, editors. Maternal-fetal medicine: Principles and practices. 5th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2004. P. 89–109.

Speroff L, Fritz MA. Clinical gynaecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; P.1103–33.

Материалы научных конференций:

Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы научно-практической конференции. 8 июля 2009 г., Санкт-Петербург: СПб; 2009.

Салов ИА, Маринушкин ДН. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1. С. 516–9.

European meeting on hypertension. Milan, June 15–19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, Sept. 13–15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Диссертация и автореферат:

Сабайда ТП. Паразитарная система Р. vivax: информационно-математическое моделирование как основа анализа и управления ее функционированием: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2002.

Подсвинова ОВ. Оптимизация методических и медико-организационных аспектов управления факторами, определяющими качество перинатальной профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново. 2004.

Описание патента:

Большаков МВ, Кулаков АВ, Лавренов АН, Палкин МВ. Способ ориентирования по крену летательного аппарата с оптической головкой самонаведения. Патент Российской Федерации, № 2280590; 2006.

Электронные ресурсы:

О состоянии здоровья населения Республики Коми в 2009 году: государственный доклад [Интернет]. 2009 [cited 2013 Jan 23]. Available from: <http://www.minzdrav.rkomi.ru/left/doc/docminzdr>.

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial online] 2002 [cited 2012 Dec 17]; 102(6). Available from: <http://www.psvedu.ru/journal/2011/4/2560.phtml>.

Bartlett A. Breastwork: Rethinking breastfeeding [monograph online]. Sydney, NSW: University of New South Wales Press; 2005 [cited 2009 Nov 10]. Available from: NetLibrary.

Darwin C. On the Origin of Species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life [internet]. London: John Murray; 1859. Chapter 5, Laws of Variation. [cited 2010 Apr 22]. Available from: <http://www.talkorigins.org/faqs/origin/chapter5.html>.

Fletcher D, Wagstaff CRD. Organisational psychology in elite sport: its emergence, application and future. Psychol Sport Exerc. 2009; 10(4):427–34. doi:10.1016/j.psychsport.2009.03.009.

Lemanek K. Adherence issues in the medical management of asthma. J Pediatr Psychol [Internet]. 1990 [cited 2010 Apr 22]; 15(4):437–58. Available from: <http://jpepsy.oxfordjournals.org/cgi/reprint/15/4/437>.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Описание статьи из журнала:

Belushkina NN, Khomyakova TN, Khomyakov YuN. Diseases associated with dysregulation of programmed cell death. Molekulyarnaya meditsina 2012; 2: 3–10 (in Russian).

Starodubov VI, Tsybul'skaya IS, Sukhanova LP. Maternal and child's health protection as a priority problem of the present-day

Russia. *Sovremennyye meditsinskiye tekhnologii* 2009; (2): 11–16 (in Russian).

Описание статьи из электронного журнала:

Martynchik SA, Filatenkova SV. System of indicators for efficiency of out-patient polyclinic settings activity. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [serial online]. 2009 [cited 2013 Feb 11]; 12 (4). Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/161/30/lang.ru/> (in Russian).

Описание книги (монографии, сборника):

Kanevskaya RD. Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development. *Izhevsk*; 2002 (in Russian).

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union. *Moscow: HSE Publ*; 1999 (in Russian).

Latyshchev VN. Tribology of cutting. Vol. 1: Frictional processes in metal cutting. *Ivanovo: Ivanovskiy Gos. Univ*; 2009 (in Russian).

Описание материалов конференций:

Usmanov TS, Gusmanov AA, Mullagalin IZ, Muhametshina RJu, Chervyakova AN, Sveshnikov AV. Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: *New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact: Proc. 6th Int. Symp. Moscow, 2007*. P. 267–72 (in Russian).

Описание Интернет-ресурса:

APA Style [Internet]. 2011 [cited 2013 Feb 12]. Available from: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx>

Описание диссертации и автореферата:

Sabgayda TP. The parasitic system *P. vivax*: information and mathematical modeling as a basis of analysis and management of its functioning. *Dr.Med.Sci [dissertation]*. *Moscow*; 2002 (in Russian).

Alekseyeva YeG. Social and health study of the balance between the doctor's and pregnant woman's roles in perinatal pathology prevention and ways for increasing its efficiency. *Cand.Med.Sci [thesis]*. *Moscow*; 2011 (in Russian).

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. *PhD [dissertation]*. *Mount Pleasant (MI): Central Michigan University*; 2002.

Описание ГОСТа:

State Standard 8.586.5–2005. Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices. *Moscow: Standartinform Publ.*, 2007 (in Russian).

Описание патента:

Bol'shakov MV, Kulakov AV, Lavrenov AN, Palkin MV. The way to orient on the roll of aircraft with optical homing head. *Patent RF, N 2280590*; 2006 (in Russian).

Автор должен тщательно проверить правильность библиографических данных. Количество ссылок в тексте статьи и списке литературы должно совпадать.

11. Статья должна быть тщательным образом выверена, отредактирована. Печатный вариант должен быть подписан всеми авторами. Указываются фамилия, имя, отчество, место работы, телефон, почтовый и электронный адреса автора, с которым редакция будет вести переписку.

12. Подпись автора(ов) под статьей, переданной в редакцию, подразумевает, что он(и) передает(ют) журналу право на издание, гарантирует(ют) ее оригинальность, и подтверждает(ют), что она не передана одновременно в другое издание.

13. Порядок рецензирования статей, поступивших для публикации в «Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение», размещен на сайте журнала.

14. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять принятые работы. Статьи, отправленные автором для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее, чем через две недели после получения электронного письма из редакции. Если статья возвращена в более поздний срок, то сроки ее опубликования могут быть отодвинуты.

15. Неправильно оформленные статьи возвращаются авторам.

16. Плата за публикацию рукописей не взимается.

17. Редакция просит авторов не включать рекламные материалы в тексты статей. В случае обнаружения скрытой рекламы статья не будет опубликована.

Печатный вариант статьи и сопроводительные документы следует направлять по адресу:

127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, редакция журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения»

Электронный вариант статьи представляется на дискете (CD-дискете) или по электронной почте на адрес: vedomosti@regmed.ru.