

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

СОДЕРЖАНИЕ

№2 2013

К читателям	3
ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
А.Н. Васильев, Н.М. Крутикова, А.Л. Кузнецов, Е.А. Ковалева, Л.И. Митькина, А.А. Снегирева, И.Г. Осипова, Е.М. Рычихина О деятельности Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств в 2012 году	4
Г.Н. Енгальцева, Р.Д. Сюбаев, В.А. Меркулов, А.Н. Васильев Анализ результатов доклинических исследований безопасности лекар- ственных средств	9
А.А. Кутин, Т.В. Мастеркова, В.А. Яшкир, В.А. Меркулов, О.А. Ваганова Хромато-масс-спектрометрия: использование для идентификации лекар- ственных субстанций и примесей	12
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
М.Ю. Герасимчук, Д.А. Сычев, В.А. Бунятян, Н.А. Псарева Клиническая фармакогенетика антидепрессантов	15
В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, В.К. Лепяхин, Б.К. Романов, Е.М. Рычихина, К.А. Кошечкин Анализ и обобщение документов по безопасности лекарственных средств при проведении международных клинических исследований в Российской Федерации	21
ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ	
А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, А.А. Матюшин, З.С. Шпрах, Т.В. Косарева Система регуляторных органов Европы в сфере обращения лекарствен- ных средств	24
В.П. Бондарев, И.В. Борисевич, Р.А. Волкова, О.В. Фадейкина Проблемы аттестации отраслевых стандартных образцов для контроля каче- ства иммунобиологических лекарственных препаратов	28
А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян, Е.И. Саканян, О.Н. Губарева, А.А. Матюшин К вопросу о гармонизации фармацевтической терминологии	33
А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, В.В. Дудченко, Л.В. Корнеева, А.Н. Яворский Международный опыт экспертизы наименований лекарственных препара- тов: Европейское агентство по лекарственным средствам	38
К.А. Кошечкин, Г.А. Сбоев, В.Г. Куприянов, А.В. Козлов, Е.Е. Ильина, А.В. Дигтярь Оптимизация процессов реализации научно-технической продукции с при- менением информационных технологий	43
Ж.И. Авдеева, Р.А. Волкова, Н.А. Алпатова, А.А. Солдатов, И.В. Борисевич, Н.В. Медуницын, В.А. Меркулов Сопоставимость биотехнологических продуктов (субстанции и готового пре- парата), полученных до и после внесения изменений в процесс производства	48
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ	
А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, Е.И. Саканян, Л.В. Корсун, О.А. Мочикина Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного расти- тельного сырья	52
А.Н. Миронов, А.А. Мовсисянц, В.П. Бондарев, Н.А. Озерецковский, Л.Ф. Шимчук Актуальные вопросы по разработке стандартов качества иммунобиологиче- ских лекарственных препаратов	57
ФАРМАКОЭКОНОМИКА	
И.Н. Челенкова, Л.В. Корсун, Д.Б. Утешев, Н.Д. Бунятян Фармакоэкономический анализ лечения ХОБЛ у лиц пожилого и старческого возраста на стационарном этапе	60
К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ	
Правила оформления статей	63

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

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
В.М. Булаев
А.Н. Васильев
А.Р. Волгин
М.А. Горбунов
О.В. Гунар
М.В. Журавлева
Е.Л. Ковалева
В.Г. Кукес
В.К. Лепяхин
Н.В. Медуницын
А.А. Мовсисянц
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. Хаитов (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) 234-61-04, доб. 3218 (редакция);
625-43-50 (факс); +7 (495) 625-43-42 (секретариат)

E-mail: vedomosti@regmed.ru

http://www.regmed.ru

Подписано в печать 23.05.2013.
Формат 60×90/8. Печ. л. 8,0
Бумага мелованная. Печать офсетная
Заказ № 166. Тираж 500 экз.
Отпечатано в ЗАО «Гриф и К»
300062, г. Тула, ул. Октябрьская, 81-а
Тел.: +7 (4872) 47-08-71, тел./факс: +7 (4872) 49-76-96
grif-tula@mail.ru, www.grif-tula.ru



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

V.M. Bulaev

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. Medunitsyn

A.A. Movsesyan

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

A.N. Vasilyev, N.M. Krutikova, A.L. Kuznetsov, E.L. Kovaleva, L.I. Mit'kina, A.A. Snegireva,

I.G. Osipova, E.M. Rychikhina

On the activities of the Centre for Evaluation and Control of Finished Medicinal
Products in 2012 4

G.N. Yengalycheva, R.D. Syubaev, V.A. Merkulov, A.N. Vasilyev

Evaluating the results of drug preclinical safety studies 12

A.A. Kufin, T.V. Masterkova, V.A. Yashkir, V.A. Merkulov, O.A. Vaganova

UPLC/MS/MS method for identification of drug substances and impurities. 15

CLINICAL PHARMACOLOGY

M.Y. Gerasimchuk, D.A. Sychev, V.A. Bunyatyan, N.A. Psareva

Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects 21

V.A. Merkulov, N.D. Bunyatyan, I.V. Sakaeva, V.K. Lepakhin, B.K. Romanov,

E.M. Rychikhina, K.A. Koshechkin

The analysis and generalization of documents on the safety of medicines in the
international clinical studies in the Russian Federation 24

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

A.N. Mironov, I.V. Sakaeva, A.A. Matyushin, Z.S. Shprakh, T.V. Kosareva

Drug regulatory system in Europe. 28

V.P. Bondarev, I.V. Borisevich, R.A. Volkova, O.V. Fadeykina

Industry reference standards certification for the control of medical immunobio-
logical preparations. 33

A.N. Mironov, N.D. Bunyatyan, E.I. Sakanyan, O.N. Goubareva, A.A. Matyushin

On harmonization of pharmaceutical terminology

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

International experience in drug names assessment: European Medicines Agency 38

K.A. Koshechkin, G.A. Sboev, V.G. Kupriyanov, A.V. Kozlovich, E.E. Ilyin, A.V. Digtyar

Optimizing the process of implementing scientific and technical product using
information technology 43

J.I. Avdeeva, R.A. Volkova, N.A. Alpatova, A.A. Soldatov, I.V. Borisevich, N.V. Medunitsyn,

V.A. Merkulov

Comparability of biotechnological products (substances and finished
preparations) prepared before and after introducing changes to
manufacturing process. 48

STATE PHARMACOPOEIA

A. N. Mironov, I.V. Sakaeva, E.I. Sakanyan, L.V. Korsun, O.A. Mochkina

Current approaches to standardization of herbal substances 52

A. N. Mironov, A.A. Movsesyants, V.P. Bondarev, N.A. Ozeretskovsky, L.F. Shimchuk

Highlights of elaborating pharmacopoeia monographs for immunobiological
preparations 57

PHARMACOECONOMICS

I.N. Chelengkova, L.V. Korsun, D.B. Uteshev, N.D. Bunyatyan

Pharmacoeconomic analysis of COPD treatment in elderly and geriatric patients
in hospitals. 60

TO OUR AUTHORS

..... 63



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 23.05.2013.

Format 60×90/8.

Printed sheets: 8,0

Enamel-paper. Offset printing.

Order № 166.

Circulation of 500 copies

Printed by Closed joint stock company Grif & Co

300062, Tula, Oktyabrskaya, 81a

К ЧИТАТЕЛЯМ

Год назад Президент Российской Федерации В.В. Путин представил обществу стратегию преобразований, обозначил ориентиры, которых необходимо достигнуть к 2018 году, наметил конкретные действия, которые нужно предпринять, для того чтобы достичь этих показателей. Общая цель этой работы — обеспечить новый, более высокий уровень жизни граждан Российской Федерации.

Особое внимание в предложенной стратегии преобразований было уделено развитию здравоохранения и лекарственного обеспечения граждан страны. Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» Правительству Российской Федерации было, в частности, предписано обеспечить к 2018 году доведение объёма производства отечественных лекарственных средств по номенклатуре перечня стратегически значимых лекарственных средств и перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов до 90 процентов.

На совещании о ходе исполнения указов Президента от 7 мая 2012 года Министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова отметила, что согласно Указу № 598 разработана и утверждена государственная программа развития здравоохранения, которая содержит основные цели, задачи и направления развития отрасли, а также целевые показатели, которые полностью соответствуют показателям, установленным в указе Президента.

Министерством здравоохранения также были разработаны шесть других стратегических и концептуальных документов, из которых Министр особо отметила стратегию развития лекарственного обеспечения населения и стратегию развития медицинской науки.

В качестве примера практической реализации указа Президента, Министр здравоохранения отметила, что Министерством были разработаны, утверждены и размещены на официальном сайте 60 порядков оказания медицинской помощи по всем основным профилям и 797 стандартов медицинской помощи.

Определенный вклад в разработку Минздравом России упомянутых стандартов медицинской помощи был внесен Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) в виде экспертизы и научной редакции информации, касающейся их лекарственной компоненты.

Объективная научная информация о качестве, эффективности и безопасности лекарственных средств является неотъемлемой и весьма значимой частью содержания практически каждого стандарта медицинской помощи. В свою очередь такая информация может быть получена только на основе результатов научной экспертизы материалов регистрационных досье и анализа широкого спектра сведений, полученных в процессе обращения лекарственных средств в нашей стране и за рубежом.

Выполняя роль Федерального государственного бюджетного учреждения по проведению экспертизы лекарственных средств, определенную Федеральным за-

коном от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России выполняет большой объем работы по экспертизе качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, заявленных для регистрации в Российской Федерации, а также проводит научные исследования по актуальным направлениям медицинской и фармацевтической науки.

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

В разделе, посвященном экспертизе лекарственных средств, содержатся статьи, посвященные итогам деятельности Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2012 год, анализу результатов доклинических исследований безопасности лекарственных средств, а также использованию современных методов хромато-масс-спектрометрии для идентификации фармацевтических субстанций и химических примесей.

Вопросы клинической фармакологии представлены статьями о клинической фармакогенетике антидепрессантов, а также публикациями по анализу и обобщению документов по безопасности лекарственных средств при проведении международных клинических исследований в Российской Федерации и изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов.

Размещенные в журнале обзорные и проблемные статьи посвящены таким вопросам, как характеристика системы регуляторных органов Европы в сфере обращения лекарственных средств, гармонизация фармацевтической терминологии, международный опыт экспертизы наименований лекарственных препаратов, аттестация отраслевых стандартных образцов для контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов, оптимизация процессов реализации научно-технической продукции с применением информационных технологий.

Проблемам подготовки Государственной фармакопеи Российской Федерации посвящена публикация об опыте разработки фармакопейных статей на иммунобиологические лекарственные препараты.

Вопросы фармакоэкономики отражены в статье о лечении хронической обструктивной болезни легких у лиц пожилого и старческого возраста на стационарном этапе.

Надеемся, что настоящий номер журнала вызовет интерес у широкого круга профессионалов сферы обращения лекарственных средств России.



*Главный редактор,
профессор А.Н. Миронов*

О ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ И КОНТРОЛЯ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В 2012 ГОДУ

А.Н. Васильев, Н.М. Крутикова, А.Л. Кузнецов, Е.Л. Ковалева,
Л.И. Митькина, А.А. Снегирева, И.Г. Осипова, Е.М. Рычихина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Osipov@regmed.ru

Резюме: В статье представлены итоги работы ЦЭК ГЛС ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ за 2012 г. в соответствии с задачами, стоящими перед коллективом его сотрудников. Ведущим направлением деятельности ЦЭК ГЛС является проведение экспертной работы, подготовка экспертных заключений в установленный срок и выполнение НИР. В статье дана информация по типичным ошибкам заявителей при подготовке регистрационного досье. В 2012 г. в результате проведенных НИР разработаны методические рекомендации, позволяющие обеспечить унифицированные подходы как разработчикам к созданию лекарственных средств и их изучению, разработке и оформлению нормативной документации на лекарственные средства, к их стандартизации, так и экспертам при экспертизе документов и данных, содержащихся в досье на лекарственные препараты для медицинского применения, при их регистрации в России.

Ключевые слова: ЦЭК ГЛС, экспертная работа, научно-исследовательская работа, итоги 2012 г.

ON THE ACTIVITIES OF THE CENTRE FOR EVALUATION AND CONTROL OF FINISHED MEDICINAL PRODUCTS IN 2012

A.N. Vasilyev, N.M. Krutikova, A.L. Kuznetsov, E.L. Kovaleva, L.I. Mit'kina, A.A. Snegireva, I.G. Osipova, E.M. Rychikhina
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: The article lays out the results of work performed in 2012 by the Centre for Evaluation and Control of Finished Medicinal Products of the FSBI «SCEEMP» according to the tasks that we set for the employees of the Centre. The major activity area of the Centre is carrying out expert work, preparation of expert reports within the prescribed time limit and performing research and development activities. The article provides information on typical mistakes of the applicants when compiling registration dossiers. Research and development activities carried out in 2012 resulted in the publication of guidelines allowing to ensure uniform approaches for developers in terms of manufacture, examination and development of medicinal products and formalization and standardization of documents on medicinal products, as well as for experts in terms of evaluation of documents and information of the dossiers on medicinal products during the process of their marketing authorization in Russia.

Key words: Centre for Evaluation and Control of Finished Medicinal Products, expert work, research and development, results of 2012.

Центр экспертизы и контроля готовых лекарственных средств (далее ЦЭК ГЛС) создан в 2010 г. в качестве структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России (ФГБУ НЦЭСМП) на базе ранее действующих экспертных учреждений — Института доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств и Института стандартизации и контроля лекарственных средств. В структуру ЦЭК ГЛС входят четыре управления экспертизы лекарственных средств (№1, №2, №3 и №4). Коллективы управлений объединили научных сотрудников обоих экспертных учреждений, что позволило сохранить ранее накопленный экспертный опыт и научный потенциал 112 сотрудников, из которых — 7 докторов наук и 35 кандидатов наук. Значительную часть ЦЭК ГЛС составляют молодые специалисты.

Основными задачами работы ЦЭК ГЛС являются:

- проведение экспертных работ в рамках исполнения заданий на проведение экспертизы документов с целью получения разрешения на проведе-

ние клинических исследований лекарственных препаратов, экспертизы качества лекарственных средств и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов для медицинского применения; в рамках процедур государственной регистрации, подтверждения государственной регистрации, внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, включения в государственный реестр фармацевтической субстанции, неиспользуемой при производстве лекарственных препаратов;

- научное, научно-методическое и информационно-методическое обеспечение работ по экспертизе;
- совершенствование научно-методических основ экспертизы фармацевтических, доклинических и клинических данных, проведение научных исследований в области оценки качества, эффективности, безопасности и стандартизации лекарствен-

ных средств с целью оптимизации и повышения эффективности работ по экспертизе;

- участие в образовательной деятельности с целью подготовки специалистов в сфере обращения лекарственных средств по вопросам, входящим в компетенцию ЦЭК ГЛС.

Ведущим направлением деятельности ЦЭК ГЛС в соответствии с поставленными задачами является проведение экспертных работ с использованием современных достижений науки и техники и в соответствии с требованиями действующего законодательства, а также выполнение научно-исследовательских работ.

Экспертные работы проводятся с учетом требований, в том числе основных нормативно-правовых актов: Федерального закона от 12.04.2010 г. №61-ФЗ (ред. от 06.12.2011) «Об обращении лекарственных средств», Приказа МЗ СР РФ от 26 августа 2010 г. №750н, Приказа Минздравсоцразвития России от 23.11.2011 г. №1413н, а также внутренних и локальных актов и стандартных операционных процедур (СОП).

При проведении экспертных работ ЦЭК ГЛС осуществляет активное взаимодействие с другими структурными подразделениями ФГБУ «НЦЭСМП», что позволяет оптимизировать указанный процесс.

А. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРТНОЙ РАБОТЫ ЦЭК ГЛС В 2012 г.

В 2012 г. поступило 5693 задания уполномоченного федерального органа исполнительной власти на проведение экспертных работ, что несколько ниже аналогичного показателя в 2011 г., но значительно превышает объемы 2010 и 2009 гг. (рис. 1).

Соотношение выполненных работ в соответствии с направлением экспертизы представлены на рисунке №2. В соответствии с полученными заданиями в 2012 г. экспертами ЦЭК ГЛС проведено 7562 экспертные работы, из которых:

- экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов и экспертиза документов, представленных с целью получения разрешения на проведение клинического исследования (экспертиза «польза/риск»), проведена в 4074 случаях;
- экспертиза качества лекарственных препаратов для медицинского применения и фармацевтических субстанций, не используемых при производстве лекарственных препаратов (экспертиза «качество») проведена в 3488 случаях.

Сравнение объема выполненных экспертных работ в 2012 г. с итогами 2011 г. (рис. 3) свидетельствует о стабильно интенсивной работе по проведению экспертизы в ЦЭК ГЛС. Распределение выполненных экспертных работ по цели экспертизы представлено на рисунке №4.

Общее количество экспертных заключений, подготовленных в 2012 г., превышает данный показатель 2011 г., в основном за счет увеличения объема проведенных работ по экспертизе качества. По сравнению с 2011 годом в 2012 году доля только экспертизы «качества» без одновременного проведения экспертизы «пользы/риск» значительно выросла: практически вдвое в абсолютном и относительном значении увеличились количество изменений к нормативной документации и объем проведения лабораторной экспертизы качества образцов.

Превышение показателя подготовленных экспертных заключений в сравнении с количеством поступивших заданий свидетельствует о том, что более 30% заданий проходили дополнительную экспертизу документов и данных, представленных с целью оценки полноты и правильности учета замечаний комиссии экспертов ЦЭК ГЛС. Типичные ошибки заявителей при подготовке регистрационного досье представлены в таблицах №1 и №2.

Таблица 1

ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИ ЭКСПЕРТИЗЕ ОТНОШЕНИЯ ОЖИДАЕМОЙ ПОЛЬЗЫ К ВОЗМОЖНОМУ РИСКУ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оценка возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения:

- отсутствие собственных результатов доклинического токсикологического изучения или исследования выполнены не в полном объеме (отсутствуют результаты изучения специфической токсичности), или отсутствие в отчете состава препарата, изученного в эксперименте.

Регистрация оригинального лекарственного препарата для медицинского применения:

- неполный объем доклинического экспериментального изучения фармакологических и токсических свойств заявленного лекарственного препарата.

Регистрация воспроизведенного лекарственного препарата:

- отсутствие результатов собственных доклинических токсикологических исследований;
- отсутствие сравнительного теста кинетики растворения на дополнительную дозировку при исследовании биоэквивалентности;
- несоответствие проекта инструкции актуальной информации о лекарственном препарате.

Подтверждение регистрации лекарственного препарата:

- отсутствие результатов мониторинга безопасности применения препарата в России;
- несоответствие оформления результатов мониторинга безопасности применения препарата современным требованиям (приказ МЗ и СР РФ №749н от 2010 г.);

Внесение изменений в регистрационное досье:

- отсутствие обоснования вносимых изменений в инструкцию по применению, подтвержденного результатами экспериментальных и/или клинических исследований.

Таблица 2

ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИ ЭКСПЕРТИЗЕ КАЧЕСТВА

При разработке проектов нормативной документации:

- для лекарственных препаратов зарубежных производителей не предусмотрено нормирование технологических примесей, тогда как в нормативной документации не указывается производитель активной субстанции и субстанция не включена в государственный реестр лекарственных средств;
- нормируемые органические растворители не соответствуют представленной схеме производства;
- для количественного определения фармацевтической субстанции используется вторичный стандартный образец;
- для твердых лекарственных форм для парентерального применения (рассыпок) не представлены данные по исследованию стабильности восстановленного раствора (информация содержится в инструкции по медицинскому применению);
- указываемые стандартные образцы применяются не по их назначению (например, не все стандартные образцы Европейской фармакопеи предназначены для количественного определения)
- снижение требований к качеству препарата в нормативной документации производителя по сравнению с ранее утвержденными государственными стандартами качества — фармакопейными статьями

В досье на биологические лекарственные препараты, активной субстанцией которых являются рекомбинантные белки, пептиды и их производные:

- отсутствует описание источника гена рекомбинантного белка, характеристики рекомбинантной линии клеток, банков клеток,
- заявитель не представляет результаты исследований генетической стабильности клеток по достижению и после превышения предельного клеточного возраста,
- в нормативную документацию не вносятся показатели, характеризующие отсутствие неспецифических примесей (наличие примеси белков клетки-хозяина (бактерии, дрожжи, клетки млекопитающих и др.) или других гетерологичных белков (например, компонентов питательной среды, носителя для очистки с помощью аффинной хроматографии и т.д.), обуславливающие риск развития аллергических реакций и проявления других иммунопатологических эффектов; наличие примеси нуклеиновых кислот штамма-производителя, которая теоретически не исключает возможность интеграции их в геном клеток организма хозяина; отсутствие контаминации вирусами продуктов, полученных из клеток-производителей, содержащих эндогенный вирус).

Б. НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА

Создание и внедрение новых высокоэффективных лекарственных средств является приоритетной задачей ученых, технологов, врачей и государственных органов здравоохранения. В связи с этим, исходя из общепринятых в медицине научных представлений и действующих международных и российских правовых норм, доклинические и клинические исследования новых лекарственных средств являются важнейшим инструментом получения доказательной базы их эффективности и безопасности.

Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» регулирует отношения, возникающие в связи с обращением, в т.ч. с разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, со стандартизацией и с контролем качества лекарственных средств. Однако в законе отсутствуют прямые нормы, регламентирующие объем доклинических и клинических исследований. В то же время в ч. 1 ст. 14 декларируется необхо-

димось соблюдения «объективности, всесторонности и полноты исследований, проводимых с использованием современных достижений науки и техники» [2]. Поэтому важным этапом обращения лекарственных средств является наличие четких методических подходов и соответствующих документов, доступных всем

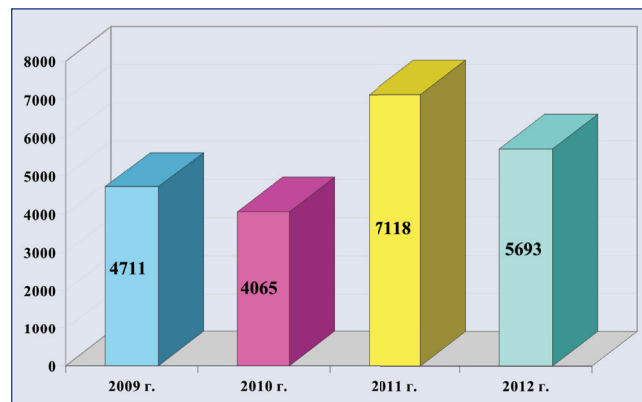


Рис. 1. Динамика поступления заданий на проведение экспертных работ в ЦЭК ГЛС по годам



Рис.2. Структура экспертных работ, выполненных в 2012 г. (7562 экспертизы)

участникам обращения лекарственных средств, в связи с чем разработка документов, регламентирующих процессы планирования и проведения доклинических и клинических исследований, представляет собой актуальное направление научных исследований.

Научно-исследовательская работа (НИР), проводимая в соответствии с утвержденным планом НИР на 2012 г. являлась важным направлением деятельности ЦЭК ГЛС и включала работу по двум темам [1]:

1. «Научное обоснование методических подходов к доклиническому и клинко-фармакологическому изучению и экспертной оценке эффективности и безопасности лекарственных средств», основным направлением которой являлись научный анализ отечественного и международного опыта, экспериментальное и клиническое обоснование и выбор оптимальных методических подходов к проведению доклинических и клинко-фармакологических исследований лекарственных средств, а также разработка методических подходов для оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску применения в рамках экспертизы эффективности и безопасности лекарственных средств.

2. «Научное обоснование методических подходов к экспертной оценке фармакопейных показателей и

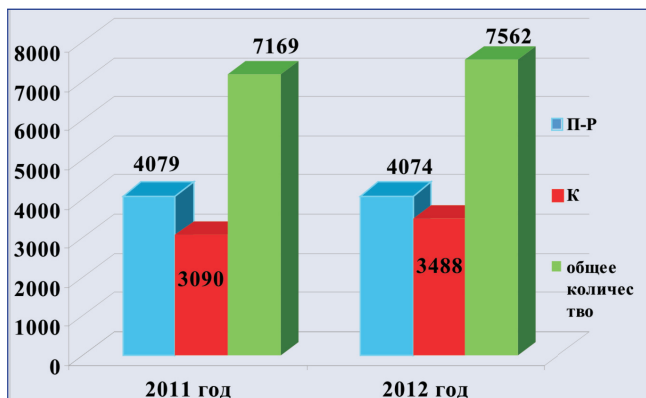


Рис.3. Сравнительный анализ выполненного объема экспертных работ в 2011 и 2012 гг.

методов контроля качества лекарственных средств», основным направлением которой являлась унификация требований к качеству нормативной документации отечественных и зарубежных производителей лекарственных средств и гармонизация отечественных норм и правил по качеству лекарственных средств с международными.

С учетом результатов проведенного научного анализа российских и международных требований к эффективности и безопасности лекарственных средств, принципов проведения доклинических и клинических исследований лекарственных средств, отечественного и международного опыта в области проведения

доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов разработаны 13 документов по проведению доклинического экспериментального изучения лекарственных средств и клинических исследований эффективности и безопасности лекарственных препаратов и 5 документов по оценке качества лекарственных средств по следующим основным направлениям:

- доклиническое изучение специфической фармакологической активности ЛС;
- доклиническое изучение безопасности ЛС;
- изучение фармакокинетики новых ЛС на экспериментальных животных;
- проведение клинических исследований;
- изменение условий отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения;
- Методические рекомендации по оформлению макетов упаковок и раздела «Маркировка» нормативной документации на лекарственные средства, поступающие на российский рынок;
- Правила составления, изложения и оформления нормативной документации на фармацевтические субстанции;
- Правила составления, изложения и оформления нормативной документации на лекарственную форму «таблетки»;
- Правила набора текста общих фармакопейных, фармакопейных статей и нормативной документации;
- Руководство для пользователей Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания.

Разработанные документы позволят обеспечить унифицированные подходы к разработке лекарственных средств, их изучению, разработке и оформлению нормативной документации на лекарственные средства, к стандартизации лекарственных средств, соответствие требований к стандартизации международному уровню, а также при экспертизе документов и данных, содержащихся в досье на лекарственные препараты для медицинского применения, при их регистрации в России.

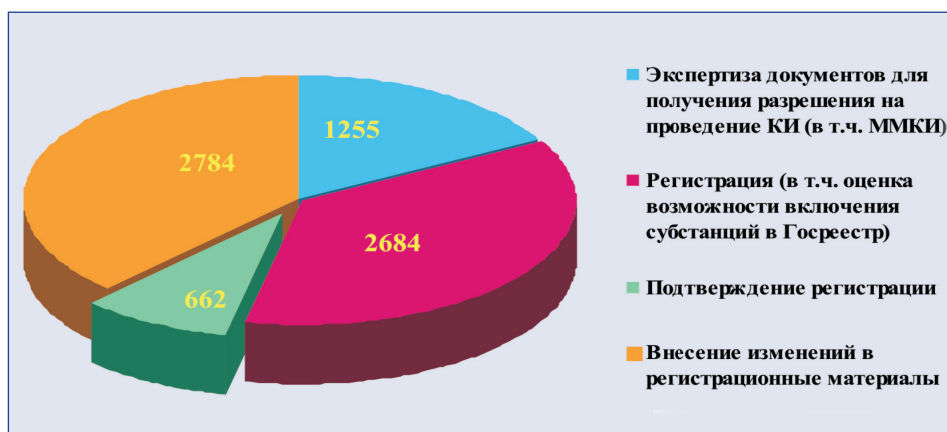


Рис. 4. Цель экспертизы выполненных экспертных работ в 2012 г.

С целью подготовки специалистов в сфере обращения лекарственных средств в 2012 г. сотрудники ЦЭК ГЛС принимали активное участие в образовательной деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» — ведущими специалистами ЦЭК ГЛС прочитана 51 лекция на тематических семинарах ФГБУ «НЦЭСМП», а также по программе обучающих семинаров для сотрудников ФГБУ «НЦЭСМП». Ведущие сотрудники ЦЭК ГЛС принимали активное участие в работе по подготовке «Вопросов к вступительному экзамену в аспирантуру» и «Образовательной программы послевузовского профессионального образования» по специальности 14.04.12 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Сотрудники ЦЭК ГЛС приняли активное участие в более чем 20 различных семинарах и совещаниях, конференциях и конгрессах, в том числе международных. Ими подготовлены и представлены 12 докладов по вопросам проведения доклинических и клинических исследований, современных требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения, вопросам стандартизации и контроля качества лекарственных средств. За 2012 г. опубликовано 35 научных статей в различных

научных изданиях, в том числе в журнале «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения», и 18 тезисов, в том числе в материалах XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». В процессе своей деятельности сотрудники ЦЭК ГЛС продолжают неуклонно повышать свою квалификацию.

По итогам за 2012 г. можно сделать вывод о значительном объеме проде-

ланной ЦЭК ГЛС работы в соответствии с задачами, стоящими перед коллективом.

Экспертиза лекарственных средств для медицинского применения, основанная на принципах законности, соблюдения прав и свобод человека и гражданина, прав юридического лица, независимости эксперта, объективности, всесторонности и полноты исследований и проводимая с использованием современных достижений науки и техники, и ответственности экспертов за проведение и качество экспертизы, способствует осуществлению стратегии развития национальной фармацевтической промышленности, основным приоритетом которой являются качество, эффективность и безопасность лекарственных средств [2, 3].

Выполнение научно-исследовательской работы (НИР) является этапом решения одной из задач Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года, а именно: повышение конкурентноспособности отечественной фармацевтической промышленности путем гармонизации российских стандартов по разработке и производству лекарственных средств с международными требованиями [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Н. Отчет о выполнении НИР Центром экспертизы и контроля готовых лекарственных средств за 2012 г.
2. Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ (ред. от 06.12.2011 г.) «Об обращении лекарственных средств».
3. Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов / Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г., №750н.
4. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года (утв. приказом Министерства промышленности и торговли Российской Федерации 23 октября 2009 г., №956).

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Г.Н. Енгальчева, Р.Д. Сябаев, В.А. Меркулов, А.Н. Васильев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
engalychева@expmed.ru

Резюме: Обоснована аналитическая схема экспертной оценки результатов доклинических исследований безопасности лекарственных средств. Определено основное содержание этапов экспертного анализа, включающего методологическую базу исследований, результаты исследований, характеристику токсикологического профиля, экстраполяцию доклинических данных, характеристику факторов риска и прогнозируемого профиля клинической безопасности для целевой популяции пациентов. Анализ современной методологической базы свидетельствует о существенной динамике изменений методологических подходов, что обуславливает необходимость применения новых критериев и подтверждения релевантности традиционно используемых экспертных критериев при интерпретации результатов доклинических исследований безопасности лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственные средства, доклинические исследования безопасности, экспертные критерии, интерпретация результатов исследований.

EVALUATING THE RESULTS OF DRUG PRECLINICAL SAFETY STUDIES

G.N. Yengalychева, R.D. Syubaev, V.A. Merkulov, A.N. Vasilyev

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

Abstract: The present article substantiates the analytical framework of the expert evaluation of drug preclinical safety studies. It defines the basic content of the expert analysis stages, including research methodological basis, research results, toxicological profile specification, extrapolation of preclinical data, characterization of the risk factors and predicted clinical safety profile for the target patient population. The analysis of the current methodological framework reveals a substantial dynamics of the changes in methodological approaches, which necessitates the use of new criteria and confirm the relevance of expert criteria traditionally used for interpreting the results of drug preclinical studies.

Key words: drugs, preclinical safety studies, expert criteria, interpretation of the research results.

Экспертная оценка интерпретации результатов доклинических исследований лекарственных средств (ЛС), представляемой заявителем в регистрационном досье, имеет принципиальное значение для обеспечения безопасности участников клинического исследования и принятия решения о возможности медицинского применения препарата. Сложность и неоднозначность оценки результатов доклинических исследований обусловлена качественным и количественным многообразием тестируемых объектов и систем, регистрируемых параметров, модификации дизайна экспериментов, уровня достоверности статистических характеристик, а также экстраполяционными допущениями при использовании экспериментальных данных для определения возможного риска для человека. Качественное разнообразие доклинических данных является следствием отсутствия универсальных экспериментальных моделей, идентичных биологическим системам человека. Отечественные и зарубежные методические руководства по отдельным видам доклинических исследований, как правило, включают, помимо основных, также прочие или альтернативные методы. Кроме того, для изучения процессов, имеющих сложный механизм, используют стандартные «батареи тестов», что позволяет получить также и дополнительное подтверждение достоверности результатов по их воспроизводимости в различных условиях или на разных тест-системах. Анализ техниче-

ской стороны экспериментального исследования при оценке интерпретации важен, однако имеет второстепенное значение и рутинный характер, поскольку качество исследования и обработки результатов формально гарантирует соблюдение правил качественной лабораторной практики (GLP). Вместе с тем достоверность результатов эксперимента может не иметь значения для клинической безопасности, если неправильно определены цель и задачи доклинического исследования.

Методические руководства по доклиническим исследованиям обычно содержат описание эксперимента и обработку полученных данных, но, как правило, не освещают приемов экстраполяции этих данных на человека, вследствие чего исследователи зачастую произвольно трактуют полученные результаты. Вопросы, имеющие отношение к интерпретации результатов доклинических исследований, находят отражение в отдельных методических руководствах [6, 7], однако, как показывает опыт экспертизы безопасности ЛС, эти рекомендации не всегда используются исследователями и часто не находят отражения в регистрационном досье. С другой стороны, необходимо отметить, что отсутствие систематизированных критериев и универсального алгоритма оценки представленной разработчиком интерпретации может стать причиной некорректного экспертного заключения при анализе сложных и нестандартных случаев. Вышеупомянутые причины

субъективности определяют необходимость тщательно обоснованного, максимально аргументированного систематизированного экспертного подхода к оценке интерпретации результатов доклинических исследований.

ЭКСПЕРТНЫЕ КРИТЕРИИ АДЕКВАТНОСТИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В контексте оценки представленной разработчиком интерпретации понятия цели и задач доклинических исследований приобретают мультидисциплинарный характер, поскольку затрагивают не только токсикологические, но также клинические и этические аспекты качества, эффективности и безопасности препарата. Так, с экспертной точки зрения, целью доклинического исследования следует считать оценку ключевого аспекта безопасности, т.е. оценку влияния основных и дополнительных факторов риска в каждом конкретном случае применения препарата у человека. Например, это могут быть факторы, связанные со свойствами активного вещества или вспомогательных компонентов препарата, свойствами лекарственной формы, способом применения или режимом дозирования препарата, показаниями к применению, целевой популяцией пациентов, безрецептурным применением и т.д. При этом ключевой аспект безопасности является основным экспертным критерием оценки адекватности задач исследования, то есть адекватности программы доклинических исследований в целом и адекватности дизайна отдельных экспериментов.

Общая схема экспертизы доклинических исследований включает три последовательных этапа: а) оценку методологической базы (адекватности программы и дизайна экспериментального исследования); б) оценку результатов исследования и в) оценку интерпретации результатов исследования, представленной авторами.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ БАЗА ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Методологическая база доклинических исследований безопасности объединяет прогностические и экспериментальные методы исследования токсических свойств, фармакологического действия, фармакокинетики монокомпонентного препарата и лекарственных комбинаций (рис. 1). В доклинических исследованиях и на последующих этапах разработки ЛС применяются разнообразные аналитические подходы и статистические методы, позволяющие прогнозировать вероятность свойств ЛС или лекарственного взаимодействия. Наряду с использованием аналитических баз данных для SAR-анализа, позволяющих оценивать вероятность связи между строением исследуемых веществ и их свойствами, достаточно эффективны простые и более доступные приемы прогнозирования. Например, анализ с помощью оценочных критериев, сравнение с аналогами, использование статистических методов и аналитических алгоритмов. Подобные прогностические приемы широко применяются при анализе экспериментальных и литературных данных, в т.ч. при

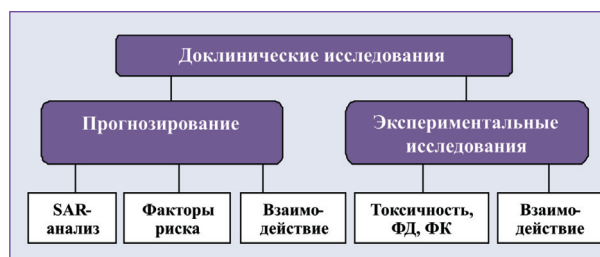


Рис. 1. Методологическая база доклинических исследований безопасности

интерпретации экспериментальных данных и оценке риска лекарственного взаимодействия [2]. Качественно новый уровень эффективности прогнозирования в настоящее время обусловлен возможностями и широким использованием современных информационных технологий. Вместе с тем проблема эффективности прогнозирования заключается не столько в его технической оснащенности, сколько в его систематическом применении на всех этапах разработки лекарственного препарата, начиная от идеи создания препарата, планирования доклинических исследований и его применения у человека. Корректность экстраполяции экспериментальных данных на человека определяется экстраполяционной ценностью используемого метода, которая зависит от его релевантности (соответствия регистрируемых параметров исследуемым процессам в организме человека) и степени практически подтвержденной надежности — валидности (специфичности и чувствительности).

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ПРЕДСТАВЛЕННОЙ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая схема экспертного анализа заключается в экстраполяции экспериментальной характеристики профиля токсичности препарата с оценкой характера и достоверности данных на ожидаемую характеристику клинического профиля безопасности ЛС с учетом факторов риска в условиях его конкретного применения (рис. 2).



Рис. 2. Анализ результатов исследования: интегративная оценка риска

Интерпретация завершается интегративной характеристикой ожидаемого клинического риска с экспертной оценкой следующих основных параметров:

Токсикологический профиль:

Токсикологические конечные точки (токсические эффекты, органы-мишени, токсикометрические параметры — летальные, максимально переносимые, токсические и нетоксические дозы для животных).

Адекватность программы и дизайна экспериментальных исследований (статистическая достоверность данных, релевантность экспериментальных моделей и тест-систем, адекватность оценочных критериев, сравнительный дизайн, адекватность выбора препарата сравнения, оценка токсикологического взаимодействия компонентов лекарственных комбинаций).

Экстраполяция экспериментальных данных:

Адекватность метода экстраполяции (применение коэффициентов межвидового переноса или токсикокINETических данных для определения безопасного диапазона доз и начальной безопасной «стартовой» дозы препарата для человека на основании установленных нетоксических доз/концентраций у животных).

Характеристика потенциального риска (токсикологические конечные точки, границы безопасности — отношение нетоксических доз/концентраций препарата для животных с предполагаемой терапевтической дозой/концентрацией у человека).

Прогнозируемый профиль клинической безопасности:

Анализ клинических факторов риска (клинические конечные точки — режим дозирования и длительность применения, рациональность комбинированной терапии, лекарственное взаимодействие, основное и сопутствующие заболевания, возраст и пол пациентов).

Интегративная клинко-токсикологическая характеристика риска (токсикологическая адекватность клинических конечных точек и режима дозирования препарата).

Изменение методологической базы доклинических исследований и критериев безопасности

Важность интерпретации доклинических исследований подтверждает повышенный интерес к этой теме, о чем свидетельствуют научные дискуссии, концептуальные проекты и активная ревизия методических документов, инициированные регуляторными органами разных стран [3, 5, 7–9]. В новом издании отечественного «Руководства по проведению доклинических иссле-

дований лекарственных средств» 2012 г. эти методологические тенденции находят отражение в методических рекомендациях, составленных с учетом зарубежного опыта и методических руководств ICH, EMA, FDA [1]. Вместе с тем изменение методологической базы доклинических исследований безопасности требует корректировки в системе экспертных оценочных критериев, т.к. в противном случае может привести к искажению выводов и необоснованному экспертному заключению. Показательным примером современных тенденций развития методологической базы могут служить изменения во второй редакции мультидисциплинарного методического руководства Международной Конференции по Гармонизации (ICH) «Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals, M3(R2)». Этот документ определяет зависимость объема и дизайна доклинических исследований безопасности ЛС от стадии его клинической разработки, т.е. имеет непосредственное отношение к процессу интерпретации доклинических данных для обоснования безопасности клинических исследований [6]. Современные изменения методологии доклинических исследований безопасности ЛС во многом связаны с концепцией сокращения использования лабораторных животных посредством реализации «принципов 3R» (*Reduction — Refinement — Replacement*, т.е. Сокращение — Улучшение — Замена), которая пользуется поддержкой со стороны регуляторных органов европейских стран [4].

Таким образом, экспертная оценка интерпретации помимо качества доклинических исследований заключается в определении соответствия представленной интерпретации полученным прогностическим и экспериментальным данным и ключевому аспекту безопасности для конкретного случая и допустимого уровня риска применения лекарственного препарата. Экспертные критерии и аналитические подходы могут изменяться вследствие развития новых направлений фармакологии и изменения методологической базы доклинических исследований. Поскольку применение традиционных критериев при экспертизе оригинальных препаратов может стать причиной некорректного экспертного заключения, следует считать целесообразным совершенствование экспертной оценки доклинических исследований безопасности ЛС в направлении систематизации элементов анализа и адаптации аналитического алгоритма с возможностью использования новых критериев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
2. Сюбаев Р.Д., Енгальцева Г.Н. Доклиническая оценка безопасности лекарственного взаимодействия // Лекарственные средства. 2011. №3(4). С. 39–44.
3. Concept paper on the Need for Revision of the note for Guidance on Photosafety testing (CPMP/SWP/398/01), EMEA/CHMP/ SWP/ 534549/2007; January 2008.
4. Concept paper on the Need for Revision of the Position on the Replacement of Animal Studies by in vitro Models (CPMP/SWP/728/95), EMA/CHMP/ SWP/169839/2011; March 2011.
5. Concept paper on the Need for Revision of the Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (CPMP/SWP/2145/00), EMA/CHMP/ SWP/708666/2010; July 2011.
6. ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals; January 2009.
7. ICH S2(R1) Guidance on Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use; November 2011.
8. Guidance for Industry. Assessment of Abuse Potential of Drugs. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); January 2010.
9. Overview of comments received on draft guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of human pharmaceuticals for paediatric indications Doc. ref. EMEA/425007/2007; May 2009.

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ И ПРИМЕСЕЙ

А.А. Кутин, Т.В. Мастеркова, В.А. Яшкир, В.А. Меркулов, О.А. Ваганова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
kutin@expmed.ru

Резюме: В статье показана возможность применения хромато-масс-спектрометрии для комплексного и надежного определения основных показателей качества лекарственных субстанций — подлинности и контроля примесей. Высокая избирательность, универсальность и информативность масс-спектрометрического метода проиллюстрирована на примере анализа лекарственных субстанций различной химической природы. Показаны различные подходы к структурной интерпретации масс-спектров.

Ключевые слова: структурная интерпретация масс-спектров, подлинность лекарственных субстанций, примеси, качественное определение.

UPLC/MS/MS METHOD FOR IDENTIFICATION OF DRUG SUBSTANCES AND IMPURITIES

A.A. Kutin, T.V. Masterkova, V.A. Yashkir, V.A. Merkulov, O.A. Vaganova

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

Abstract: The article shows the possibility of using chromatography-mass spectrometry for comprehensive and reliable determination of the basic drug substance quality indicators notably identification and control of impurities. High selectivity, flexibility and informativity of mass spectrometry are illustrated by the analysis of drug substances of different chemical nature. Various approaches to structural interpretation of mass spectra are described.

Key words: structural interpretation of mass spectra, the identity of pharmaceutical substances, impurities, qualitative analysis.

Одним из основных направлений совершенствования методологии фармацевтической (фармакопейной) экспертизы лекарственных субстанций (ЛСб) в нашей стране является разработка и внедрение новых аналитических методов контроля качества ЛСб, основанных на современных технологиях. Предпочтение отдается прямым методам анализа, отвечающим требованиям информативности, экспрессности и достоверности, которые позволяют исследовать химические превращения и устанавливать структуры побочных и промежуточных продуктов на всех стадиях аналитического контроля.

Более других таким требованиям соответствуют различные варианты хромато-масс-спектрометрии. Широкое применение масс-спектрометрии для решения аналитических задач началось в начале 50-х годов прошлого века с разработкой времяпролетного анализатора (1948–52 гг.). За разработку квадрупольного (1955 г.) анализатора Вольфгангу Пауэлу в 1989 году присуждена Нобелевская премия. Бурное развитие биохимии, в том числе протеомных исследований и работ по изучению генома, в конце прошлого и начале нынешнего века напрямую связано с изобретением ионизации в электроспрее. Первоначально метод был разработан под руководством Лидии Николаевны Галль (1984 г.). В 2002 г. Нобелевская премия по химии за электроспрей была вручена Джону Фенну.

В настоящее время масс-спектрометрия как метод анализа описана в ведущих фармакопеях мира (Европейской и США [1–2]), где она рекомендована для

установления подлинности и количественного определения как лекарственных субстанций, так и примесей. Для определения других показателей качества ЛСб (идентификация примесей и остаточных растворителей, исследование стабильности) по-прежнему применяют традиционные физико-химические методы анализа, в первую очередь различные варианты хроматографии. Хроматографические методы (ВЭЖХ, ГХ, тонкослойная хроматография) чаще других включаются в технологические регламенты, фармакопейные статьи и другую нормативную документацию. Незначительный объем фармацевтических задач, решаемых методом масс-спектрометрии, до недавнего времени был обусловлен малой распространенностью масс-спектральных приборов и их относительно высокой стоимостью. Однако за последние десятилетия ситуация кардинально изменилась. Появление достаточного количества масс-спектрометров в исследовательских лабораториях, снижение стоимости серийной аппаратуры, внедрение новых технических усовершенствований и приемов превратили масс-спектрометрический метод в рутинный инструмент для решения широкого круга прикладных медико-фармацевтических задач. Так, например, известная исследовательская компания Lambda Therapeutic Research Ltd. применяет более 650 валидированных масс-спектрометрических методик, используя в своих лабораториях более 40 LC/MS/MS приборов. В настоящее время масс-спектрометрия не только дополняет традиционные методы аналитиче-

ского контроля ЛСб, но и с успехом может их заменять, решая те же задачи более эффективно, позволяя более надежно идентифицировать субстанции и примеси без использования стандартных образцов. Благодаря высочайшей чувствительности и уникальной избирательности масс-спектрометров появляется возможность определять компоненты ЛС в сложных смесях на уровнях пределов обнаружения, недоступных ранее.

Цель данной работы — показать эффективность метода при идентификации компонентов ЛС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали субстанции: пиразинамид сер. PZ/20100922, пирацетам сер. 20100520, тенофовир сер. 021212 и стемокин сер. 11212.

Хромато-масс-спектрометрические эксперименты были проведены на приборах:

- ультравысокоэффективный жидкостной хроматограф с тандемным квадруполь-времяпролетным масс-спектрометром Waters ACQUITY XEVO G2 Q TOF, использовалась колонка Acquity UPLC@BEN C18 1,7 мкм 2,1 × 50 мм;
- газо-жидкостной хроматограф с квадрупольным масс-селективным детектором Agilent MSD 5975/6890, колонка HP-5MS 30 м × 0,22 мм;
- ультравысокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260 Infinity с квадрупольным масс-селективным детектором Singlequad 6130, колонка Porashell 120 EC-C18 2,7 мкм, 4,6 × 50 мм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метод хромато-масс-спектрометрии имеет ряд преимуществ по сравнению с другими аналитическими методами:

- не требует использования эталонов и внутренних стандартов при установлении подлинности, так как решает задачу идентификации соединения напрямую, путем определения состава и строения соединения;
- отличается высокой производительностью при небольшом расходе реактивов.

Подтверждение подлинности ЛСб (как и идентификацию возможных примесных компонентов) можно осуществлять тремя способами:

- сравнением спектров исследуемого образца и стандартного образца ЛСб;
- сравнением спектров исследуемого образца ЛСб с литературными данными (фармстатьи, спектральные базы данных, научные публикации);
- самостоятельной структурной интерпретацией полученных спектральных данных, подтверждающей наличие и последовательность структурных фрагментов в молекуле исследуемого образца ЛСб.

В рутинной практике, как правило, используют первые два способа. На рисунке 1 приведен при-

мер идентификации образца ЛСб при помощи базы данных.

Если сравниваемые соединения характеризуют конкретной структурной формулой, то вывод об идентичности их строения делают на основе полного совпадения спектров по величинам m/z (на приборах высокого разрешения вплоть до точной массы) молекулярного (квазимолекулярного) и фрагментных ионов. Допустимы различия в интенсивности фрагментных ионов в пределах 15–20%, обусловленные особенностями работы ионных источников разных моделей приборов.

Верхний спектр на рисунке 1 — спектр субстанции «пиразинамид сер. PZ/20100922», полученный на нашем приборе GC/MS Agilent MSD5975/6890, нижний — спектр пиразинамида из базы данных NIST, средний — результат наложения спектров, первая строка в нижней таблице — расчет похожести двух спектров, в данном примере 90,3%.

На рисунке 2 приведены масс-спектр и схема фрагментации молекулы пирацетама. Интерпретация спектра настолько проста, что вместо комментариев мы позволили себе привести на схеме распад молекулы с образованием характеристических ионов.

Очень наглядно возможности масс-спектрометрии, особенно уникальную избирательность, можно проиллюстрировать на примере идентификации родственных примесей тенофовира. На рисунке 3 приведена масс-хроматограмма субстанции тенофовира в режиме сканирования полного спектра в четырехкратном увеличении. На рисунке 4 — реконструированная масс-хроматограмма, полученная суммированием хроматограмм по избранным ионам, характеристичным для родственных примесей.

При самостоятельной структурной интерпретации спектральных данных учитывают существующие корреляции между предполагаемой структурой исследуемого соединения, схемами распада, характерными для данного класса соединений и фрагментами молекулы, идентифицируемыми по массе ионов и нейтральных потерь, наблюдаемыми в спектре. Схемы распада для разных классов соединений подробно описаны в литературе [3–5].

Подлинность стемокина (рис. 5) устанавливали на основе наличия в масс-спектрах положительных $m/z = 447 [M+H]^+$, $m/z = 469 [M+Na]^+$ (рис. 7), отрицательных квазимолекулярных ионов: $m/z = 445 [M-H]^-$, характерных для натриевой соли изолейцил-глутамил-триптофана и присутствия в спектре фрагментов, согласующихся со схемой распада, характерной для полипептидов (рис. 6) [5], что однозначно подтверждает состав и аминокислотную последовательность в молекуле стемокина.

На рисунке 7 приведен масс-спектр стемокина с отнесением фрагментов в соответствии с общей схемой фрагментации полипептидов.

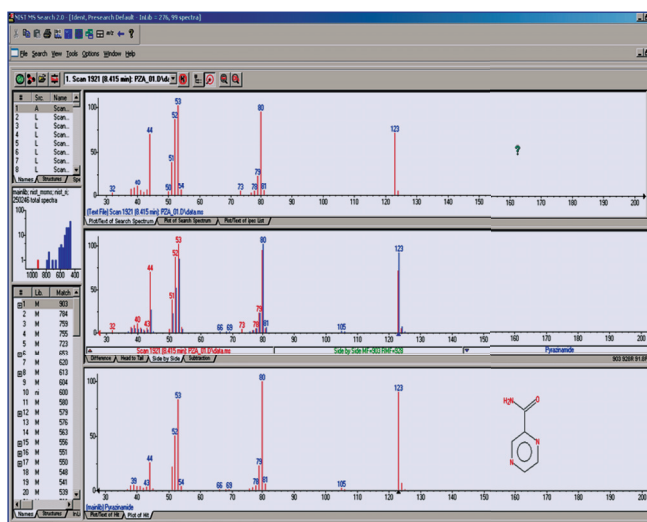


Рис. 1. Идентификация пиразинамида по масс-спектру базы данных NIST

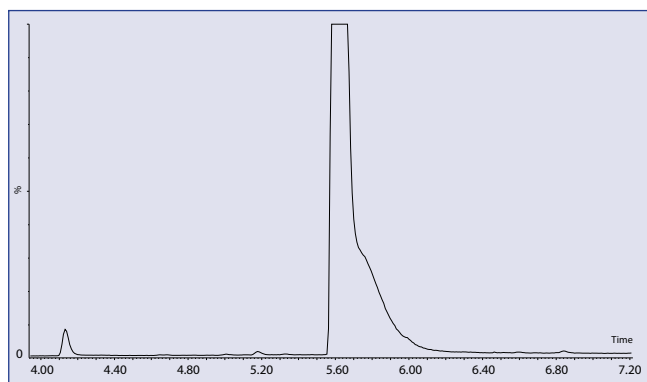


Рис. 3. Масс-хроматограмма субстанции тенофовира по полному ионному току

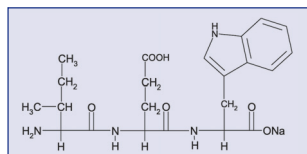


Рис. 5. Структурная формула синтетического трипептида — стеомкина

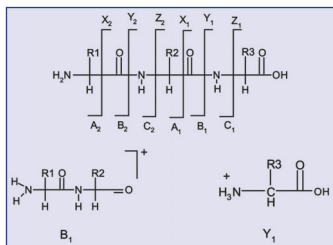


Рис. 6. Общая схема распада квазимолекулярного иона в спектрах полипептидных молекул

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая динамику развития масс-спектрометрической техники, следует ожидать более широкого применения данного метода в фармакопейном анализе. Высокая информативность, селективность, универсальность и чувствительность делают его крайне привлекательным при выборе метода проведения

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейская фармакопея 7.0, раздел 2.2.43 Масс-спектрометрия, с. 84–88.
2. United States Pharmacopoeia 30-National Formulary 25. 736 Mass spectrometry, p. 2562–2566.
3. Масс-спектрометрия органических соединений / Н.С. Вульфсон, В.Г. Заикин, А. И. Микая. – М.: Химия, 1986. – 312 с.

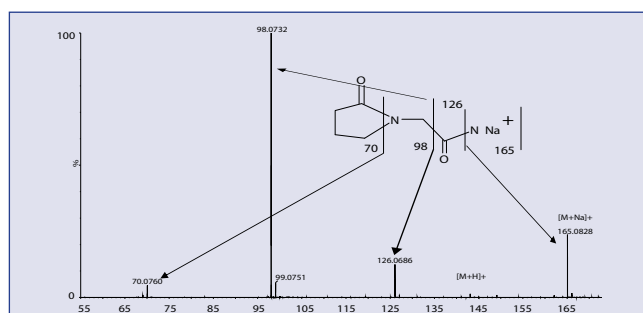


Рис. 2. Масс-спектр и схема фрагментации молекулы пирацетама «субстанция сер. 20100520»

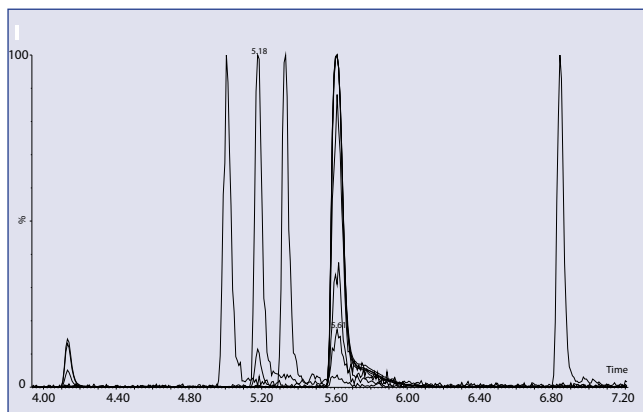


Рис. 4. Реконструированная ион-хроматограмма родственных примесей тенофовира

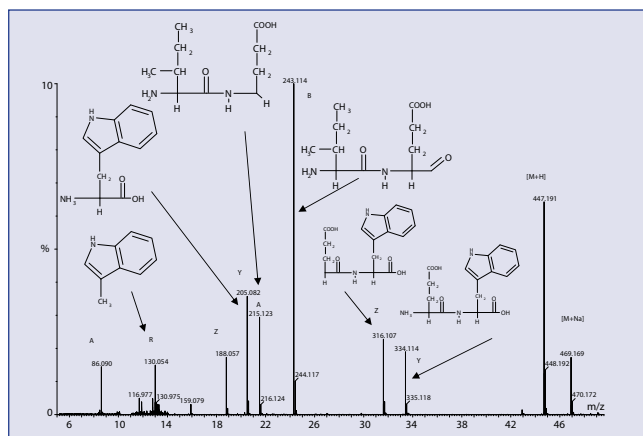


Рис. 7. Масс-спектр положительных ионов образца препарата «стеомкин, образец стандартный сер. 11212»

аналитического контроля качества ЛС. Особенно целесообразно применять масс-спектрометрию для установления подлинности ЛС и идентификации родственных примесей, постепенно вытесняя широко распространенные в настоящий момент недостаточно характеристичные и надежные ТСХ и УФ-спектроскопию.

4. Масс-спектрометрия в органической химии / А.Т. Лебедев. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 493 с.
5. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 1996, V. 7, N3, p. 233.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

М.Ю. Герасимчук¹, Д.А. Сычев², В.А. Бунятян², Н.А. Псарева¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
marigeras@yandex.ru

Резюме: Фармакогенетические методы активно используются в изучении терапевтического эффекта антидепрессантов и их неблагоприятных побочных эффектов. Доказана взаимосвязь между генетической вариабельностью системы цитохрома P450, геном MDR1 и клинической эффективностью антидепрессантов. Однако новые исследования выявили дополнительные гены-кандидаты: гены, кодирующие ферменты биотрансформации; белки-транспортёры, молекулы-мишени и пострецепторные системы. Результаты этих исследований дают возможность повысить эффективность, безопасность и экономическую целесообразность психофармакологической практики.

Ключевые слова: фармакогенетика, полиморфизмы генов, антидепрессанты, цитохром P450, P-гликопротеин, триптофан-гидроксилаза, транспортёр серотонина.

PHARMACOGENETICS OF ANTIDEPRESSANTS: CLINICAL ASPECTS

M.Y. Gerasimchuk¹, D.A. Sychev², V.A. Bunyatyan², N.A. Psareva¹

¹I. M. Sechenov Moscow Medical Academy,

²Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: Methods of pharmacogenetics are widely used in studying therapeutic effect of antidepressants and their adverse side effects. The present study has proved the connection between the genetic variability of cytochrome P450, MDR1 gene and clinical efficacy of antidepressants. However, new studies have revealed additional candidate genes namely genes encoding biotransformation enzymes; transporter proteins, target molecules and postreceptor systems. The results of these studies provide an opportunity to improve efficacy, safety and cost-effectiveness of psychopharmacological practice.

Key words: pharmacogenetics, gene polymorphisms, antidepressants, cytochrome P450, P-glycoprotein, tryptophan hydroxylase, serotonin transporter.

Частота депрессивных расстройств в общей медицинской практике достигает 54,5%, при этом 47,0% соматогенных депрессий укладывается в рамки расстройств адаптации (по МКБ-10) с привязанностью психопатологической симптоматики к больному органу [1, 2]. Основной группой препаратов, применяемых для лечения депрессии, являются антидепрессанты, однако при их применении возникают некоторые проблемы:

30-40% больных депрессией резистентны к фармакотерапии [1].

В 15–30% случаев при лечении трициклическими антидепрессантами наблюдаются нежелательные реакции (НР) [2], в том числе со стороны ЦНС.

Открытие новых антидепрессантов не привело к существенному повышению эффективности в лечении психических расстройств, возникает необходимость синтеза отечественных воспроизведенных препаратов, в частности амитриптилина и флуоксетина.

До 50% всех НР обусловлены генетическими особенностями пациентов, представляющие собой полиморфизмы генов, кодирующих белки, которые участвуют в фармакокинетике (ферменты биотрансформации, транспортёры) или фармакодинамике (молекулы-мишени: рецепторы, ионные каналы, ферменты и т.д.) (рис. 1).

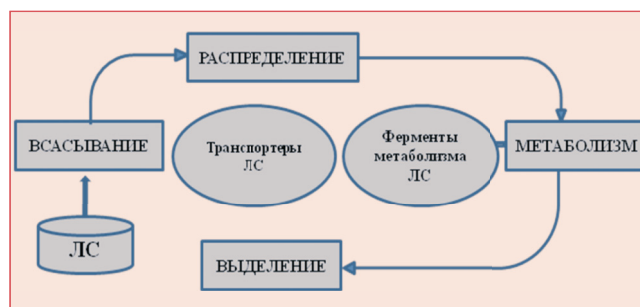


Рис 1. Роль участников системы биотрансформации и транспортёров лекарственных средств в фармакокинетических процессах [4]

До настоящего времени недостаточно изучено значение полиморфизма CYP2D6 и гликопротеина-P

С учетом многонациональности нашей страны необходимым является определение частот аллельных вариантов генов CYP2D6 и MDR1 в различных этнических группах [3].

БЕЛКИ, КОТОРЫЕ УЧАСТВУЮТ В ФАРМАКОКИНЕТИКЕ

Полиморфизм генов CYP2B6. Миртазапин — активный центральный пресинаптический антагонист α_2 -рецепторов, повышает норадренергическую и серо-

тонинергическую передачу в ЦНС. Усиление серотонинергической передачи происходит исключительно через 5-HT₁-рецепторы, поскольку S(+)-энантиомер миртазапина блокирует α_2 и 5-HT₂-рецепторы, а R(-)-энантиомер — 5-HT₃-рецепторы. Блокада H₁-рецепторов предопределяет его седативные свойства.

Основными путями биотрансформации являются деметилирование и окисление с дальнейшей конъюгацией. Данные *in vitro* (микросомы печени) указывают, что ферменты CYP2D6 и CYP1A2 — цитохрома P450 участвуют в формировании 8-гидроксиметаболита, а CYP3A4 формирует и N-оксид- и N-диметилметаболизит (фармакологически активен и проявляет аналогичное фармакологическое действие, что и исходное вещество).

Согласно Jaquenoud Sirot E., Harenberg S., Vandel P. et al., у больных при наличии CYP2B6 *6/*6 genotype (n = 8), концентрация S-ОН-MIR была выше, а по результатам исследования имелось более выраженное снижение показателей по шкале Гамильтона. Таким образом, роль CYP2B6 в метаболизме миртазапина требует дальнейшего изучения [5].

Полиморфизм генов CYP2D6 и CYP2C19. Цитохром P-450 (цитохром P-450-зависимая монооксигеназа, Cytochrome P-450, CYP) — большая группа ферментов биотрансформации, отвечающая за метаболизм чужеродных органических соединений и лекарственных препаратов. Полиморфизм CYP2D6 ответственен за 25% НР антидепрессантов [4]. CYP2C19 отвечает за метаболизм 8,3% всех ЛС, в т.ч. антидепрессантов (циталопрама, эсциталопрама, сертралина).

В зависимости от того, к каким последствиям для скорости биотрансформации ЛС приводит носительство (гетерозиготное/гомозиготное) или не носительство («дикий» генотип) однонуклеотидного полиморфизма генов CYP2D6 и CYP2C19, пациенты могут быть разделены на следующие группы [6]:

1) Распространенные метаболизаторы (*extensivemetabolism*, EM) — пациенты с нормальной скоростью биотрансформации, имеют «дикие» генотипы: CYP2D6*1/*1, CYP2C19*1/*1. Для них применяются стандартные режимы дозирования средних доз ЛС.

2) Медленные метаболизаторы (*poormetabolism*, PM) — со сниженной скоростью биотрансформации, гомозиготы или гетерозиготы (*intermediummetabolism*, IM) по однонуклеотидным полиморфизмам гена CYP2D6 (2549delA, 1846G>A, делеция гена, 1707delT, 2935A>C, 1758G>T) или CYP2C19 (681G/A).

CYP2D6*3(rs35742686), CYP2D6*417(rs3892097) — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов. По данным М.И. Савельевой, среди представителей русской этнической группы Московского региона аллельный вариант CYP2D6*4 встречается в 3,6 раза чаще, чем у этнических казахов [3].

CYP2D6*5 (делеция гена), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*7(rs5030867), CYP2D6*9(rs5030656),

CYP2D6*10 (rs1065852) — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов.

CYP2D6*41(rs28371725), CYP2C19*2и CYP2C19*3.

Происходит синтез «дефектного» фермента CYP2D6 или CYP2C19, либо вообще отсутствует CYP2D6, в результате ферментативная активность снижается (гетерозиготное носительство), или отсутствует (гомозиготное): ЛС накапливаются в организме, что ведет к появлению серьезных НР.

3) Сверхактивные или быстрые метаболизаторы (*ultraextensivemetabolism*, UM) — с повышенной скоростью биотрансформации. Это встречается при носительстве дупликаций или даже мультипликаций функционально нормальных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2 (rs16947(A), rs35840 (C)), или носительстве полиморфного маркера -806C/T гена CYP2C19 (CYP2C19*17), которое приводит к синтезу фермента с высокой активностью. Регистрируется недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация в крови ЛС. Доза ЛС-субстрата должна быть выше или необходимо выбирать ЛС, в метаболизме которого не принимает участие данный изофермент. Таким образом, по результатам фармакогенетического тестирования необходим индивидуальный подход к выбору антидепрессанта (рис. 2).

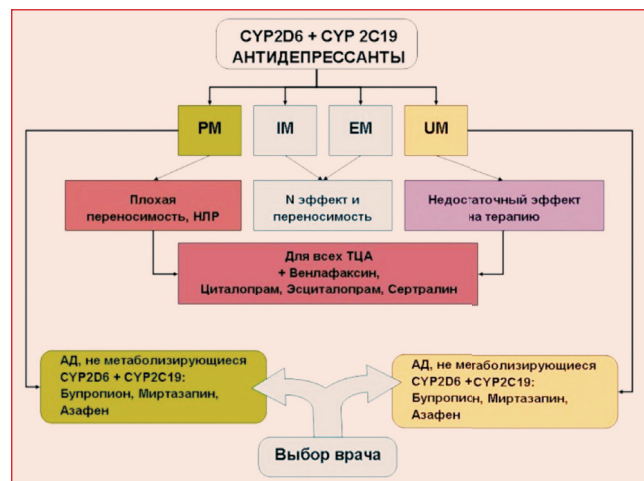


Рис 2. Алгоритм персонализированного выбора антидепрессантов (АД) по результатам фармакогенетического тестирования по CYP2D6 и CYP2C19 [6]

Полиморфизм гена, кодирующего триптофангидроксилазу. Фермент триптофангидроксилаза участвует в синтезе серотонина и меланина. Было показано, что при замене в гене аденозина 218 на цитозин наблюдается менее выраженный ответ на терапию флуоксамином [7].

Полиморфизм гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы и метионинсинтетазы. Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) — внутриклеточный фермент, играющий ключевую роль в метаболизме фолата и метионина. У больных шизофренией отмечается взаимодействие вариаций MTHFR

с СОМТ (КОМТ, катехол-О-метилтрансферазы), регулирующего дофаминергическую активность [8].

В исследовании, проведенном Mischoulon D., Lamon-Fava S., Selhub J. в июне 2012 года в Massachusetts General Hospital (Boston), приняли участие 224 больных (52% женщин, средний возраст 39 ± 11 лет) с диагнозом большого депрессивного расстройства (БДР), было получено 194 генетических образца. 49 человек (49% женщин, средний возраст 36 ± 11 лет) приняли участие в 12-недельном открытом клиническом испытании флуоксетина 20-60 мг/сут. Было показано, что полиморфизм C677T (C/C=41%, C/T=47%, T/T=11%) гена MTHFR, а также полиморфизм A2756G (A/A=66%, A/G=29%, G/G=4%) гена метионинсинтетазы (MS) существенно не влияет на ответ на терапию флуоксетином [9].

Полиморфизм гена белка FKBP5. Согласно Schiene-Fischer C.&Yu C. (2001), FKBP5 (FK-506 связывающий белок) регулирует глюкокортикоидную активность (рис. 3).

Binder E.B., Salyakina D., Lichtner P. et al. выявили связь между 3 полиморфизмами в FKBP5 (RS1360780, 4713916RS и RS3800373) и ответом на терапию антидепрессантами, где пациенты с этими полиморфизмами демонстрируют клинический эффект

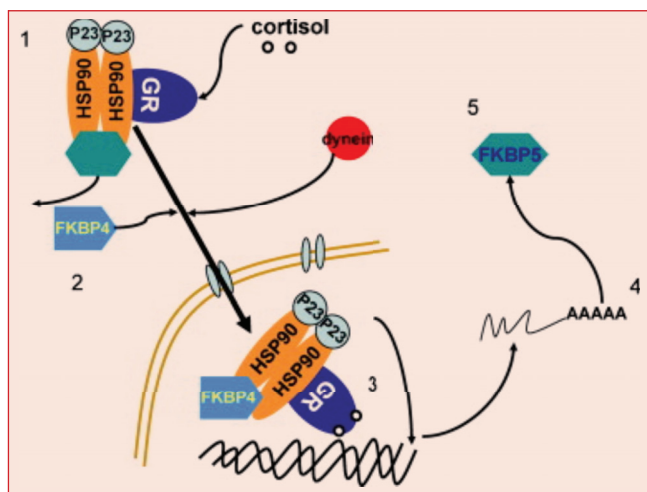


Рис. 3. Схематическое изображение взаимодействия и функции FKBP5 с GR-комплексом. (1) Когда FKBP5 связан с GR-комплексом, аффинитет кортизола к рецепторам низкий. (2) FKBP5 заменяется на FKBP4. (3) Перемещение GR-комплекса в ядро. (4) GR может увеличить транскрипцию и трансляцию FKBP5. (5) Повышение FKBP5 ведет к снижению сродства GR к кортизолу [10]

на 10 дней быстрее [11]. Некоторые авторы предполагают, что аллели, связанные с быстротой ответа на терапию антидепрессантами (Kirchheiner J. et al., 2008), являются «аллелями риска» при возникновении рекуррентной депрессии и ПТСР (Lekman M. et al., 2008). Эти аллели связаны с резистентностью ГкР, (Binder E.B. et al., 2008), что ведет к более длительному подъему концентрации кортизола в плазме крови

после физиологического стресса (Ising M. et al., 2008). Сообщалось, что FKBP5 и SLC6A4 при стрессовых условиях являются предопределяющими при развитии болезни (Binder E.B. et al., 2008).

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ БЕЛКИ-ТРАНСПОРТЕРЫ

Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего P-гликопротеин. Р-гликопротеин (P-gp) – продукт гена MDR1 (ABCB1) – АТФ-зависимый насос на цитоплазматических мембранах, осуществляет выброс во внеклеточное пространство ксенобиотиков, в том числе и ЛС [12].

Shnetz и соавт. (1995) показали, что уровень экспрессии гена MDR1 у мужчин в 2,4 раза превышает таковой у женщин. По мнению Cummins (2002), этот феномен лежит в основе половых различий в фармакокинетике ряда ЛС. Частота аллелей и генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 у представителей русской этнической группы Московского региона и этнических казахов не различается [3].

Предпочтение при исследовании ассоциаций с лекарственной резистентностью отдают 2 маркерам в MDR1— C1236T и C3435T [13, 14].

По результатам исследования в Max Planck Institute of Psychiatry (Munich, Germany), амитриптилин, его метаболиты, пароксетин, венлафаксин и циталопрам охарактеризованы как субстраты P-gp, в отличие от миртазапина [15]. По Uhr, циталопрам, венлафаксин и пароксетин имеют более высокий ответ на терапию [16] (рис. 4).

В исследовании, проведенном в 2010 г., всем пациентам ($n=85$; $41,5 \pm 13,2$ лет) с хроническими депрессивными расстройствами (ХДР) было проведено генотипирование по С3435Т гена MDR1 [18]. Частота генотипа ТТ была статистически значимо (по критерию χ^2) выше в группе пациентов, у которых развивались НР (42%) по сравнению с больными без данных осложнений (17%).

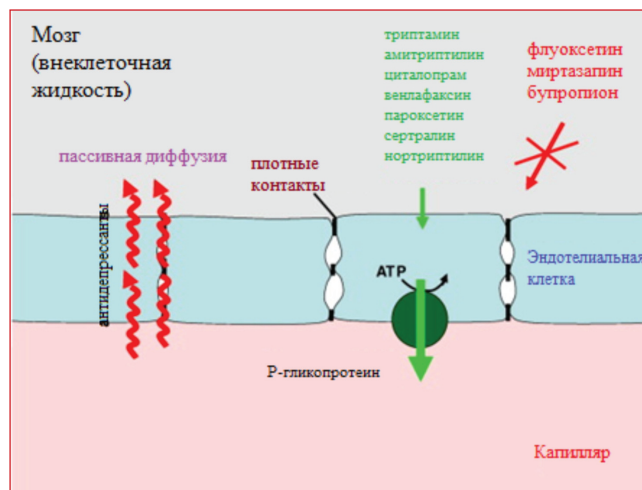


Рис. 4. Различия в фармакокинетике антидепрессантов, являющихся и не являющихся субстратами для Р-гликопротеина [17]

Таким образом, выявлен генетический фактор риска развития НР при применении антидепрессантов — носительство ТТ по С3435Т, т.к. активность и количество Р-гр снижено, наблюдается более медленное «выкачивание» ЛС-субстратов из эндотелиоцита в кровь, что ведет к интенсивному проникновению их в ЦНС.

Полиморфизмы генов, кодирующих транспортер серотонина 5-ТТ. Изучение структуры мишени для СИОЗС — гена-переносчика 5-НТТ обнаружило два полиморфных локуса: 1) в интроне 2, обусловленный изменением числа tandemных повторов с аллелями VNTR; 2) инсерционно-делеционный, в районе промотора, представленный 2 аллельными вариантами: (длинный — с инсерцией) и (короткий — с делецией) [19, 20]. «Короткая» форма SLC6A4 снижает эффективность флувоксамина [21] или пароксетина [22]. В отличие от этих результатов, полученных на пациентах-европеоидах, есть прямо противоположные данные по монголоидам [23, 24]. Согласно Gardner J.P. et al. (1997), 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region) связан с ответом на немедикаментозные методы лечения депрессии (депривация сна).

БЕЛКИ, КОТОРЫЕ УЧАСТВУЮТ В ФАРМАКОДИНАМИКЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Полиморфизмы генов, кодирующих рецепторы типа 1 (CRHR1). Известна роль кортиколиберина в патофизиологии депрессии, а его рецепторы типа 1 (CRHR1), обнаруженные в мозге в 1994 г., — возможные мишени для будущих антидепрессантов и анксиолитиков. В проведенном исследовании мексикано-американцев, получавших в течение 8 недель дезипрамин или флуоксетин, пациенты были разделены на высоко- и низкотрещных (критерий — 18 по HAM-A). Высокотрещные с гомозиготным гаплотипом CRHR1 (rs1876828, rs242939, rs242941) значительно лучше отвечали на терапию антидепрессантами, у низкотрещных генетической предрасположенности выявлено не было [25].

Полиморфизм гена рецептора REEP5. В июле 2012 года в исследовании Yang Z., Ma X. Wang Y. 397 пациентов с БДР (контрольная группа — 473 человека) была выявлена статистически значимая взаимосвязь между 2 ОНП (rs2464805 и rs563556) в гене APC (Adenomatous polyposis coli) и БДР. Было высказано предположение, что APC может выступать в качестве гена предрасположенности к БДР, что отражает генетическую связь между психиатрическими и онкологическими заболеваниями. По 3 ОНП в гене REEP5 (receptor accessory protein) (rs495794, rs153549 and rs153560) были показаны значительные статистические различия среди больных, ответивших и не ответивших на терапию антидепрессантами [26].

Полиморфизм гена рецептора 5-HT1A (rs6295). Согласно Zhao X., Huang Y., Li J. et al. взаимосвязи между HTR1AC-1019G (rs6295) и ответом на терапию антидепрессантами не выявлено [27].

Полиморфизмы генов, кодирующих 5-HT2A рецептор. Во многих работах обнаружена связь между двумя ОНП (SNPs) гена HTR2A: (1) 102T/ C, RS-6313 в экзоне 1 и (2) +1438A / G, RS 6311 в области промотора и эффектом терапии антидепрессантами. Согласно Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study, RS7997012 (ОНП в интроне 2 гена HTR2A) связан с ответом на циталопрам [28, 29]. Отмечено, что и другие полиморфизмы гена 5HTR2A могут быть связаны с ответом на антидепрессанты [30, 31].

Полиморфизмы генов, кодирующих GRIK4. В сочетании RS7997012 с ОНП (RS1954787) в гене GRIK4 (KA1-субъединица ионотропного глутаматного каинатного рецептора (тип 4)) прогноз ответа на терапию улучшается. Гомозиготы по GRIK4 и HTR2A имеют на 23% меньше шансов не ответить на терапию по сравнению с людьми, которые не несут этих аллелей.

Отклонения в уровне глутамата были зарегистрированы в плазме (Hashimoto K. et al., 2007), цереброспинальной жидкости (Frye M.A. et al., 2007), тканях мозга (Hashimoto K. et al., 2007) у людей, страдающих аффективными расстройствами. По Zarate C.A. Jr. et al., препараты, усиливающие нейротрансдукцию глутамата, были связаны с редукцией проявлений депрессивной симптоматики.

Полиморфизмы генов, кодирующих G-белки. Полиморфизм β_3 -субъединицы G-белка влияет на ответ на терапию антидепрессантами: пациенты, гомозиготные (тимин-тимин) по аллели 825, лучше отвечали на лечение [32].

ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно David A. Mrazek, Caryn Lerman наличие генетических вариантов, ассоциированных с тяжелой токсичностью препаратов, является важным стимулом для разработки клинических рекомендаций по внедрению фармакогенетических исследований в клиническую практику [33]. Примером может служить HLA-B*15:02 вариант, ассоциированный с потенциально смертельным синдромом Стивенса-Джонсона у пациентов азиатской этнической группы, получавших карбамазепин [34] или описанный случай смерти ребенка-носителя CYP 2D6 на фоне терапии флуоксетином [35].

В соответствии с рекомендациями Консорциума по фармакогеномике (CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network) порог доказательности для внедрения теста в практику будет достигнут при воспроизводимости доказательств, указывающих на связь между генетическим вариантом и ответом на лекарственную терапию и установлением того, что данный подход к лечению не уступает по эффективности и безопасности уже существующему. Необходимость ожидания результатов проспективных рандомизированных клинических исследований (РКИ, RCT) лишает пациентов возможности уже сейчас получать более адекватное лечение, поэтому при-

менение РКИ нецелесообразно ввиду редкой встречаемости генетических вариантов, связанных с тяжелыми формами токсичности, а необходимые для проведения строгие процедуры отбора пациентов и самого тестирования редко соблюдаются на практике. Выходом из сложившейся ситуации является применение прагматических клинических исследований (РСТ), которые проводятся в условиях практической медицины, могут включать популяции различных и коморбидных пациентов, используют для сравнения стандарты терапии

или менее дорогостоящее лечение. Для примера, CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) — длительное исследование клинической эффективности атипичных антипсихотиков (АА) в сравнении с типичными нейролептиками (ТН), проведенное Национальным институтом психического здоровья США и показавшее высокую эффективность полученных результатов. РСТ не заменяет традиционные РКИ, но может служить ступенью на пути к утверждению внедрения теста.

Таблица 1

ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ, ПОЛИМОРФИЗМЫ В КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАНЫ С ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Ген	Белок	Аллельный вариант	Результат мутации
Белки, которые участвуют в фармакокинетике			
Ферменты биотрансформации			
CYP2B6	фермент CYP2B6	CYP2B6 *6/*6	повышение эффективности миртазапина
CYP2D6 CYP2C19	ферменты CYP2D6, CYP2C19	CYP2D6*3 (rs35742686), CYP2D6*4 17 (rs3892097) CYP2D6*5 (делеция гена), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*7 (rs5030867), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*1018 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725), CYP2C19*2 и CYP2C19*3 — медленные метаболизаторы CYP2D6*1, CYP2D6*2, CYP2C19*17 — быстрые мета- болизаторы	фермент либо вообще отсутствует, в результате чего ферментативная активность снижается (гетерозиготное носительство) или она вообще отсутствует (гомозиготное носительство). Это может приводить к следующим особенностям биотрансформации ЛС: у медленных метаболизаторов по CYP2D6 или CYP2C19 ЛС накапливаются в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению серьезных неблагоприятных побочных реакций, вплоть до интоксикации; низкие значения концентраций ЛС-субстратов — недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация в крови ЛС
TPH	триптофан-гидроксилаза	замена денозина 218 на цитозин	менее выраженный ответ на флувоксамин
MTHFR gene	метилентетрагидро- фолатредуктазы (MTHFR)	полиморфизм C677T	полиморфизмы существенно не влияли на ответ на терапию флуоксетином
MS gene	метиленсинтетаза (MS)	полиморфизм A2756G	
FKBP5	FKBP5	RS1360780, 4713916 3800373	у гомозигот по аллелям более быстрое реагирование на антидепрессанты (10 дней раньше)
Транспортеры			
MDR1 (ABCB1) (multi drug resistance- gene)	P-гликопротеин	генотипом ТТ по полиморфному маркеру C3435T (медленные метаболизаторы)	активность P-гликопротеина снижена, более медленное «выкачивание» ЛС-субстратов из эндотелиоцита в кровь, интенсивное проникновение антидепрессантов в ЦНС, развитие «центральных» НР
5-HTT	транспортер серотонина 5-HTT	«короткая» форма SLC6A4 поли- морфизма промотора 5-HTT	снижает эффективность флувоксамина или пароксетина (у европеоидов)
Белки, которые участвуют в фармакодинамике			
Рецепторы			
REEP5	REEP5 (receptoraccessoryprotein)	3 ОНП в гене REEP5 (rs495794, rs153549 and rs153560)	были показаны значительные статистические различия среди больных, у которых наблюдался терапевтический эффект, и не ответивших на терапию
CRHR1	Corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHR;CRF1)	Гомозиготным гаплотипом CRHR1 (по локусам rs187682, rs242939, rs242941)	лучше отвечали на терапию антидепрессантами (дезипрамин, флуоксетин)
HTR1A	рецептор 5-HT1A	HTR1AC-1019G (rs6295)	взаимосвязи между полиморфизмом и ответом на терапию антидепрессантами выявлено не было

Ген	Белок	Алельный вариант	Результат мутации
HTR2A	рецептор 5-НТ 2А	RS 7997012 (ОНП в интроне 2)	связан с ответом на терапию циталопрамом
ген GRIK4	GRIK4 (ионотропного глутаматного рецептора (тип 4))	RS 1954787	В сочетании его с ОНП (RS1954787) в гене GRIK4 прогноз ответа на терапию улучшается.
Пострецепторные системы			
GNB3	G-белок	гомозиготы (тимин-тимин) по аллели 825 β ₃ -субъединицы G-белка	лучше отвечали на лечение антидепрессантами

*флуоксетин, мirtазапин, бупропион не являются субстратами Р-гликопротеина

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на революционный характер изменений в психиатрической практике остается много серьезных неразрешенных проблем. Хотя количество новых психотропных лекарственных препаратов (и их стоимость) постоянно возрастает, это никак не решает вопрос о вариативности и непредсказуемости ответа на терапию.

Для снижения риска развития НР у пациентов различного соматического профиля с наличием депрессии и у депрессивных пациентов психиатрического профиля с или без сопутствующих соматических заболеваний необходимым представляется предварительное фармакогенетическое исследование изоферментов CYP2D6 и гликопротеина-P.

ЛИТЕРАТУРА

- Андрющенко А. В. Выбор терапии при депрессиях // Современная психиатрия. – 1998. Т. 1, № 2. С. 10–14.
- Малин Д.И., Медведев В.М. Побочное действие антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. Т. 4. № 5. С. 10–19.
- Савельева М.И. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии депрессивных расстройств (фармакокинетические, фармакогенетические, клинические, этнические и образовательные аспекты): Автореф. дис. д-та мед. наук. – М., 2009.
- Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с.
- Jaquenoud Sirot E., Harenberg S., Vandel P. et al. Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression // J. Clin. Psychopharmacol. 2012. Oct; 32 (5). P. 622–629.
- Сычев Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике // Лаборатория. 2012. № 4. С.11–13
- Serretti A., Zanardi R., Rossini D. et al. Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity // Mol. Psychiatry. 2001. № 6. P. 586–592.
- Roffman J.L., Gollub R.L., Calhoun V.D. et al. MTHFR 677CT genotype disrupts prefrontal function in schizophrenia through an interaction with COMT // Met. ProcNatlAcadSci. 2008. Nov 11; 105 (45). P. 17573–8.
- Mischoulon D., Lamon-Fava S., Selhub J. Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital // Boston CNS Spectr. 2012. Jun; 17(2). P.76–86.
- Elisabeth B. Binder The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders // Psychoneuroendocrinology. Dec 2009; 34(1). P. S186–S195
- Binder E.B., Salyakina D., Lichtner P. et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment // Nat Genet. 2004. 36(12). P. 1319–25.
- Kim R.B. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers // Drug Metab. Rev. 2002. Vol. 34. P. 47–54.
- Woodahl E.L., Yang Z., Bui T. et al. Multidrug resistance gene G1199A polymorphism alters efflux transport activity of P glycoprotein // J. PharmacolExpTher. 2004. Vol. 310. P. 1199–207.
- Zimprich F., Sunder Plassmann R., Stogmann E. et al. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy // Neurology. 2004. Vol.63. P. 1087–9.
- http://www.mpipsykl.mpg.de/en/research/themes/psychopharm/uhr_01/index.html
- Uhr M., Tontsch A., Namendorf C. et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression // Neuron. 2008. Vol. 57(2). P. 203–9.
- Horstmann S., Elisabeth B. Binder Pharmacogenomics of antidepressant drugs // Pharmacology & Therapeutics. 2009. Vol. 124, Issue 1. P. 57–73.
- Ташенова А.И., Исмаилов Т.Г., Савельева М.И. и др. Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего Р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля // Биомедицина. 2010. Т. 1. № 4. С. 46–50
- Балашов А.М. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть II) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. Т. 9. №1.
- Суханов А.В., Максимов В.Н., Воропаева Е.Н. и др. Исследование ассоциаций ряда цефалометрических параметров с различными генотипами гена-переносчика серотонина у подростков: популяционное исследование // Сборник трудов VIII Международной научно-практической конференции «Актуальные научные достижения». Прага. 2012. С. 58–60.
- Smeraldi E., Zanardi R., Benedetti F. et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine // Mol Psychiatry. 1998. Vol. 3. P. 508–11.
- Pollock B.G., Ferrell R.E., Mulsant B.H. et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression // Neuropsychopharmacol. 2000. Vol. 23. P. 587–90.
- Kim D.K., Lim S.W., Lee S. et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response // Neuroreport. 2000. Vol. 11. P. 215–9.
- Yoshida K., Ito K., Sato K. et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients // ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry. 2002. Vol.26. P. 383–6.
- Licio J., O'Kiran F., Irizarry K. et al. Association of a corticotropin-releasing hormone receptor 1 haplotype and antidepressant treatment response in Mexican-Americans // MolPsychiatry. 2004; 9(12). P. 1075–82.
- Yang Z., Ma X., Wang Y. Association of APC and REEP5 gene polymorphisms with major depression disorder and treatment response to antidepressants in a Han Chinese population // GenHosp Psychiatry. 2012. Sep; 34(5). P. 571–7.
- Zhao X., Huang Y., Li J. et al. Association between the 5-HT1A receptor gene polymorphism (rs6295) and antidepressants: a meta-analysis // Int Clin Psychopharmacol. 2012. Nov; 27(6). P. 314–20.
- Laje G., Perlis R.H., Rush A.J. et al. Pharmacogenetics studies in STAR*D: strengths, limitations, and results // Psychiatr Serv. 2009. Vol.60 (11). P. 1446–57.
- Paddock S., Laje G., Charney D. et al. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR*D cohort // Am J Psychiatry. 2007. Vol.164 (8). P.1181–8.
- Uher R., Huezio-Diaz P., Perroud N. et al. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project // Pharmacogenomics J. 2009. Vol. 9(4). P. 225–33.
- Perlis R.H., Patrick A., Smoller J.W. et al. When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A cost-effectiveness analysis based on data from the STAR*D study // Neuropsychopharmacology. 2009. Vol. 34(10). P. 2227–36.
- Zill P., Baghai T.C., Zwanzer P. et al. Evidence for an association between a G-protein beta3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment // Neuroreport. 2000. Vol.11. P. 1893–7.
- Mrazek D.A., Lerman C. Facilitating clinical implementation of pharmacogenomics // JAMA. 2011. Vol. 306(3). P. 304–5.
- Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S. et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome // Nature. 2004. Vol. 428 (6982). P. 486
- Sallee F.R., De Vane C.L., Ferrell R.E. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency // J Child Adolesc Psychopharmacol. 2000. 10(1). P. 27–34.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ДОКУМЕНТОВ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, В.К. Лепакхин,
Б.К. Романов, Е.М. Рычихина, К.А. Кошечкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации России, Москва
romanov@expmed.ru

Резюме: В статье представлено описание методов и результатов мониторинга безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований в Российской Федерации. Показаны проблемы и предложены способы их предупреждения и решения.

Ключевые слова: лекарственные средства, мониторинг безопасности лекарственных средств, клинические исследования.

THE ANALYSIS AND GENERALIZATION OF DOCUMENTS ON THE SAFETY OF MEDICINES IN THE INTERNATIONAL CLINICAL STUDIES IN THE RUSSIAN FEDERATION

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

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

Absrtact: The article describes the methods and the results of drug safety monitoring in international clinical studies in the Russian Federation. It reveals the problems and proposes the ways either to prevent or to resolve them.

Key words: drugs, drug safety monitoring, clinical trials.

Анализ и обобщение материалов по безопасности лекарственных средств (ЛС), полученных в рамках клинических исследований (КИ) в Российской Федерации (РФ), в том числе международных многоцентровых КИ (ММКИ), часть из которых проводится в Российской Федерации (РФ), осуществляется ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее — Учреждение) с 1 июля 2012 г.

С 1 января 2013 г. этот вид деятельности осуществляется Учреждением на основании раздела 5 государственного задания на 2013 г. и плановый период 2014 и 2015 гг.: «Анализ и обобщение материалов по безопасности лекарственных средств (препаратов) для медицинского применения, полученных в рамках клинических исследований».

Ежеквартально и ежегодно Учреждение представляет в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти отчеты об исполнении государственного задания в соответствии с Приказом Минфина России и Минэкономразвития России № 136н/526 от 29.10.2010 г. «Об утверждении методических рекомендаций по формированию государственных заданий Федеральным государственным учреждениям и контролю за их выполнением».

Материалами, направляемыми для анализа и обобщения в Учреждение из Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России (далее — Департамент), являются обращения (письма), поступающие в Департамент, в том числе для Совета по этике Минздрава России от разработчиков ЛС или уполномоченных ими юридических лиц.

Согласно положениям Приказа от 26.10.2010 г. № 757 «Об осуществлении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» (далее — Приказ № 757н) мониторинг проводится Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения на основании сообщений, полученных от лиц по роду их профессиональной деятельности, в т.ч. на основании сообщений об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов; сообщений, полученных от физических лиц, в том числе пациентов, индивидуальных предпринимателей и юридических лиц, осуществляющих деятельность при обращении лекарственных средств; периодических отчетов по безопасности лекарственного препарата для медицинского применения, содержащих информацию по безопасности конкретного лекарственного препарата, полученную из сообщений, полученных от лиц по роду их профессиональной деятельности или пациентов, которые содержат обоснованную оценку ожидаемой пользы и возможного риска применения и предоставляемые в установленные сроки; информации, полученной при осуществлении контрольных и надзорных функций в сфере здравоохранения.

Приказ № 757н устанавливает правила проведения мониторинга безопасности лекарственных

препаратов для медицинского применения, находящихся в обращении на территории РФ, регистрации побочных действий, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения, включая порядок и сроки предоставления информации, необходимой для проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, и информации о побочных действиях и нежелательных реакциях.

Вместе с тем в настоящее время в РФ отсутствует нормативно-правовая база, регламентирующая формат оперативной или экспресс-отчетности по безопасности ЛС, изучаемых в ходе КИ [1], т.е. в настоящее время в случае ММКИ эта отчетность готовится и подается на основании требований, изложенных в Руководстве E2A ICH «Оценка клинических данных по безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности» [2], как это указано в Национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [3].

Обращения могут содержать в своем составе:

А. Сообщения о случаях непредвиденных подозреваемых серьезных нежелательных реакций (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR) или серьезных нежелательных явлениях (СНЯ, Serious Adverse Events, SAEs), репортируемых в формате CIOMS-форм (Council for International Organizations of Medical Sciences), заполненных на английском языке, либо в иных формах (карты-извещения, и др.), которые возникли при проведении ММКИ ЛС, часть из которых проводится по утвержденным протоколам в РФ на основании выданных Минздравом РФ разрешений на проведение КИ.

Б. Отчеты о безопасности разрабатываемых ЛС, которые поступают в форме ежегодных и/или заключительных отчетов о безопасности разрабатываемых ЛС (Annual Safety Report, ASR), или в более новом формате Обновленных отчетов о безопасности разрабатываемых ЛС (Development Safety Update Report, DSUR), или в формате Периодического отчета о безопасности лекарственного препарата (Periodic Safety Update Reports, PSUR), подготовленных на основании ICH E2C, либо на основании иных нормативных документов. Эта информация обычно также представлена на английском языке, за исключением обобщающего раздела «Резюме» («Executive summary»), который должен быть переведен на русский язык (но это требование не всегда исполняется).

В. Иную информацию, касающуюся вопросов проведения КИ ЛС в РФ, например, сообщения о включении дополнительных центров, извещения о завершении КИ и т.п.

Наибольший объем поступающей для анализа информации представлен заполненными формами

CIOMS. Эти формы экспресс-отчетности о случаях SUSAR разрабатываются в Международном центре мониторинга безопасности ЛС Всемирной организации здравоохранения.

Современная форма CIOMS состоит из следующих разделов, заполняемых на английском языке:

А. Информация о реакции (Reaction Information). Этот раздел содержит закодированные двумя главными буквами инициалы испытуемого (Patient Initials) и другую связанную с данным пациентом и с данной SUSAR информацию: страна (Country), дата рождения (Date of birth), возраст (Age), пол испытуемого (Sex), его вес (Weight) и рост (Height), дата начала SUSAR — день, месяц и год (Reaction onset). Подробное описание SUSAR (Describe reactions), и исход SUSAR — смерть, или угроза жизни испытуемого, госпитализация испытуемого, или иное клинически значимое событие.

Б. Информация о ЛС, подозреваемом (-ых) в связи с развитием SUSAR (Suspect Drug (s) Information). Этот раздел включает в себя: международное непатентованное и генерическое наименование и номер серии ЛС, суточную дозу (Daily dose) и режим применения, путь введения ЛС (Route of administration), показания к применению, по которым ЛС было использовано (Indication(s) for use), даты начала и окончания применения ЛС (Therapy dates), длительность курса лечения (Therapy duration), информация о том, прекратилась ли SUSAR после прекращения применения ЛС, и информация о том, возобновилась ли SUSAR после возобновления применения ЛС.

В. Информация о сопутствующих ЛС, которые также могут быть отнесены к подозреваемым в связи с развитием SUSAR (Concomitant drugs and history), за исключением тех ЛС, которые применялись для лечения SUSAR. Сюда же включаются данные анамнеза.

Г. Информация о фирме-изготовителе (Manufacturer information) и об отправителе сообщения о SUSAR (Name and address of reporter). Также здесь указываются даты репортирования, вид репортирования (первичное или последующее), источник получения информации (КИ, литературные данные, и др.).

Отчеты о безопасности разрабатываемых ЛС включают в себя обобщенную информацию о случаях SUSAR за определенный период времени (обычно — за 1 год), а также обобщенные сведения о ЛС, о проведенных КИ, и содержат оценку отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС (это требование не всегда исполняется).

С 1 июля 2012 г. по 30 апреля 2013 г. Учреждением было проанализировано и обобщено 8512 сведений, поступивших из Департамента, в том числе за 1 квартал 2013 года в рамках исполнения государственного задания — 2410 сведений.

С 7 марта 2013 г. в Интранет-сети Учреждения функционирует разработанная специалистами управления информатизации Учреждения, компьютерная

информационная система «СНЯ – КИБЛС», позволяющая фиксировать контрольно-организационным управлением Учреждения, анализировать и обобщать в Центре экспертизы безопасности лекарственных средств Учреждения (далее – ЦЭБЛС) сведения и материалы по безопасности лекарственных средств (препаратов) для медицинского применения, полученных в рамках клинических исследований, подлежащие анализу и обобщению в рамках исполнения Учреждением государственного задания.

Ранее анализ и обобщение вышеуказанных данных осуществлялись в ЦЭБЛС с использованием таблиц Microsoft Excel.

Анализ данных о случаях SUSAR заключается в установлении причинно-следственной связи между применением ЛС и SUSAR (с этой целью используется метод «шкала Наранжо»), и последующем принятии решения о необходимости (или отсутствия необходимости) административного решения в отношении конкретного КИ.

При принятии этого решения в ЦЭБЛС используется один из двух рекомендованных Европейским медицинским агентством (ЕМА) методов оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС – качественный метод исследования, поскольку ранее рекомендуемые нами [4] методы оценки безопасности ЛС при клинических исследованиях оказались невозпроизводимыми на практике ввиду низкого качества и недостаточной полноты сведений, представляемых в анализируемых документах.

Обобщение результатов проведенного анализа показало, что ключевые показатели работы системы мониторинга безопасности ЛС при проведении ММКИ в РФ за III–IV кварталы 2012 г., и за I-й квартал 2013 г. нельзя признать удовлетворительными – число сообщений о SUSAR при ММКИ в РФ составляет только 0,06% от уровня таковых в странах с развитой системой фармаконадзора (США, страны Евросоюза), а качество представляемых отчетов о безопасности ЛС не выдерживает критики в связи с

отсутствием в них надлежащим образом проведенной оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС (с расчетом «шкалы пользы» и «шкалы вреда» и научно-обоснованной оценкой полученных значений, либо любым иным способом).

Были выявлены случаи ненадлежащего качества и полноты сведений, представляемых заявителями в Департамент в сообщениях о SUSAR: отсутствие копий в форме электронных носителей, содержащих материалы заявителя; отсутствие заполненных CIOMS-форм о случаях SUSAR; отсутствие оценки врачом-исследователем и спонсором степени достоверности причинно-следственной связи между применением испытуемого ЛС и развитием SUSAR; отсутствие итоговых таблиц с обобщением представленных результатов; подача материалов (раздел «Заключение» в отчетах о безопасности ЛС) без перевода на русский язык; случаи порчи электронного носителя, содержащего копии материалов; отправка дубликатов сообщений; репортирование по ненадлежащим, устаревшим или несуществующим адресам; выявлены случаи вовлечения одних и тех же испытуемых в несколько различных КИ, проводимых в одно и то же время; выявлены случаи умышленного занижения степени тяжести нежелательного явления (например, отнесение врачом-исследователем клинической смерти с гибелью головного мозга на фоне шока к «состоянию, не угрожающему жизни испытуемого»), и т.п.

Первым шагом на пути решения вышеуказанных проблем и предупреждения их развития в будущем может стать надлежащий контроль исполнения законодательных требований.

Так, например, перечисление указанных проблем на двух последних образовательных семинарах, проведенных Учреждением в ноябре и феврале 2012 г., привело к увеличению уровня репортирования сообщений о SUSAR из российских клинических центров в 90 раз, с одновременным частичным улучшением качества репортирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Письмо Росздравнадзора от 12 апреля 2010 г. №04И-328/10 «О методических рекомендациях «Мониторинг нежелательных реакций при проведении клинических исследований лекарственных средств». URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=164 (дата обращения 30.04.2013).
2. Clinical Safety Data Management: Definition and standards for expedited reporting E2A. URL: http://acto-russia.org/files/ICH_E2A.pdf (дата обращения 30.04.2013).
3. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=17 (дата обращения 30.04.2013).
4. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Никитина Т.Н., Снегирева И.И. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств / Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 2. С. 19–21.

СИСТЕМА РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ ЕВРОПЫ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, А.А. Матюшин, З.С. Шпрах, Т.В. Косарева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Matyushin@expmed.ru

Резюме: В обзоре рассматривается деятельность крупнейших организаций (EMA, EDQM, ANSM (бывшее Affsaps), BfArM, Институт Пауля Эрлиха), осуществляющих регистрацию синтетических и иммунобиологических лекарственных средств и контроль над их обращением на территории Европейского Союза. Для каждой организации приводится описание ее основных целей и задач, а также краткое описание работы, проводящейся ими в регуляторной и научной областях.

Ключевые слова: регуляторные органы, экспертиза, лекарственные средства, качество, Европейский Союз

DRUG REGULATORY SYSTEM IN EUROPE

A.N. Mironov, I.V. Sakaeva, A.A. Matyushin, Z.S. Shprakh, T.V. Kosareva

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

Abstract: The present review describes the activities of leading authorities (EMA, EDQM, ANSM (formerly Affsaps), BfArM, Paul-Ehrlich-Institute), responsible for authorization of synthetic and immunobiological medicinal products and their circulation within the European Union. Each organization is characterized with regard to its major tasks and objectives. A brief description of their regulatory and scientific activities is also provided.

Key words: regulators, drug evaluation, medicinal products, quality, European Union.

Лекарственные средства (ЛС) являются повсеместно востребованной продукцией, спрос на которую постоянно растет — рынок лекарственных препаратов (ЛП) считается одним из высокодоходных и перспективных в мировой экономике. В 2011 году общий объем продаж мирового рынка ЛС составил около 880 миллиардов долларов США. Стремительное развитие фармацевтической отрасли и глобализация фармацевтического рынка обуславливают необходимость гармонизации законодательных и нормативных актов сферы обращения между различными регионами и странами. Рост затрат на здравоохранение, создание новых ЛС и необходимость обеспечения быстрого доступа населения к современным препаратам также требуют гармонизации регуляторных требований.

Помимо гармонизации правовых актов, нормативных документов и стандартов актуальной является гармонизация проведения экспертизы регистрируемых препаратов. Решение этой проблемы направлено как на защиту рынка от недоброкачественной, неэффективной и опасной продукции, так и на уменьшение времени от разработки ЛС до его поступления конечным потребителям [1].

В данном ключе особое значение приобретает международное сотрудничество организаций, осуществляющих экспертизу качества ЛП на этапе государственной регистрации, обеспечивая таким образом их эффективность и безопасность.

В Европейском союзе обязанности и полномочия всех участников процесса экспертизы определены законодательно и отражены в ряде официальных документов Совета ЕС. основополагающим документом

в этой сфере является Директива Совета ЕС 65/65/ЕС от 26.01.1965 г. «О сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных препаратов» [2], в которой изложен основной принцип регулирования обращения лекарственных препаратов: «Главная цель любых правил, касающихся производства и распространения ЛС — охрана здоровья населения». В Директиве 2001/83/ЕС от 06.11.2001 г. «О своде законов сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека» [3] сведены воедино и обновлены основные законодательные положения ряда ранее принятых Директив, регулирующих обращение лекарств в ЕС.

Ведущей организацией, осуществляющей контроль за качеством ЛС на территории Европейского Союза (ЕС), является **Европейское медицинское агентство** (The European Medicines Agency, EMA). Деятельность ЕМА осуществляется в тесном сотрудничестве с другими институтами Евросоюза, прежде всего с Комиссией ЕС [4].

Одной из основных задач ЕМА является создание единой системы международной экспертизы качества ЛП в рамках ЕС путем централизованной и децентрализованной процедур выдачи регистрационных удостоверений (торговых лицензий), а также разработка эффективных процедур по контролю и изъятию из обращения небезопасных, недоброкачественных, контрафактных и фальсифицированных ЛС в странах ЕС.

Помимо этого Агентство координирует деятельность национальных органов, ответственных за фармакологический надзор и фармацевтические инспекции, а также соблюдение требований надлежащей

лабораторной (*GLP*), клинической (*GCP*) и производственной (*GMP*) практики. Неотъемлемой частью деятельности Агентства является разработка информационных баз данных по рациональному применению ЛП в странах ЕС [5].

В состав Совета правления *ЕМА* входят по два представителя от каждого государства-члена ЕС и Комиссии ЕС, а также два представителя Европарламента. Исполнительный директор агентства, кандидатура которого предлагается Комиссией ЕС, назначается Советом правления *ЕМА*. В обязанности исполнительного директора входит утверждение программы работы и годового бюджета и их представление Совету и направление Европарламенту, Совету ЕС, Комиссии ЕС и государствам-членам ЕС.

Бюджет Агентства формируется из ассигнований, отчисляемых из бюджета ЕС, и платы, вносимой фармацевтическими производителями за выдачу и обновление регистрационных удостоверений, а также за другие предоставляемые услуги.

ЕМА проводит отбор наименований медицинской продукции для включения в ежегодную программу испытаний, а Комитет по лекарственным препаратам для человека (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*), входящий в состав *ЕМА*, проводит окончательное утверждение программы. Также *CHMP* способствует принятию общих решений по лицензированию ЛП на основании объективных критериев безопасности, качества и эффективности.

Все результаты испытаний *ЕМА* передает в *CHMP* и соответствующие отделы, а также держателю регистрационного удостоверения. Кроме того, *ЕМА* предоставляет общую информацию о ходе работ, осуществляет двухстороннее взаимодействие с производителями и заявителями на получение регистрационных удостоверений, проведение арбитражных процедур, техническую и административную поддержку научных комитетов, рабочих и экспертных групп, а также необходимую координацию между ними.

В тесном сотрудничестве с *ЕМА* функционирует Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению (*EDQM*). Основной задачей *EDQM* является содействие в реализации прав человека на доступ к ЛС надлежащего качества. *EDQM* утверждает и обеспечивает разработку официальных стандартов, относящихся к производству и контролю качества ЛС, а также обеспечивает применение этих стандартов при производстве ЛС [6].

EDQM активно сотрудничает с национальными, европейскими и международными регуляторными организациями в борьбе с фальсификацией ЛС и схожими преступлениями, а также для обеспечения политики безопасного использования ЛС в Европе [7].

На *EDQM* также возложена административная координация при проведении фармаконадзора за ЛС, выпущенными на европейский рынок по централизованной процедуре регистрации, а также при проведении

испытаний иммунобиологических препаратов в рамках выпуска национальными контролирующими органами серии подобных препаратов. Кроме того, *EDQM* отвечает за организационные мероприятия по сертификации пригодности статей Европейской фармакопеи (ЕФ).

Одним из основных структурных подразделений *EDQM* является Лабораторный департамент (*DLab*), отвечающий за аналитическую поддержку исследований в рамках создания ЕФ и разработку соответствующих стандартных образцов. Кроме того, *DLab* отвечает за создание международных стандартов на антибиотики (под эгидой Всемирной организации Здравоохранения (ВОЗ)) и международных стандартных образцов на синтетические субстанции.

Лабораторный департамент координирует работу Европейской Сети официальных лабораторий по контролю лекарств Совета Европы (*Official Medicines Control Laboratory Network, OMCL*) для сотрудничества и обмена экспертными данными между странами-участницами и эффективного использования локальных научно-аналитических ресурсов. Поскольку деятельность лабораторий в рамках европейской сети *OMCL* основывается на едином стандарте качества (*ISO 17025*), гармонизация методов контроля между лабораториями осуществляется путем организации взаимных обучающих курсов. Сеть *OMCL* обеспечивает взаимное признание методов контроля компетентными органами разных стран [8]. Департамент также осуществляет разработку квалификационных испытаний (*proficiency testing scheme, PTS*) для лабораторий сети *OMCL* и ВОЗ.

Поскольку штаб-квартира *EDQM* располагается во Франции, логичным является рассмотрение деятельности организации, осуществляющей экспертизу и контроль качества ЛП на этапе регистрации в этой стране. Такой организацией до недавнего времени являлось Французское национальное агентство санитарной безопасности медицинских товаров (*Agence française de securité sanitaire des produits de santé*, *Afssaps*), созданное в июле 1998 г. и осуществлявшее оценку пользы и рисков, связанных с использованием ЛП.

Сфера деятельности Агентства распространялась на ЛС, сырье для производства ЛС, медицинское оборудование, лабораторные диагностические медицинские приборы, биологические препараты человеческого происхождения (нестабильные компоненты крови, органы, ткани, клетки, продукты генной и клеточной терапии), а также косметические продукты и продукты для татуажа. Помимо экспертной работы *Afssaps* осуществляло широкий спектр регуляторных функций. Однако в определенный момент стало очевидно, что система, регулирующая оборот ЛС во Франции, нуждается в срочном и полном реформировании.

Своеобразной «последней каплей» стал скандал вокруг антидиабетического препарата Медиатор (МНН — бенфлуорекс), выпускаемого компанией «Servier». Только в 2009 году, спустя десять лет по-

сле получения данных о возможных рисках развития ишемической болезни сердца при применении бенфлуорекса, *Afssaps* отозвало препарат с рынка. Расследование, предпринятое французским правительством в январе 2011 года, возложило основную вину на производителя препарата, однако отметило инертность и неповоротливость *Afssaps* и конфликты интересов, негативно влияющие на принимаемые им решения. К концу 2011 г., после скандала с некачественными грудными имплантатами *PIP*, стало понятно, что изменения необходимы также в сфере контроля медицинских изделий [9].

С 1 мая 2012 г. функции и полномочия *Afssaps* переданы Национальному агентству по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения (*Agence Nationale de Sécurité Médicament et des Produits de Santé*, *ANSM*). *ANSM* является административным государственным учреждением, в штате которого около 1000 специалистов, работающих на трех объектах, расположенных в Сен Дени, Лионе и Монпелье. Агентство финансируется исключительно за счет государственных дотаций без взимания регистрационных сборов с производителей. Бюджетный план Агентства на 2012 г. составил 140 миллионов евро [10].

По сравнению с *Afssaps* у *ANSM* появились новые полномочия в области научно-исследовательских работ, обследования пациентов и сбора данных об эффективности и переносимости ЛС, а также составления временных рекомендаций по их применению. Кроме того, Агентство теперь осуществляет надзор за рекламной информацией, информацией для пациентов и специалистов сферы здравоохранения, а также имеет право налагать определенные санкции на производителей ЛС или товаров медицинского назначения.

В Федеративной Республике Германия (ФРГ) регистрацию ЛП осуществляют два института: Федеральный институт по лекарствам и медицинским изделиям (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*, *BfArM*) и *Институт Пауля Эрлиха*.

BfArM является независимым федеральным институтом в составе Федерального министерства здравоохранения. Одной из основных задач *BfArM* является лицензирование готовых ЛС на основе закона Германии о лекарственных средствах (*GMA*). В процессе лицензирования Институт оценивает доказательства эффективности, безопасности и качества готовых ЛС. *BfArM* также принимает участие в лицензировании ЛС на территории Европейского Союза. Кроме того, Институт осуществляет мониторинг рисков, связанных с ЛП. В своей деятельности *BfArM* сотрудничает с другими регуляторными органами Европейского Союза, а также с ВОЗ [11].

Неотъемлемой частью работы *BfArM* являются собственные научные исследования, составляющие внутренний и внешний научный потенциал Институ-

та. В основе проводимых научно-исследовательских работ лежит сочетание регуляторной и исследовательской деятельности и получение максимального результата от синергетического эффекта. Исследовательская работа также открывает новые перспективы для научных сотрудников института. Научные проекты *BfArM* выполняются в определенных отраслях знаний на высоком научном уровне, что определяет их востребованность во всем мире. Благодаря своей научной деятельности Институт заслужил репутацию одного из ведущих регуляторных органов в Европе.

Институт Пауля Эрлиха также подчинен непосредственно Федеральному министерству здравоохранения Германии. Основная деятельность Института связана с обязанностями, изложенными в германском и европейском законодательстве по ЛП, например, выдача разрешений на проведение клинических исследований и регистрационных удостоверений для отдельных групп ЛП. С момента своего основания более ста лет назад Институт сосредоточен на исследовательской работе в области иммунологических препаратов: вакцинах для применения у человека и животных, ЛП, содержащих антитела, терапевтических и диагностических антигенах, препаратах крови. В последнее время в сферу интересов Института вошли ткани и ЛП для генной терапии, терапии соматическими клетками и ксенотенной клеточной терапии для применения в новейших формах биомедицинского лечения [12].

Кроме того, Институт Пауля Эрлиха выполняет официальные испытания выпускаемых партий иммунобиологических лекарственных препаратов (ИБЛП), обеспечивая таким образом существенный вклад в безопасность биологических ЛП. Отдельная исследовательская лаборатория Института Пауля Эрлиха осуществляет проверку диагностических медицинских приборов, используемых для тестирования препаратов крови *in vitro*.

Важным направлением деятельности Института Пауля Эрлиха являются экспериментальные исследования в области естественных наук, вносящие решающий вклад в компетенцию Института. Проведение собственных научных исследований позволяет Институту исполнять квалифицированные консультативные функции как на государственном, так и международном уровне в сотрудничестве с ВОЗ, ЕМА, Комиссией ЕС и др. [13].

На территории ЕС полномочия, структура и основные функции организаций, осуществляющих экспертизу ЛС на этапе их регистрации, определяются на уровне государственного законодательства, бюджет организаций утверждается парламентом или соответствующим министерством. Помимо использования значительного финансирования из государственного бюджета для привлечения кадровых ресурсов и наукоемких технологий, адекватных задачам проведения экспертной работы, в ряде стран Евро-

пейского Союза существует система оплаты услуг со стороны заявителей, т.е. организация имеет определенную финансовую независимость.

Как показывает международный опыт, для осуществления эффективного регулирования фармацевтического рынка ключевой является организация работы государственных структур, способных быстро и квалифицированно проводить экспертную оценку лекарственных препаратов, выводимых на национальный рынок. На территории Российской Федерации данные полномочия возложены на Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). В составе данного учреждения осуществляют свою работу ряд экспертных и научных центров, чья деятельность связана с экспертизой регистрационных документов на все виды ЛС, испытаниями ЛС, в том числе иммунобиологических, экспертизой безопасности ЛС, исследованиями в области клинической фармакологии. Кроме того, в составе ФГБУ «НЦЭСМП» функционирует Центр Фармакопей и международного сотрудничества, основной задачей которого является подготовка к изданию Российской Государственной фармакопеи (ГФ) и организация соответствующих исследований по разработке общих фармакопейных статей, фармакопейных статей и

других материалов, предназначенных к включению в ГФ, и Центр образовательных программ, осуществляющий проведение широкого спектра образовательных семинаров и программ дополнительного профессионального образования [14, 15]. Отдельные подразделения ФГБУ «НЦЭСМП» осуществляют взаимодействие с рядом зарубежных организаций. Так, Управление обеспечения качества тесно сотрудничает с EDQM в рамках работы OMCL, ряд лабораторий принимает участие в квалификационных испытаниях. Сотрудники Центра Фармакопей регулярно принимают участие в работе сессий EDQM и зарубежных мероприятиях, посвященных вопросам развития фармакопейного анализа и гармонизации фармакопейных требований, предъявляемых к различным группам лекарственных средств. Перспективным является налаживание сотрудничества с зарубежными организациями по линии проведения экспертизы доклинических и клинических исследований, оптимизации подходов к проведению экспертизы ЛС, а также для обмена опытом и участия в совместных научных проектах. Тесное сотрудничество с зарубежными регуляторными органами и опора на их опыт позволит не просто создать хорошо отлаженный механизм взаимодействия между экспертами и производителями ЛС, но и даст ФГБУ «НЦЭСМП» возможность органично интегрироваться в международные регуляторные процессы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунятян Н.Д., Радаев С.М. Основы международной регистрации лекарственных препаратов // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2011. №1. С. 40–44.
2. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products [Электронный ресурс] / Портал EUR-Lex, 2001–2012. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31965L0065:EN:HTML>
3. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Электронный ресурс] / Портал EUR-Lex, 2001–2012. URL: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0083:en:NOT>
4. Официальный сайт EMA / European Medicines Agency, 1995–2012. URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
5. Сфера деятельности EMA / European Medicines Agency, 1995–2012. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42
6. Официальный сайт EDQM / EDQM Council of Europe, 2001–2012. URL: <http://www.edqm.eu/en/edqm-homepage-628.html>
7. EDQM strengthens international collaboration [Электронный ресурс] / EDQM Council of Europe, 2010. URL: http://www.edqm.eu/medias/fichiers/The_EDQM_strengthens_international_collaboration.pdf
8. Страница OMCL на сайте EDQM / EDQM Council of Europe, 2001–2012. URL: <http://www.edqm.eu/en/General-european-OMCL-network-46.html>
9. France launches new drug regulatory agency [Электронный ресурс] / The Lancet, Volume 379, Issue 9832, Page 2136, 9 June 2012 // URL: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60927-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60927-1/fulltext)
10. Официальный сайт ANSM / Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2012. URL: <http://ansm.sante.fr>
11. Официальный сайт BfArM / Federal Institute for Drugs and Medical Devices, 2001–2012. URL: http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html
12. Официальный сайт института Пауля Эрлиха / Paul-Ehrlich-Institut, 2001–2012. URL: <http://www.pei.de/DE/home/de-node.html>
13. Research Programme of the Paul-Ehrlich-Institut Langen June, 2009. 52 pp.
14. Официальный сайт ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ / ФГБУ «НЦЭСМП», 2012–2013. URL: <http://www.regmed.ru>
15. Миронов А.Н., Супотницкий М.В. Современное состояние экспертизы иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации // Биопрепараты. 2012. № 1 (44). С. 4–7

ПРОБЛЕМЫ АТТЕСТАЦИИ ОТРАСЛЕВЫХ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В.П. Бондарев, И.В. Борисевич, Р.А. Волкова, О.В. Фадейкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
volkova@expmed.ru

Резюме: Иммунобиологические лекарственные препараты — большая группа лекарственных средств, включающая вакцины, антитоксические сыворотки, аллергены, препараты нормофлоры, бактериофаги, иммуноглобулины, интерфероны, цитокины и др. Система разработки и аттестации отраслевых стандартных образцов для контроля медицинских иммунобиологических препаратов была сформирована в ГИСК им Л.А. Тарасевича в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и учетом отечественной законодательной базы. Особенности аттестации СО ИЛП определяются трудностью описания измеряемой величины, которая является аттестуемой характеристикой, а также зависимостью значения аттестуемой характеристики от методики, используемой для аттестации стандартного образца. Для многих показателей качества ИЛП отсутствуют международные стандартные образцы ВОЗ, в связи с этим аттестация отраслевых стандартных образцов требует проведения межлабораторных испытаний и использования валидированных (аттестованных) методик. Особенности аттестации СО ИЛП требуют разработки нормативных и методических документов.

Ключевые слова: стандартный образец, иммунобиологические лекарственные препараты, аттестация стандартного образца, нормы точности методики, измеряемая величина.

INDUSTRY REFERENCE STANDARDS CERTIFICATION FOR THE CONTROL OF MEDICAL IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS

V.P. Bondarev, I.V. Borisevich, R.A. Volkova, O. V. Fadeykina

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

Abstract: Medical immunobiological preparations is a large group of drugs, including vaccines, antitoxic serums, allergens, preparations of normal flora, bacteriophages, immunoglobulins, interferons, cytokines etc. The elaboration and validation system for industry reference standards for the control of medical immunobiological preparations has been mould in Tarasevich State Institute for Standardization and Control of Biological Preparations upon the recommendations of the World Health Organization (WHO) and with a glance to the national legislation. Certification properties for the reference standards of immunobiological preparations have been defined by the observed value description difficulties, as well as by the dependence of the value of certified property on the method used for certification of a standard sample. For many immunobiological preparations quality indicators there are no WHO international reference standards, in this connection the certification of industry reference standards requires to perform inter-laboratory tests using validated (certified) techniques. Certification properties for the reference standards of immunobiological preparations require the elaboration of regulations and guidances.

Key words: reference standard, medical immunobiological preparations, certification of a reference standard, method precision specification, observed value.

Иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) — большая группа лекарственных средств, включающая вакцины, антитоксические сыворотки, аллергены, препараты нормофлоры, бактериофаги, иммуноглобулины, интерфероны, цитокины и др. Цель данной статьи — дать обзор проблем, связанных с особенностью аттестации СО ИЛП.

Разработка отраслевых стандартных образцов по данной группе препаратов была возложена на ГИСК им. Л.А.Тарасевича (ГИСК), выполнявшего функции головной организации по стандартизации в отрасли в пределах своей компетенции [1].

Применение стандартных образцов позволяет выполнять задачи метрологического обеспечения методики оценки качества продукции и оценивать сопоставимость полученных результатов, обеспечивая необходимую точность и прослеживаемость измерений. В области производства и контроля качества им-

мунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) из-за отсутствия эталонов стандартные образцы вместе с соответствующими методиками испытаний являются единственным средством передачи единиц измерений.

Для выполнения поставленных задач в ГИСК была сформирована система разработки и аттестации отраслевых стандартных образцов (ОСО) [2,3,4,5], которая учитывала требования системы обеспечения единства измерений [6-9], а также рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [10]. Последнее позволило обеспечить необходимый уровень испытаний ИЛП и прослеживаемость к имеющимся международным стандартным образцам (ВОЗ) по основным показателям (в первую очередь по специфической активности). Сформированная система предусматривала иерархию стандартных образцов:

- международные стандартные образцы ВОЗ (при их наличии);

- отраслевые стандартные образцы;
- стандартные образцы предприятия.

При разработке стандартных образцов в качестве материала для создания ОСО использовали в основном готовую продукцию МИБП (исключение составляют стандартные образцы содержания белка для метода Лоури, содержания бычьего сывороточного альбумина, ряд других стандартных образцов). Аттестация стандартного образца предусматривала установление значения аттестуемой характеристики с использованием Международного стандартного образца ВОЗ. При его отсутствии процедура аттестации ОСО заключалась в проведении специально организованных экспериментальных исследований, статистической обработке их результатов, расчете значения аттестованной характеристики ОСО и интервала, в котором данное значение находится. Кроме того предусматривалось изучение однородности, стабильности и, при необходимости, — других дополнительных характеристик ОСО. Разработанные ОСО могли непосредственно использоваться при контроле МИБП, а также могли использоваться для аттестации стандартных образцов предприятия (например, стандартный образец предприятия для определения содержания белка в иммуноглобулинах), в этом случае предусматривался порядок аттестации стандартных образцов предприятия в соответствующих нормативных документах.

К сожалению, данная система была отражена только во внутренних документах ГИСК, но не в нормативных и методических документах на уровне отрасли.

В результате реорганизации ФГБУ «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития России в форме присоединения к Федеральному государственному бюджетному учреждению «Научному центру экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России (далее — ФГБУ «НЦ ЭСМП») с 18 августа 2011 г. эти функции перешли к ФГБУ «НЦ ЭСМП» [распоряжение Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2010 г. № 2058-р и приказ Минздравсоцразвития России от 13 декабря 2010 г. № 1102].

Центр экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦ ЭСМП» продолжает выполнять задачи по разработке, аттестации и обеспечению необходимой номенклатурой отраслевых стандартных образцов, применяемых при производстве и контроле качества ИЛП [11], однако осуществление данной деятельности требует закрепления в нормативных актах и разработки совместно с методическим центром Российской Федерации по стандартным образцам (ФГУП «УНИИМ») соответствующих нормативных документов.

Международные стандартные образцы ВОЗ, как правило, готовятся в ограниченном количестве и доступность их ограничена, кроме того, их номенклатура также ограничена, и для отдельных показателей и препаратов они отсутствуют. В настоящее время стало доступно достаточно большое количество стандартных образцов Европейской и Британской фармакопей. Данные стандартные образцы также целесообразно

использовать при разработке и аттестации отечественных отраслевых стандартных образцов, которые, по существу, будут являться «первичными» для РФ. В связи с этим целесообразно при производстве и оценке качества ИЛП применять отраслевые стандартные образцы, которые аттестованы либо по международным стандартным образцам ВОЗ, либо в межлабораторных испытаниях, либо по специально разработанной процедуре как с использованием стандартных образцов Европейской или Британской фармакопей, так и без них. В случае использования стандартных образцов предприятия (СОПр) значение их аттестованных характеристик должно прослеживаться к стандартным образцам более высокого порядка. Порядок их аттестации должен быть отражен в нормативных и методических документах отрасли.

За время существования ГИСК им. Л.А. Тарасевича в качестве базовой организации в структуре службы ГССО было разработано, аттестовано и зарегистрировано в Реестре более 100 отраслевых стандартных образцов ОСО ИЛП [5]. Анализ обеспеченности стандартными образцами для конкретных групп ИЛП выявил необходимость продолжить разработку СО на уровне отрасли для контроля всех основных показателей качества ИЛП и установить номенклатуру СО, необходимых для разработки.

Целью применения СО ИЛП является единообразное обозначение и определение специфической активности ИЛП, определение содержания в ИЛП активных компонентов, примесей, консервантов, адъювантов, определение валидационных характеристик (специфичности, аналитической чувствительности, прецизионности и правильности) диагностических наборов для выявления маркеров возбудителей инфекционных заболеваний, а также оценка стабильности проведения лабораторных испытаний ИЛП.

В зависимости от метода, используемого для установления значения аттестуемой характеристики, условно можно выделить стандартные образцы для оценки показателей качества ИЛП биологическими, иммунохимическими, серологическими, химическими, физическими и физико-химическими методами. Около 50% стандартных образцов для биологических и серологических методов, а также все стандартные образцы для ПЦР анализа вирусов ВИЧ и гепатитов В и С были аттестованы с использованием Международных стандартных образцов ВОЗ.

Основная проблема при аттестации остальных стандартных образцов — отсутствие международной эталонной базы. Учитывая это, требования к процедуре их аттестации с учетом международных рекомендаций по установлению прослеживаемости и оценки неопределенности значений аттестуемых характеристик и способы решения данной проблемы требуют дальнейшего совершенствования, а также разработки нормативных документов. Отдельные методы предложены в ряде научных трудов сотрудников ФГБУ «НЦ ЭСМП» [12,13].

Отраслевые стандартные образцы для контроля качества ИЛП с метрологической точки зрения являются средством измерения в виде определенного количества или свойства вещества природного или искусственного происхождения, предназначенного для воспроизведения или передачи размеров величин, характеризующих иммунобиологические свойства этого вещества или содержание определенных компонентов. Однако отличительной особенностью стандартных образцов для контроля ИЛП является то, что таким средством, по существу, является комплекс стандартного образца и методики, в котором он используется и который, как правило, используется для его аттестации. В этом случае значение аттестуемой характеристики, как правило, зависит от используемой методики.

Стандартные образцы, для аттестации которых используют химические и физико-химические методы анализа, в большинстве своем представляют собой стандартные образцы содержания белковых показателей, консервантов, адъювантов, их можно отнести к стандартным образцам состава. Несмотря на возможность выражать содержание данных материалов в принятых единицах СИ при оценке в чистом виде, определение их содержания в составе ИЛП требует достаточно сложной пробоподготовки и увеличивает неопределенность аттестуемой характеристики.

Стандартные образцы, связанные с определением активности различных групп ИЛП, можно отнести к стандартным образцам свойства. Основными аттестуемыми характеристиками таких стандартных образцов являются специфическая активность, содержание антител, титр или концентрация бактерий, вирусов, активного или иного компонента. Значение аттестуемой характеристики устанавливают с применением живых бактерий, вирусов, клеток животных, самих живых организмов или с применением иммунохимических или серологических методов, предусматривающих применение специфических биологических материалов. Использование биологических материалов, трудно поддающихся стандартизации, значительно увеличивает неопределенность аттестуемой характеристики и затрудняет описание измеряемой величины.

Таким образом, главной особенностью ИЛП является трудность описания измеряемой величины и, соответственно, выражение этой величины в принятых единицах системы СИ, как требует [6]. К ним относятся не только такие показатели, как минимальная иммунизирующая доза (MID_{50}); разведение вакцины, защищающее 50% животных (LD_{50}); эффективная доза (ЭД); тканевая цитопатогенная инфекционная доза ($TCID_{50}$) и т.п., но и показатели, определяющие концентрацию антигенов, антител и даже белка, углеводов или липидов.

Если прослеживаемость к Международной системе единиц (СИ) неосуществима, допустимо использовать «исходные эталоны, созданные Всемирной организацией здравоохранения» [14], аттестованные характеристики которых выражены, как правило, в международных единицах (т.е. в условных единицах).

Все вышеизложенное определяет следующие особенности и проблемы аттестации стандартных образцов ИЛП.

1. Порядок получения значения аттестуемой характеристики при отсутствии эталонной базы, изложенный в ГОСТ 8.532-2002, подразумевает участие в межлабораторной аттестации не менее десяти наиболее квалифицированных лабораторий [8].

Такое условие оказывается часто невыполнимым в отношении ИЛП, поскольку число лабораторий, владеющих методом и способных принять участие в процедуре аттестации, ограничено.

В связи с этим аттестация стандартных образцов ИЛП в большинстве случаев предполагает участие одной или двух лабораторий. В современной научной литературе уже представлены несколько вариантов межлабораторной аттестации стандартных образцов при малом количестве лабораторий, в том числе для ИЛП [15,12,13]. Данный подход целесообразно закрепить руководящим документом, создание которого целесообразно совместно с методическим центром по стандартным образцам (ФГУП «УНИИМ»).

2. Следующей особенностью аттестации стандартных образцов ИЛП является отсутствие норм точности используемых методик. В связи с этим, несмотря на ограниченное число лабораторий, имеющих возможность участвовать в аттестации стандартных образцов, актуальным является установление норм точности (правильности и воспроизводимости) используемых методик измерений и, соответственно, вопрос согласованности результатов.

3. Для методик измерений, предназначенных для применения в различных лабораториях, показатели воспроизводимости измерений устанавливают на основе межлабораторного эксперимента. По его результатам оценивают стандартное (среднеквадратическое) отклонение, которое является наиболее распространенным показателем разброса полученных результатов измерений. Однако, на наш взгляд, эти условия должны быть дополнены указанием, что испытания проводятся в условиях воспроизводимости по ГОСТ Р ИСО 5725-2002, т.е. в условиях, при которых результаты измерений (или испытаний) получают одним и тем же методом, на идентичных объектах испытаний, в разных лабораториях, разными операторами, с использованием различного оборудования [16].

При этом, на наш взгляд, понятие «одна и та же методика» означает, что методика описана в соответствии с требованиями к написанию стандартных операционных процедур [17] и учетом [9]. Должны быть предусмотрены допустимые варианты в марках испытательного оборудования, используемых реактивов и наборов реагентов, установленные на основе валидации методики, так как даже небольшие отклонения в методике и произвольная замена марки используемого оборудования и реагентов могут влиять на согласованность результатов разных лабораторий [12].

Кроме того, необходимо отметить, что применительно к методикам контроля качества ИЛП и, соответственно, методикам аттестации стандартных образцов ИЛП не всегда корректно применение термина «методика измерений». Это, как правило, методы испытаний со сложной пробоподготовкой. Необходимость сложной многоэтапной пробоподготовки, предшествующей процедуре собственно измерения, позволяет, пользуясь классификацией Руководства по определению неопределенности, отнести их к эмпирическим методам [18]. Соответственно, распространять порядок установления погрешности методик измерения на порядок установления неопределенности эмпирических методик представляется не вполне корректным. Характеристика точности (неопределенности) методов контроля ИЛП из-за отсутствия эталонов требует особого подхода, отличающегося от принципов оценки погрешности методов измерения, принятых в метрологической практике и основанных на установлении ее систематической и случайной составляющих.

В связи с этим теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к валидации (аттестации) методик испытаний ИЛП с учетом их особенности, а также экспериментальные исследования с целью оценки показателей точности (неопределенности) используемых методик измерений продолжает оставаться актуальным. Особенности валидации (аттестации) данных методов должны найти отражение в соответствующих методических документах.

4. Современные международные требования (Руководство ISO Guide 31:2000) предполагают указание: а) метрологической прослеживаемости к эталону или согласованной на международном уровне измерительной шкале, «первичным» СО или СО, признанным международными организациями; оценку и указание неопределенности аттестованных значений СО; б) компетентности изготовителя СО; в) сведений о методиках (методах) измерений, примененных при аттестации СО. Данные требования изложены в отечественных нормативных документах [19,20], в соответствии с которыми в настоящее время оформляются паспорта на ОСО для контроля ИЛП. Однако особенности аттестации СО ИЛП должны быть отражены в соответствующих нормативных и методических документах.

Таким образом, особенности и проблемы, возникающие при аттестации стандартных образцов для контроля качества ИЛП, заключаются в следующем:

- отсутствие эталонов и недостаточность знаний для описания измеряемой величины биологических объектов;
- аттестация СО, как правило, с использованием той же методики, для которой предназначен СО, из-за отсутствия независимых высокоточных методик;
- зависимость значения аттестуемой характеристики СО от методики испытаний, используемой для аттестации (стандартным образцом, по сути, является комплекс образца и методики);
- необходимость разработки специального алгоритма для установления норм точности (неопределенности) методик испытаний для аттестации СО;
- отсутствие Международных стандартных образцов ВОЗ для ряда основных показателей качества ИЛП требует специальной программы аттестации СО, в том числе с использованием межлабораторных испытаний с ограниченным числом лабораторий (как правило, две – три), способных участвовать в таких испытаниях;
- использование для оценки специфической активности трудно стандартизуемых биологических объектов;
- необходимость разработки алгоритма установления неопределенности значений аттестуемых характеристик стандартных образцов для оценки специфической активности и других показателей качества ИЛП с учетом особенностей ИЛП.

В целом необходимо отметить, что стандартные образцы для анализа ИЛП представляют собой особую группу СО. Обеспечение прослеживаемости и выражение значений аттестуемых характеристик СО ИЛП в единицах системы СИ является далекой перспективой и требует исследований для однозначного описания измеряемой величины и аттестации используемых методик. Разработка и утверждение таких стандартных образцов должны проводиться в соответствии с принципами Всемирной организации здравоохранения и учетом требований законодательной и нормативно-методической документации по стандартным образцам, действующей в РФ. Для осуществления этой деятельности целесообразно закрепление данной функции за ФГБУ «НЦ ЭСМП» и разработка пакета нормативных и методических документов, отражающих особенности аттестации СО для анализа ИЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ № 1420 от 14 декабря 1983 г «О мерах по выполнению постановления Совета Министров СССР «О государственном надзоре за стандартами и средствами измерений в СССР».
2. Дзагуров С.Г., Быченко Б.Д., Сумароков А.А. Современные принципы стандартизации вакцинных препаратов. ЖМЭИ, 1982, №12. С. 7–12.
3. Петухов В.Г. Метод параллельных линий для количественной оценки качества стандартных образцов и других медицинских иммунобиологических препаратов в иммуноферментном анализе. Биопрепараты. 2004, № 1(13). С. 19–23.
4. Петухов В.Г. Определение стабильности стандартных образцов ускоренным методом. Биопрепараты. 2006, № 4(24). С. 5–8.
5. Волкова Р.А., Фадейкина О.В., Мовсисянц А.А., Борисевич И.В. Опыт ГИСК им. Л.А.Тарасевича по разработке и аттестации медицинских иммунобиологических препаратов. Стандартные образцы. 2011, №4. С. 17–21.
6. ГОСТ 8.315-97 ГСИ. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения.
7. ГОСТ 8.531-2002 ГСИ. Стандартные образцы состава монокристаллических и дисперсных материалов. Способы оценивания однородности.
8. ГОСТ 8.532-2002 ГСИ. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Межлабораторная метрологическая аттестация. Содержание и порядок проведения работ.
9. ГОСТ 8.563-96 ГСИ. Методики выполнения измерений.
10. WHO Expert Committee on biological standardization. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference

- standards. Geneva, 2004; WHO Technical Report Series 932, annex 2. P. 73–131, 137.
11. Мовсесянц А.А., Миронов А.Н., Меркулов В.А., Борисевич И.В. Цели и задачи испытательного центра экспертизы качества иммунобиологических лекарственных препаратов // Ведомости НЦЭСМП. 2012. №1. С. 7–9.
 12. Волкова Р.А. Система контроля качества медицинских иммунобиологических препаратов химическими и иммунохимическими методами. Диссертация на соискание ученой степени д.б.н. М., 2009.
 13. Устинникова О.Б. Стандартизация и валидация метода ракетного иммуноэлектрофореза и иммуноферментного анализа при контроле медицинских иммунобиологических препаратов. Диссертация на соискание ученой степени к.б.н. М., 2007.
 14. Совместная декларация МБВМ, МОЗМ, ИЛАК и ИСО по метрологической прослеживаемости. 9 ноября 2011 г. // Стандартные образцы. 2012. №1. С. 4–10.
 15. Борисов Р.А., Гаврилов Б.М., Горшков В.Б., Карпук М.Л. Межлабораторная аттестация стандартных образцов при малом количестве лабораторий. Стандартные образцы. 2006, №2. С. 35–41.
 16. ГОСТ Р ИСО 5725–2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения.
 17. Бектимиров Т.А., Волкова Р.А., Медуницын Н.В., Мовсесянц А.А., Петухов В.Г., Каргина Т.М., Гавриленкова В.Ю., Устинникова О.Б., Малкова В.И., Эльберт Е.В. Валидация методов контроля химических и физико-химических показателей качества ИЛП: организация, порядок проведения и представления результатов. Методические указания 3.3.2.1886-04. – Москва, 2004. – 39 с.
 18. Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях / Пер. с англ. под ред. Л.А. Конопелько. СПб., ВНИИМ им. Д.И. Менделеева, 2002.
 19. ГОСТ Р 8.691–2010 ГСИ. Стандартные образцы материалов (веществ). Содержание паспортов и этикеток.
 20. Руководство ИСО 34–2009 «Общие требования к компетентности производителей референтных материалов» М., Стандартиформ, 2011 (аутентичный перевод).

МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

15–16 мая 2013 г. в Москве состоялась международная научно-практическая конференция «Биотерапевтические препараты — современные вызовы и регуляторные практики. Подходы к гармонизации». Данное мероприятие представляло собой первую подобную конференцию на территории Российской Федерации, в которой приняли участие более 300 представителей международного и российского экспертного сообщества, в том числе делегаты из России, Беларуси, Казахстана, Украины, а также представители Всемирной Организации Здравоохранения, Министерства здравоохранения Канады, европейских регуляторных органов, а также фармацевтической и биотехнологической индустрии.

Конференция, организованная Международной Федерацией фармацевтических производителей и ассоциаций (IFPMA) совместно с Ассоциацией международных фармацевтических производителей (AIPM), прошла при поддержке и участии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральной Службы по надзору в сфере здравоохранения, Евразийской Экономической Комиссии, Комитета по охране здоровья Государственной Думы Российской Федерации и Российской академии медицинских наук. В ходе двухдневного мероприятия экспертами были осуждены современные проблемы регулирования обращения биотерапевтических и биоподобных препаратов, а также всесторонний обмен актуальным опытом в данной области. В числе прочих на конференции были представлены доклады Ивана Кнезивиц (Отдел по качеству, безопасности и стандартам ВОЗ), Елены Максимкиной (Департамент регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации), Александра Кудрина (Отдел по оценке биологических препаратов при регистрации лекарственных средств, Агентство по регулированию лекарственных средств и продуктов здравоохранения Великобритании).

В рамках конференции в качестве модератора и докладчика выступил генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Александр Николаевич Миронов. В своем докладе «Эволюция оценки биоподобных лекарственных препаратов в России. Текущие практики и основные вызовы» им были затронуты вопросы регулирования подходов к оценке биоаналогов, в частности даны определения биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратам, приведена классификация биологических лекарственных препаратов, эволюция системы регулирования в РФ. Большое внимание в докладе уделялось современному состоянию экспертизы лекарственных средств (ЛС) в РФ. В своем выступлении А.Н. Миронов также остановился на текущей практике регистрации биологических лекарственных средств, особо отметив рост количества зарегистрированных на рынке РФ биологических лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций. Одним из ключевых аспектов доклада являлось описание поэтапного подтверждения подобия лекарственного препарата (ЛП) и ключевых подходов к данному вопросу. Помимо этого были подробно освещены все три этапа экспертизы биоаналогов, включая

сравнительные исследования качества для подтверждения сопоставимости биоаналогичного и оригинального ЛП, определение объема доклинических исследований и свойств самой молекулы и ее фармакотерапевтической группы, определение объема и характер будущих клинических исследований. А.Н. Мироновым также был затронут немаловажный вопрос, касающийся разработки руководств и рекомендаций, касающихся биоаналогичных препаратов, в частности существующих и планирующихся к публикации отечественных исследований. По итогам доклада были сформулированы основные проблемы в сфере обращения биоаналогов на территории Российской Федерации, а также предложены краткосрочные и долгосрочные решения данных проблем.

Также в качестве докладчика на конференции выступил директор Центра экспертизы и контроля ГЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Андрей Никифорович Васильев. В своем докладе «Подходы к экспертизе различных групп биологических лекарственных препаратов в России» А.Н. Васильев особое внимание уделил вопросу экспертной работы в отношении биологических препаратов, в том числе биоподобных, в частности принципам разработки клинических исследований, планирования их объема и экспертизы результатов, а также программе разработки биоаналогов, принципам качества и сравнительного качества (на примере ретуксимаба) и рекомендациям ФГБУ «НЦЭСМП» по формированию регистрационного досье. Кроме того, А.Н. Васильев подробно остановился на принципах доклинического исследования биоаналогов и их фармакодинамике *in vitro* (на примере инфликсимаба), принципах клинической разработки (на примере филграстима) и процедурах фармаконадзора. В заключение докладчик подвел промежуточные итоги гармонизации, основным из которых стала подготовка ФГБУ «НЦЭСМП» Руководства по экспертизе лекарственных средств, в том числе биоаналогов, гармонизированное с требованиями WHO, ICH и EMA, а также отметил ключевые вопросы и направления развития в сфере биоаналогов.

Кроме того, на конференции были представлены доклады, посвященные различным аспектам фармаконадзора за биологическими лекарственными препаратами и их безопасности, освещены основные тенденции в области оценки взаимозаменяемости подобных препаратов, а также ряд вопросов, касающихся регуляторных требований и оценки качества, при этом в качестве докладчиков присутствовали эксперты мирового уровня.

Мероприятие, проведенное на высоком научно-практическом уровне, позволило не просто обсудить его участникам актуальные вопросы регулирования обращения биотерапевтических лекарственных препаратов и обменяться опытом в данной области, но также стало международной платформой — основой развития конструктивного международного диалога в отношении биотерапевтических и биоподобных лекарственных препаратов.

Т.В. Косарева,

Центр фармакопеи и международного сотрудничества
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

К ВОПРОСУ О ГАРМОНИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ

А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян, Е.И. Саканян, О.Н. Губарева, А.А. Матюшин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Goubareva@expmed.ru

Резюме: В статье рассматривается роль терминологии в гармонизации фармацевтических стандартов. На основании анализа перевода англоязычных фармацевтических терминов и контекстов их употребления показывается необходимость гармонизации терминологической системы английского и русского языков. Анализ лингвистических сложностей, возникающих у сотрудников исследовательских подразделений Научного центра при работе с аутентичными и переводными текстами, позволяет сделать вывод о том, что наличие единой унифицированной системы терминов позволит существенно повысить эффективность профессиональной коммуникации в области фармацевтической науки и, тем самым, оптимизировать процесс разработки единых подходов к повышению качества, безопасности и эффективности лекарственных средств.

Ключевые слова: фармацевтические стандарты, контроль качества, фармацевтическая терминология, заимствованные термины, перевод, гармонизация.

ON HARMONIZATION OF PHARMACEUTICAL TERMINOLOGY

A.N. Mironov, N.D. Bunyatyan, E.I. Sakanyan, O.N. Goubareva, A.A. Matyushin

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

Abstract: The article dwells upon the role of terminology in pharmaceutical standards harmonization. The analysis of English pharmaceutical terms translated into Russian and their contextual use illustrates the necessity of harmonizing terminological systems in the English and Russian languages. The types of linguistic difficulties that the Scientific Centre's employees encounter while working with authentic and translated texts speak in favour of a single uniform system of terms that will sufficiently increase the effectiveness of professional communication in the sphere of pharmaceutical science and allow to streamline the development of common approaches to promote the quality, safety and efficacy of medicinal products.

Key words: pharmaceutical standards, quality control, pharmaceutical terminology, borrowed terms, harmonization.

Достижения современной науки, усиление процессов глобализации и общая заинтересованность в повышении качества, безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС) делают всё более актуальной необходимость разработки единых подходов к стандартизации и контролю их качества. Намеченный на 2014 г. переход отечественных фармацевтических компаний на стандарты GMP, а также предпринимаемые на международном уровне усилия по гармонизации фармакопейных стандартов — примеры наиболее важных шагов в этом направлении [6].

При этом обмен профессиональным опытом и мнениями осуществляется в условиях многоязычной коммуникации, поскольку большинство текстов в области стандартизации ЛС, среди которых ведущие мировые фармакопеи (*Eur. Ph.*, *USP*, *BP*, *JP* и др.), официальные документы ВОЗ, Европейского директората по качеству лекарственных средств (*EDQM*), Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (*FDA*), Европейского агентства лекарственных средств, Конвенции по фармацевтическим инспекциям и т.д. издаются на английском языке.

Необходимо отметить, что коммуникация является эффективной лишь в том случае, если она спо-

собствует достижению целей участников общения, что предполагает наличие взаимопонимания в рамках определенной профессиональной тематики. В условиях многоязычной письменной коммуникации главным средством является иностранный язык, что потенциально чревато определенными барьерами на пути эффективного обмена информацией. В широком смысле сфера профессиональной деятельности обслуживается специальным языком, в основе которого лежит терминология. Незнание основных элементов терминологической системы и особенностей её функционирования может привести к ошибкам в построении, переводе и понимании специальных текстов.

В силу исторических, социальных и экономических причин язык научной коммуникации любой страны испытывает на себе постоянное влияние со стороны национальных языков других стран мира. В частности, английский язык оказал большое влияние на формирование фармацевтической (и в более широком понимании — медицинской) терминологической системы в русском языке. Данное влияние выражается прежде всего в заимствовании терминов.

Анализ переводных и аутентичных русскоязычных текстов по фармацевтической тематике, словарей

специальных терминов и практики использования заимствований из английского языка свидетельствует об отсутствии единого подхода к употреблению ряда терминов, относящихся к области фармацевтического анализа. Условно все сложности, связанные с употреблением специальных терминов, можно поделить на три группы:

1) параллельное использование в русском языке нескольких терминов для обозначения одного и того же специального понятия;

2) отсутствие в русском языке терминологической единицы, обозначающей то или иное специальное понятие;

3) использование в русском языке некорректного перевода англоязычного термина для обозначения того или иного специального понятия.

Заимствованные термины входят в принимающую языковую культуру посредством транслитерации, транскрипции, калькирования и других видов перевода: *вакцина (vaccine)*, *хроматография (chromatography)*, *титровать (titrate)*, *вестерн-блот (Western blot)*, *дезинфицировать (disinfect)*, *джереник (generic drug)*, *изоэлектрическое фокусирование (isoelectric focusing)* *гель-тромб*

(gel clot), *антитело (antibody)*, *бионагрузка (bioburden)* и *т.п.* Независимо от способа перевода заимствованных терминов в принимающей культуре они в течение определенного, иногда достаточно длительного периода времени продолжают восприниматься как иноязычные включения, непривычные для слухового и зрительного восприятия и не всегда понятные рядовому носителю языка. Нередко это приводит к тому, что в русском языке для обозначения заимствованных понятий наряду с переводными появляются свои термины, созвучные нормам русской литературной речи. Таким образом, в русском языке для обозначения одного и того же понятия могут одновременно использоваться несколько обозначений, что противоречит самой природе термина, поскольку его основное назначение заключается в том, чтобы исключить возникновение многозначности.

Примером подобного «параллельного» использования нескольких терминов для обозначения одного и того же понятия может служить ситуация, сложившаяся вокруг английского термина *reference standard*, который в русскоязычных научных и регуляторных текстах, касающихся использования стандартных образцов, имеет целый ряд соответствий (см. таблицу 1).

Таблица 1

РУССКОЯЗЫЧНЫЕ ТЕРМИНЫ, ОБОЗНАЧАЮЩИЕ ПОНЯТИЕ «REFERENCE STANDARD»

Англоязычный термин	Русскоязычный термин	Источник русскоязычного термина
reference standard	стандартный образец	Издание Европейской фармакопеи на русском языке (изд. 7, т. 1) [4, с. 4] электронный словарь ABBYY Lingvo
	эталонный стандарт	<i>Стандарт GMP – ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств</i>
	эталонный материал	информационно-аналитический портал Remedium.ru (в описании структуры и функций Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM), из доклада Сюзанн Кайтель <i>(по материалам Международной конференции «Стандартизация качества лекарственных средств. Гармонизация требований»</i> , Москва, 23–24 октября 2008 г.)
	референтный стандарт	перевод руководства «Валидация аналитических методик для производителей лекарств», подготовленного Федеральным союзом фармпроизводителей Германии [2]

Таблица 2

РУССКОЯЗЫЧНЫЕ ТЕРМИНЫ, ОБОЗНАЧАЮЩИЕ ПОНЯТИЕ «REFERENCE MATERIAL»

Англоязычный термин	Русскоязычный термин	Источник русскоязычного термина
reference material	стандартный образец	ГОСТ Р 8.691-2010 ГСИ. Стандартные образцы материалов (веществ). Содержание паспортов и этикеток Издание Европейской Фармакопеи на русском языке (изд. 7, т. 1) [4, с. 68]
	стандартный материал	Издание Европейской Фармакопеи на русском языке (изд. 7, т. 1) [4, с.114].
	эталонный материал	Методические рекомендации ВОЗ по разработке контрольной лабораторией руководства по системам обеспечения качества [5]
	референтный материал	Рекомендации по метрологии. Р 50.2.056-2007. Государственная система обеспечения единства измерений. Образцы материалов и веществ стандартные. Термины и определения
	образец сравнения	ГОСТ Р 52361-2005. Контроль объекта аналитический. Термины и определения

Таблица 3

РУССКОЯЗЫЧНЫЕ ТЕРМИНЫ, ОБОЗНАЧАЮЩИЕ ПОНЯТИЕ «CERTIFIED REFERENCE MATERIAL»

Англоязычный термин	Русскоязычный термин	Источник русскоязычного термина
certified reference material	сертифицированный стандартный материал (CRM)	Издание Европейской фармакопеи на русском языке (изд. 7, т. 1) [4]
	стандартный образец материала (вещества)	Рекомендации по метрологии. Р 50.2.056-2007. Государственная система обеспечения единства измерений. Образцы материалов и веществ стандартные. Термины и определения
	аттестованный образец материала	ГОСТ Р 52361-2005. Контроль объекта аналитический. Термины и определения
	аттестованный стандартный образец	ГОСТ Р ИСО 17511. Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам

Таблица 4

РУССКОЯЗЫЧНЫЕ ТЕРМИНЫ, ОБОЗНАЧАЮЩИЕ ПОНЯТИЕ «CONJUGATED VACCINE»

Англоязычный термин	Русскоязычный термин	Источник русскоязычного термина
conjugated vaccine	конъюгированная вакцина	Англо-русский глоссарий основных терминов по вакцинологии и иммунизации ВОЗ [1]
		статья «Пневмококковая конъюгированная вакцина для детей младшего возраста Превенар 13 обеспечит наиболее широкий охват серотипов пневмококка» (Русский медицинский журнал)
		статья «Заболевания, вызванные <i>Haemophilus influenzae</i> тип b, в начале 21-го столетия: Глобальный анализ актуальности инфекции после 10 лет использования конъюгированных вакцин» (медицинский портал Epidemiolog.ru)
	конъюгатная вакцина	статья «В странах Африки введут «МенАфриВак» (информационно-аналитический портал Remedium.ru)
		статья «Конъюгатные вакцины против <i>Haemophilus influenzae</i> типа b, помимо прочего, индуцируют иммунитет слизистых оболочек, что сокращает трансназальное поступление бактерий» (Международный медицинский журнал)

Другой английский термин из области стандартизации и контроля качества ЛС — *reference material* — также имеет несколько соответствий в русском языке (см. таблицу 2).

Для каждого из вышеупомянутых английских терминов в русском языке существует как минимум 4–5 соответствий, два из которых совершенно идентичные, то есть в ряде нормативных и научных текстов сочетания «стандартный образец» и «эталонный материал» могут соответствовать как английскому термину *reference standard*, так и *reference material*. При этом важно отметить, что эти термины не являются абсолютными синонимами, но отражают пересекающиеся понятия. Отсутствие единообразия в использовании терминов для обозначения понятий из области стандартизации и контроля качества ЛС подтверждается и в случае с английским терминологическим сочетанием *certified reference material*, который встречается в русскоязычных текстах как минимум в четырех различных вариантах (см. таблицу 3).

Интересно, что английские аббревиатуры CRM (а также CRS (*certified reference substance*)) зачастую не переводятся на русский язык и сохраняются в тексте в английском написании [4, с. 279, 333].

Приведенные выше примеры свидетельствуют об отсутствии в русском языке строгой, логически выстроенной терминологической системы для обозначения ряда ключевых понятий из области стандартизации и контроля качества ЛС. Подобная ситуация чревата сложностями во многих отношениях: начинающему специалисту сложно разобраться в многообразии обозначений и определений основных понятий, что может привести к формированию ложных представлений об изучаемой научной области; переводчику сложно подобрать верный вариант для обозначения понятий, содержащихся в исходном тексте, что в свою очередь приводит к появлению некачественных переводов и наносит вред существующей научной картине. Поэтому, в качестве неотъемлемой части общемировой гармонизации в области фармации, целесообразным представляется работа над созданием единой, унифицированной системы терминов, обозначающих заимствованные из английского языка понятия в сфере стандартизации и контроля качества ЛС.

Однако стандартизация и контроль качества ЛС — не единственная область, в которой для обозначения одного заимствованного понятия использует-

РУССКОЯЗЫЧНЫЕ ТЕРМИНЫ, ОБОЗНАЧАЮЩИЕ ПОНЯТИЕ «GENERIC DRUG»

Англоязычный термин	Русскоязычный термин	Источник русскоязычного термина
generic drug	дженерик	статья «Опыт назначения дженериков за рубежом» (Фармацевтический вестник, из интервью с экспертом ВОЗ Андреем Петровичем Мешковским)
	генерик	статья «Минздрав закупает запрещенные к продаже в России дженерики» (официальный сайт газеты Ведомости)
		статья «Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача» (Русский медицинский журнал)
		статья «Генерики и эквивалентность — что стоит за терминами» (журнал «Неотложная терапия»)

ся несколько терминов. Еще один подобный пример встречается в переводных текстах по иммунобиологии, где английское терминологическое сочетание *conjugated vaccine* имеет два устойчивых соответствия в русском языке (см. таблицу 4). В данном случае оба употребляемых в русском языке термина являются переводными и отражают разные подходы к способам заимствования англоязычной лексики.

Похожая ситуация складывается и вокруг заимствованного из английского языка термина *generic drug*. Используемые в русском языке переводные термины «дженерик» и «генерик» обозначают одно и то же понятие, но иллюстрируют два разных способа заимствования иноязычной лексики: при помощи транскрибирования и транслитерации соответственно (см. таблицу 5).

В научных и публицистических текстах оба термина употребляются практически с одинаковой частотностью, однако в современной переводческой практике преобладает тенденция к заимствованию иноязычной лексики при помощи транскрибирования, поэтому можно говорить о большей целесообразности употребления варианта «дженерик».

Кроме того, в специализированных русскоязычных текстах также употребляются ряд контекстуальных аналогов английского термина «дженерик» («непатентованное лекарственное средство», «воспроизведенный препарат» и др.), которые создают определенную путаницу в обозначении исходного английского понятия, поскольку не являются его прямыми соответствиями, а описывают схожие понятия в русском языке.

Еще один пример несоответствий при переводе оригинальных англоязычных терминов относится к области испытаний и контроля качества ЛС с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Английское сочетание *response factor* во многих научных текстах, и прежде всего в официальном переводе Европейской фармакопеи 7 изд. на русский язык, заменено термином «фактор отклика» [4, с. 96], такой же перевод приводится в электронном словаре *ABBYY Lingvo online*, тогда как в ряде других текстов для обозначения данного понятия встречается сочетание «коэффициент чувствительности детектора» (пособие «Количественная газовая хроматография для лабораторных

анализов и промышленного контроля» [3]). Как и в предыдущих случаях, отсутствие однозначных рекомендаций относительно использования того или другого варианта вносит определенную путаницу в специальные тексты, поскольку может сбивать с толку начинающего исследователя, не успевшего разобраться в особенностях употребления профессиональной терминологии.

Однако не всегда сложности при работе с иноязычной или переводной литературой по фармации связаны с отсутствием одного общепринятого перевода специального научного понятия. В ряде случаев наблюдается отсутствие в языке перевода терминологической единицы, соответствующей иноязычному аналогу.

В английских регуляторных текстах весьма распространены термины, образованные от глагола *to trace* (рус. следить, проследивать). Особенно часто производные этого глагола встречаются в текстах, посвященных стандартным образцам, в контексте отслеживания этапов производства лекарственного препарата или субстанции (рабочие документы ВОЗ: «Надлежащая практика для фармацевтической микробиологической лаборатории», «Консультация по международным биологическим стандартам для диагностических процедур *in vitro*» и др.). В Постановлении Госстандарта РФ от 07.07.2000 г. № 183-ст «О введении в действие государственного стандарта Российской Федерации ИСО/МЭК 17025-2000» вводится понятие «прослеживаемость» (англ. *traceability*): «в настоящем стандарте употребляется как привязка к эталонам в рамках обеспечения единства измерений». Термин «прослеживаемость» является дословным переводом английского существительного *traceability* и мог бы занять терминологическую нишу в русском языке для обозначения данного понятия, однако на настоящий момент он не зафиксирован в англо-русских словарях специальных терминов и не получил достаточного распространения, чтобы можно было говорить о закреплении его статуса в терминологической системе русского языка.

Не имеет прямого эквивалента в русском языке и английский термин *performance*, используемый в таких сочетаниях, как *to control the performance of test method*, *validation of the method performance*, *to support method performance* и др. (Материалы 11-го Международного

симпозиума EDQM по стандартным образцам). Контекстуально он может переводиться и как «эффективность», и как «результативность», а также «выполнение», «проведение», «осуществление», «процесс» и т.д., однако однозначного прямого соответствия данному понятию в русском языке не существует.

Сложности подобного характера возникают также при работе с англоязычными и переводными текстами, посвященными экспертизе и контролю качества ЛС, в которых встречается терминологическое словосочетание *spike sample*. На основе анализа контекстов, в которых встречается данный термин, а также однокоренные и близкие к нему по значению термины и сочетания (*to spike, spiking, spiked sample*), можно сделать вывод, что *spike sample* обозначает образец препарата, в который (для проведения анализа) было добавлено точно измеренное количество активной субстанции. В пользу правильности вывода свидетельствует описание метода *matrix spiking*, представленное на сайте Американского общества по испытаниям и материалам (*ASTM*)¹. В русском языке похожее словосочетание, которое могло бы использоваться для обозначения аналогичного понятия, отсутствует, поэтому наиболее целесообразной стратегией при переводе подобных терминологических сочетаний представляется описательный перевод.

К третьей группе сложностей, связанных с употреблением специальных терминов, относится использование в русском языке некорректного перевода англоязычного термина для обозначения того или иного специального понятия. В качестве примера можно привести англоязычный термин, принятый для обозначения одного из методов отбора проб, — *cone and quartering method*. Данный метод описывает процедуру, при которой первичная проба насыпается на плоскую поверхность в виде симметричного конуса, затем получившийся конус разравнивается при помощи плоского инструмента, например, лопатки, и делится на четыре равных квадрата, после чего один из этих квадратов берется в качестве выборки. При необходимости процедура может быть повторена (выбранный квадрат де-

лят еще на четыре части и т.д., пока не будет получен необходимый объем выборки²) [7]. В русской практике отбора проб широко известен метод квартования: «Из объединенной пробы методом квартования выделяют среднюю пробу. Для этого сырье помещают на гладкую, чистую, ровную поверхность, перемешивают, разравнивают по возможности тонким, ровным по толщине слоем в виде квадрата и по диагонали делят на четыре треугольника. Два противоположных треугольника удаляют, а два оставшихся соединяют, осторожно перемешивают, разравнивают в виде квадрата, вновь делят по диагонали и удаляют следующие два противоположных треугольника. Так повторяют до тех пор, пока в двух оставшихся треугольниках не останется количество сырья, соответствующее массе средней пробы...» (ГОСТ 24027.0-80 Сырье лекарственное растительное. Правила приемки и методы отбора проб). Как видно, *cone and quartering method* и метод квартования представляют собой различные процедуры, поэтому русское сочетание не может использоваться для перевода английского. Тем не менее подобный перевод встречается в русском издании Европейской фармакопеи [4, с. 402].

Таким образом, подводя итог вышеизложенному, можно сделать вывод о том, что в современной практике использования переводных терминов из области стандартизации и фармакопейного анализа отсутствует строгая система регламентации, что приводит к ряду сложностей при работе как с аутентичными, так и с переводными текстами. Специалисты Научного центра, чья деятельность связана с регуляторными и научными аспектами экспертизы и контроля качества ЛС, заинтересованы в гармонизации не только самих стандартов качества, но и описывающей их терминологической системы. Наличие унифицированной системы переводных терминов и рекомендаций по их использованию позволит во многом облегчить деятельность как экспертов, так и переводчиков Научного центра, повысит качество научных переводов и будет способствовать расширению научных знаний в области экспертизы и контроля качества ЛС, а также ускорению процесса гармонизации фармакопейных стандартов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Англо-русский глоссарий основных терминов по вакцинологии и иммунизации ВОЗ. Копенгаген: ВОЗ. 2009. 107 с.
2. Валидация аналитических методик для производителей лекарств / Под ред. В.В. Береговых. М.: Литтерра, 2008. 132 с.
3. Гиошон, Ж. Количественная газовая хроматография для лабораторных анализов и промышленного контроля: в 2-х частях / Ж. Гиошон, К. Гиймен / пер. с англ., ч. II. М.: Мир, 1991. 375 с.
4. Издание Европейской фармакопеи на русском языке. т. 1. М.: ООО «Ремедиум», 2011. 1816 с.
5. Методические рекомендации по разработке контрольной лабораторией руководства по системам обеспечения качества. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1998. 32 с.
6. Митькина Л.И. Тенденции развития Государственной фармакопеи Российской Федерации / Л.И. Митькина, Е.Л. Ковалёва, И.А. Баландина, В.Л. Багирова // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. М., 2011. №1. С. 45–48.
7. USP 35–NF 30 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.uspnf.com/uspnf/pub/index?usp=35&nf=30&s=2&officialOn=December 1, 2012>.

¹ *Matrix spiking of samples is commonly used to determine the bias under specific analytical conditions, or the applicability of a test method to a particular sample matrix, by determining the extent to which the added spike is recovered from the sample matrix under these conditions.* [Режим доступа: <http://www.astm.org/Standards/D5788.htm>]

² *USP 35–NF 30. General chapters. 1097 BULK POWDER SAMPLING PROCEDURES. Cone and Quartering: Cone and quartering is done by pouring the primary sample into a symmetric cone on a flat surface. The cone is then flattened by a flat surface such as a spatula, and is divided into four identical quarters (Figure 5). One quarter is taken as the sample. This procedure can be repeated (e.g., quarter-samples can be subdivided into quarters) until the desired sample size is obtained.*

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ЭКСПЕРТИЗЫ НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ЕВРОПЕЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

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, Москва
Alexyavorsky@regmed.ru

Резюме: Рассмотрен опыт работы единого экспертно-контрольного органа по регулированию обращения лекарств в странах Европейского Союза (ЕС) — Европейского агентства по лекарственным средствам. Представлено основное содержание действующих в странах ЕС нормативной документации, посвященной критериям приемлемости новообразованных наименований для лекарственных препаратов. Эти критерии направлены на защиту прав потребителя и позволяют не допустить негативных последствий для здоровья и жизни человека вследствие регистрации новых лекарственных препаратов, наименования которых идентичны или сходны до степени смешения с наименованиями ранее зарегистрированных препаратов, различных по составу и действию.

Ключевые слова: лекарственный препарат, Европейское агентство по контролю лекарственных средств, наименование лекарственного препарата, экспертиза.

INTERNATIONAL EXPERIENCE IN DRUG NAMES ASSESSMENT: EUROPEAN MEDICINES AGENCY

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, Moscow

Abstract: The present article considers the experience of a unitary expert and control authority regulating the circulation of medicines in the European Union (EU) — the European Medicines Agency. It also describes the main contents of the current EU regulatory documentation on the newly formed drug names eligibility criteria. These criteria are directed to protect consumer's rights and allow to prevent adverse effects on human health and life caused by the marketing authorization of new drugs, which names are identical or confusingly similar with the names of previously authorized products, but different in composition and effects.

Key words: drug, the European Medicines Agency, drug name, assessment.

Одним из направлений деятельности государственной системы по надзору и контролю в сфере обращения лекарственных средств является предрегистрационная экспертиза наименований лекарственных препаратов (ЛП). Целью этой экспертизы является предупреждение медицинских ошибок, связанных с опасным для здоровья и жизни людей смешением наименований новых и уже существующих на фармацевтическом рынке ЛП, а также недопущение использования наименований, являющихся носителями необъективной и вводящей в заблуждение информации о ЛП.

Учитывая, что на фармацевтическом рынке России представлена продукция фармацевтических фирм из 90 стран мира, а многие отечественные производители, в свою очередь, экспортируют фармацевтическую продукцию за рубеж, очевидно, что предрегистрационная экспертиза наименований ЛП должна основываться на методических и организационных принципах, принятых в международной практике, и прежде всего регуляторных ведомствах стран с высоким уровнем развития фармацевтического законодательства.

В этом плане особый интерес представляет опыт созданного в результате многолетней работы по сближению законодательных положений, правил и административных мер по регулированию обращения лекарств в странах Европейского Союза (ЕС) единого экспертно-контрольного органа — Европей-

ского агентства по контролю лекарственных средств (European Agency for the evaluation of Medicinal products — European Medicines Agency) (далее — ЕМА).

Одной из основных задач ЕМА является создание гармонизированных научно-обоснованных и взаимно признаваемых требований к регистрации лекарств во всех странах ЕС. В рамках решения этих задач ЕМА был разработан и с 1998 года успешно действует единый для всех 25 стран Европейского Союза нормативный документ — «Guideline on the acceptability of invented names for human medicinal products processed through the centralised procedure», который в переводе на русский язык может быть озаглавлен как «Руководство по приемлемости новообразованных наименований для лекарственных препаратов, предназначенных для людей, для использования при прохождении централизованной процедуры их регистрации» (далее — Руководство).

В 2007 году была принята 5-я редакция этого документа, представляющая результат эволюционного развития взглядов Европейского сообщества на критерии приемлемости новообразованных наименований для ЛП и организацию процедуры их предрегистрационной экспертизы и пострегистрационного контроля.

В настоящей статье представлены основные положения этого, к сожалению, мало известного отечественным специалистам документа.

В **преамбуле** руководства представлены следующие положения.

Целью документа является предоставление заявителям/держателям регистрационных удостоверений руководства, содержащего критерии, которые позволяют определить приемлемость предложенных торговых наименований лекарственных препаратов при регистрации.

Разрешение Сообщества на рыночную реализацию (*marketing authorization*) действительно по всему ЕС, и новообразованное наименование ЛП составляет неотъемлемую часть разрешения. Как Комиссия ЕС указала в своем Послании о процедурах выдачи разрешений Сообщества на рыночную реализацию лекарственных препаратов (ОJ C 229/4 от 07.1998), «обычно для разрешения на рыночную реализацию должно утверждаться только одно торговое наименование».

Хотя это и необязательно по законодательству Сообщества, на практике фармацевтические компании, подающие заявки на разрешение реализации по Централизованной процедуре, стремятся использовать для своих ЛП новообразованные наименования. Если компании не хотят использовать такие новообразованные наименования, то директива Совета 92/27/ЕЕС предусматривает, что заявка на разрешение рыночной реализации может представляться с использованием новообразованного наименования или общепринятого или научного наименования вместе с торговой маркой или названием производителя.

По законодательству, в соответствии со статьей 21 Директивы 2001/83/ЕС с поправками, под общепринятым наименованием следует понимать «Международное непатентованное название» (МНН), рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения или, если оно не существует, обычное общепринятое название».

В рамках своей роли по оценке безопасности лекарственных препаратов в процедуре выдачи разрешения ЕМА также обязано рассматривать, не сможет ли предлагаемое новообразованное наименование ЛП создать проблемы для общественного здравоохранения и, что еще более важно, потенциальные риски для безопасности. Очевидно, что даже в случаях, когда новообразованное наименование уже было зарегистрировано для какого-либо ЛП в государстве-члене ЕС, соображения безопасности должны определять возможность дальнейшего использования этого новообразованного наименования в ЕС. В частности, ЕМА стремится обеспечить, чтобы лекарственный препарат не носил наименования, которое потенциально может быть спутано с наименованием другого лекарственного препарата, поскольку такая путаница может вызвать проблемы в отношении безопасности использования обоих этих препаратов.

Следует особо подчеркнуть, что в задачи ЕМА не входит решение вопросов о том, является ли выбор наименования, похожего на наименование препара-

та другой компании, нарушением интеллектуальной собственности и, следовательно, не принимается во внимание ЕМА при оценке приемлемости предложенного наименования.

Более того, рассмотрение товарных знаков (*Trademarks*) не является функцией ЕМА, так как имеются другие уполномоченные органы, занимающиеся этим вопросом как на национальном, так и на европейском уровнях.

Основное место в Руководстве занимает **раздел 2**, посвященный критериям оценки приемлемости предлагаемых новообразованных торговых наименований ЛП.

На первом месте среди всех критериев находятся вопросы безопасности при использовании новообразованных торговых наименований. В руководстве прямо указано, что наивысшим критерием для оценки приемлемости предлагаемого новообразованного наименования является критерий «потенциального риска безопасности». При предложении новообразованных наименований с использованием Централизованной процедуры заявители должны руководствоваться следующими критериями:

«2.1.1. Предложенное торговое наименование лекарственного препарата не должно вести к путанице в печати, при написании от руки или произнесении вслух с названием уже существующего лекарственного препарата.

2.1.2. Предложенное торговое наименование лекарственного препарата не должно вводить в заблуждение относительно терапевтических и фармацевтических свойств.

2.1.3. Предложенное торговое наименование лекарственного препарата не должно вводить в заблуждение относительно состава препарата.»

Возражение против новообразованных наименований на основании риска путаницы является наиболее частым основанием для отказа ЕМА в рекомендации предлагаемого наименования.

Далее рассматриваются вопросы использования МНН при выборе новообразованного торгового наименования ЛП. При выборе новообразованного торгового наименования заявитель обязан соблюдать резолюцию Ассамблеи Всемирной Организации Здравоохранения (*WHA46.19*), в которой указано: «Прежде всего, необходимо принимать во внимание, чтобы новообразованные торговые наименования не были производными от международных непатентованных наименований (МНН) и общие основы МНН не были использованы в новообразованных торговых наименованиях». Эта рекомендация реализована в действующей Директиве 2001/83/ЕС с поправками, в которой специально указано: «...торговое наименование не должно отождествляться с общепринятым наименованием...».

К моменту подачи заявки в ЕМА для проведения экспертизы новообразованного торгового наименования заявитель обязан проверить его на возмож-

ность схожести с существующими МНН. Учитывая, что перечень рекомендованных МНН постоянно пополняется, заявителю рекомендуется использовать оперативную информацию, содержащуюся на интернет-сайте ВОЗ, где, в частности, опубликован перечень рекомендованных ВОЗ МНН и список «общих основ» (common stems) МНН: «*The use of common stems in the selection of International Non-proprietary Names (INN) for pharmaceutical substances* (2009)».

Соблюдение этих рекомендаций ВОЗ тщательно контролируется ЕМА в ходе экспертизы новообразованных наименований ЛП.

Завершает данный раздел Руководства перечень критериев, используемых ЕМА для определения приемлемости новообразованных торговых наименований ЛП. На сегодняшний день выработаны и используются следующие критерии:

1. Торговое наименование должно по возможности состоять из одного слова. Лучше избегать использования дополнительных букв или цифр. Использование коротких префиксов/аббревиатур, которые не являются давно используемыми в ЕС и несущими важный смысл, не допускается. Недопустимо использование рекламных префиксов/аббревиатур/кодов производителей. Однако при необходимости использования других префиксов/аббревиатур следует представить в ЕМА соответствующее обоснование.

2. Торговое наименование не должно содержать каких-либо обозначений рекламного характера, относящихся к использованию лекарственных средств.

3. Торговое наименование не должно иметь оскорбительного смысла или негативного подтекста при написании на одном из языков стран членов ЕС.

4. Использование заглавных букв в торговом наименовании должно соответствовать поданному на регистрацию/зарегистрированному в качестве торговой марки названию.

5. Торговые наименования фиксированных комбинаций лекарственных средств должны полностью отличаться от торгового наименования каждого из действующих веществ в данной комбинации, поскольку ранее получена информация об ошибках в приеме лекарств данного типа.

6. Если препарат содержит пролекарство (*prodrug*), следует использовать торговое название, отличающееся от торгового наименования препарата, содержащего данное вещество в активной форме.

7. При изменении статуса зарегистрированного через централизованную процедуру препарата с «рецептурного» на «безрецептурный» организация — держатель разрешения на рыночную реализацию фармацевтического продукта может выбрать новое торговое наименование или оставить прежнее.

8. Для обозначения ЛП, предназначенного для лечения очень редких заболеваний (*Orphan medicinal products*), спонсор может подать для экспертизы наименование, отличное от наименования зарегистрирован-

ного ранее для этого препарата по другим показаниям. В данном случае при подаче заявки на регистрацию спонсор должен заявить об отдельной регистрации (под другим торговым наименованием), которая будет действительна только для данных показаний.

Раздел 3 руководства посвящен описанию процедуры ЕМА по выявлению несоответствий в новообразованных торговых наименованиях ЛП.

В 1999 году, после вступления в действие первой редакции Руководства, Комитет по лекарственным препаратам для человека (*Committee for Human Medicinal Products*) одобрил организацию в своем составе специальной экспертной группы, которая называется «Группой по изучению торговых наименований» (*“Invented Name Review Group” (NRG)* (далее «Группа по наименованиям»). «Группу по наименованиям» возглавляет представитель ЕМА. В ее состав входят представители национальных органов управления здравоохранением государств-членов ЕС из Южной, Центральной, Северной и Восточной Европы, обладающие научной квалификацией, опытом экспертной работы и административными полномочиями. Кроме того, в «Группу по наименованиям» входят представители Европейской Комиссии и Секретариата ЕМА. При необходимости к работе привлекаются другие консультанты.

Данная Группа отвечает за оценку новообразованных торговых наименований, предлагаемых заявителями с точки зрения безопасности/общественного здравоохранения, за внесение изменений в Руководство и выработку рекомендаций для Комитета по лекарственным препаратам для человека.

Заседания «Группы по наименованиям» проходят ежемесячно.

Результаты работы группы публикуются в виде ежегодных отчетов.

Решения «Группы по наименованиям» утверждаются пленарным заседанием Комитета по лекарственным препаратам для человека.

Установленные законодательством ЕС полномочия ЕМА в проведении централизованной процедуры регистрации позволяют выявлять возможные несоответствия в новообразованных торговых наименованиях, предлагаемых заявителем. ЕМА действует в соответствии с процедурой в целях раннего установления возможных возражений органов государственного регулирования стран-членов ЕС против предлагаемого новообразованного торгового наименования ЛП, вследствие потенциального риска безопасности, а также в соответствии с другими критериями. Практический опыт работы ЕМА показывает, что предварительная проверка новообразованных торговых наименований и раннее вмешательство позволяют в дальнейшем рассматривать заявки на регистрацию ЛП без задержек, связанных с трудностями при выборе торговых наименований.

Процедура оценки заявляемых новообразованных наименований может быть подразделена на не-

сколько этапов, а именно: собственно подача заявки, консультации, обсуждение/принятие или отклонение наименования, а также действия, связанные с новообразованными торговыми наименованиями после регистрации ЛП.

1. ПОДАЧА ЗАЯВКИ НА НОВООБРАЗОВАННОЕ ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ЗАЯВИТЕЛЕМ

Если ЛП может оцениваться согласно централизованной процедуре, заявитель обязан предварительно направить в ЕМА запрос на проведение экспертизы предлагаемого новообразованного торгового наименования. Такой запрос подается заявителем в ЕМА не ранее чем за 12 месяцев и не позднее чем за 4–6 месяцев до планируемой даты подачи основной заявки на регистрацию ЛП.

Вместе с запросом на проведение экспертизы заявитель должен направить в ЕМА предлагаемое новообразованное наименование (наименования), а также проект сводной характеристики ЛП (*Summary of Product Characteristics (SPC)*) или описание свойств препарата.

В рамках заявления на регистрацию одного лекарственного препарата допускается подача запроса на экспертизу не более чем 3-х новообразованных торговых наименований. Однако заявитель обязан указать предпочтительное для него новообразованное торговое наименование, если таковое есть, чтобы приемлемость остальных (запасных) наименований определялась без дополнительной траты времени. Подробная информация о сроках подачи и форма запроса представлены на интернет-сайте ЕМА.

2. КОНСУЛЬТАЦИИ СО СТРАНАМИ-ЧЛЕНАМИ ЕС И ВОЗ

Предлагаемые новообразованные торговые наименования, а также вся сопутствующая информация, представленная заявителем в ЕМА, предоставляется через соответствующих членов «Группы по наименованиям» национальными органами управления здравоохранением стран-членов ЕС — Европейской комиссии и ВОЗ для рассмотрения.

Национальные органы управления здравоохранением, Европейская комиссия и ВОЗ должны сообщить ЕМА обо всех возражениях и комментариях по поводу предлагаемых новообразованных торговых наименований с точки зрения безопасности, а также других описанных выше критериев приемлемости, в течение 30 дней после получения данной информации. Следует отметить, что, проверка возможности совпадения новообразованных торговых наименований проводится путем их сравнения с наименованиями зарегистрированных, поданных на регистрацию, отложенных для рассмотрения и отозванных/аннулированных лекарственных препаратов согласно требованиям национального законодательства в различных странах ЕС.

3. ПОРЯДОК ОБСУЖДЕНИЯ И СОВМЕСТНОГО ОДОБРЕНИЯ ТОРГОВЫХ НАИМЕНОВАНИЙ

В ходе заседания «Группы по наименованиям» рассматриваются все возражения или комментарии, полученные представителями различных стран-членов ЕС, комиссией ЕС и ВОЗ. Данные возражения и комментарии рассматриваются на основании описанных в «Руководстве» критериев. Если возражение основано на том, что сходство между существующим и предлагаемым новообразованным торговыми названиями ведет к риску неправильной интерпретации в печатном или рукописном тексте, а также в речевой форме, данное возражение подлежит дальнейшему рассмотрению с учетом других критериев различий.

После изучения всей информации «Группа по наименованиям» принимает решение об одобрении (неодобрении) предлагаемого новообразованного торгового наименования. Заключение и рекомендации должны быть представлены на пленарное заседание Комитета по лекарственным препаратам для человека для утверждения в течение недели.

4. СООБЩЕНИЕ ЗАЯВИТЕЛЮ И ЗАВЕРШЕНИЕ ПРОЦЕДУРЫ

После заседания Комитета по лекарственным препаратам для человека ЕМА уведомляет заявителя о результатах обсуждения (одобрении или отклонении наименования), а также о причинах отклонения. При наличии возражений заявитель может представить свои возражения по принятому заключению на предлагаемое новообразованное торговое наименование, заполнив соответствующую форму, образец которой представлен на интернет-сайте ЕМА.

Указанное возражение будет соответственно направлено членам «Группы по наименованиям» — представителям стран-членов ЕС для анализа, с последующим обсуждением полученных комментариев на очередном заседании.

Если торговое наименование не может быть принято до момента подачи фармацевтической компанией заявки в ЕМА на регистрацию ЛП, в заявке на регистрацию может быть указано МНН или другое общепринятое наименование (если МНН отсутствует) вместе с торговой маркой или фирменным названием заявителя. При этом установленное законодательством ЕС время рассмотрения ЕМА заявки на регистрацию ЛП не будет дополнительно увеличено. В этом случае проблема новообразованного торгового наименования, вероятнее всего, будет решена уже в ходе проведения централизованной процедуры, и торговое наименование будет одобрено до принятия решения Комитетом по лекарственным препаратам для человека о регистрации ЛП.

5. ДЕЙСТВИЯ ПОСЛЕ РЕГИСТРАЦИИ ЛП, СВЯЗАННЫЕ С НОВООБРАЗОВАННЫМИ ТОРГОВЫМИ НАИМЕНОВАНИЯМИ

Процедура изменения новообразованного торгового наименования. Согласно законодательству ЕС, новообразованное торговое наименование или общепринятое наименование или научное наименование, совместно с торговой маркой или фирменным названием владельца разрешения на рыночную реализацию ЛП может быть изменено после получения разрешения на рыночную реализацию, с использованием процедуры изменения типа *IV*.

Процедура подачи и рассмотрения заявки фармацевтической компании на изменение типа *IV* и требования к сопровождающему досье представлены на интернет-сайте *ЕМА*.

В течение 30 дней после представления заявки на внесение изменений типа *IV*, *ЕМА* должна проинформировать владельца разрешения на рыночную реализацию ЛП об утверждении (неутверждении) изменений в документации.

Процедура экспертизы новообразованного торгового наименования, предлагаемого для замены действующего торгового наименования в этом случае не отличается от вышеописанной процедуры экспертизы наименований, используемой при первичной регистрации ЛП. Поэтому владелец разрешения на рыночную реализацию ЛП должен представлять в *ЕМА* новообразованное торговое наименование, предлагаемое на замену существующего торгового наименования, для проведения экспертизы не позднее чем за 4–6 месяцев до планируемого срока представления изменения типа *IV*.

Сбор информации об ошибках при назначении и применении ЛП, связанных с новообразованными торговыми наименованиями. В соответствии с законодательством ЕС, регулирующим обращение лекарственных средств во всех странах-членах ЕС действуют национальные государственные системы фармакологического надзора (*Pharmacovigilance*), целью которых является сбор сведений о случаях нежелательных побочных реакций и медицинских ошибок, связанных с применением ЛП.

Если при выписывании/назначении и применении ЛП возникают ошибки, связанные с новообразованными торговыми наименованиями (т.е. один ЛП может быть спутан с другим ЛП из-за схожести наименования), которые приводят к нежелательным реакциям на лекарственные средства, информация

о таких случаях должна быть направлена в систему фармакологического надзора.

В дальнейшем необходимо также исходить из понимания, что если наименования содержат терапевтические сведения, способные ввести в заблуждение, может существовать риск неверного применения или злоупотребления ЛП. Там, где такое неверное применение или злоупотребление приводит к нежелательным реакциям на лекарственные средства, о нем также необходимо сообщить в систему фармакологического надзора.

Независимо от того, приводят или не приводят связанные с новообразованным торговым наименованием ошибки при выписывании/назначении и применении ЛП к нежелательным реакциям на лекарственные средства, держатель разрешения на рыночную реализацию ЛП и национальные компетентные учреждения фармакологического надзора в централизованном порядке должны информировать *ЕМА* о любых случаях подобных ошибок, связанных с новообразованным торговым наименованием ЛП. Такая информация должна оперативно поступать по электронной почте в адрес *ЕМА*.

Полученные доклады подлежат обсуждению в «Группе по наименованиям» и, если необходимо, в Рабочей группе по фармакологическому надзору и/или Группе по инспекции. Результаты обсуждения рассматриваются на пленарном заседании Комитета по лекарственным препаратам для человека для принятия необходимых действий по регулированию обращения ЛП. К таким действиям могут относиться, например, изменение новообразованного торгового наименования и/или дополнительного информирования пациентов и специалистов в области здравоохранения.

Таким образом, Руководство представляет хорошо продуманный, детально разработанный и проверенный на практике нормативный документ, в котором изложены современные принципы рационального выбора новообразованных торговых наименований ЛП. Изложенные в Руководстве критерии приемлемости новообразованных торговых наименований ЛП направлены на защиту прав потребителя, а их использование в практике экспертной работы *ЕМА* имеет целью не допустить возможных негативных последствий для здоровья и жизни человека вследствие регистрации и допуска в медицинскую практику новых ЛП, наименования которых идентичны или сходны до степени смешения с наименованиями ранее зарегистрированных ЛП, различных по составу и действию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure - London, 5 February 2007 CPM/328/98, Revision 5.
2. Council Regulation (EEC) No 2309/93 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the evaluation of Medicinal products.
3. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
4. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
5. Directive 2001/83/EC, as amended of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
6. Directive 2003/63/EC of the European Commission of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.
7. Communication on the Community marketing authorisation procedures for medicinal products (OJ C 229/4 of 22.07.1998).

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ РЕАЛИЗАЦИИ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

К.А. Кошечкин, Г.А. Сбоев, В.Г. Куприянов, А.В. Козлович,
Е.Е. Ильина, А.В. Дигтярь

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Sboev@expmed.ru

Резюме: Представлена концепция оптимизации и развития механизма поставок научно-технической продукции ФГБУ «НЦЭСМП» внешним заказчикам. Описаны некоторые решения по модернизации алгоритмов существующего бизнес-процесса и подходы, предлагаемые для повышения надёжности управляющих механизмов, облегчения контроля их функционирования. Рассматриваемые действия одновременно способствуют росту маркетинговой привлекательности выставляемых учреждением предложений.

Ключевые слова: научно-техническая продукция; отраслевые стандартные образцы; штаммы микроорганизмов; фармацевтическая литература; автоматизация.

OPTIMIZING THE PROCESS OF IMPLEMENTING SCIENTIFIC AND TECHNICAL PRODUCT USING INFORMATION TECHNOLOGY

K.A. Koshechkin, G.A. Sboev, V.G. Kupriyanov, A.V. Kozlovich, E.E. Ilyina, A.V. Digtyar
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: The present article presents the concept of optimization and development of the scientific and technical products supply chain from FSBI «SCEEMP» to external customers. It describes certain solutions for modernization of the existing business process algorithms and approaches proposed to improve the reliability of control mechanisms, as well as to simplify their performance monitoring. The mentioned actions at the same time contribute to increasing the Institution's offers marketing appeal.

Key words: scientific and technical products, industry standard samples, strains of microorganisms, the pharmaceutical literature, automation.

Стремясь наилучшим образом соответствовать предписанному функциональному профилю, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее «Учреждение») проводит реализацию заинтересованным лицам научно-технической продукции (НТП). Данный процесс является по своей сути многоплановым и объединяет сразу несколько структурных подразделений Учреждения: Финансово-экономическое управление (ФЭУ), Бухгалтерию, Управление материально-технического обеспечения (УМТО), Управление информатизации и др. На основании оценки относительного объема указанной деятельности курирующая роль делегирована Отделу сбыта Управления материально-технического обеспечения (ОС УМТО).

Из всего вероятного набора результатов научно-технической деятельности Учреждения в статье под термином НТП в первую очередь подразумеваются:

- коллекционные штаммы микроорганизмов III или IV групп патогенности (реализация которых возможна только организациям, имеющим соответствующую лицензию);
- отраслевые стандартные образцы (согласно пункту 3.4.3 Межгосударственного стандарта ГОСТ 8.315-97, отраслевой стандартный образец (ОСО) — это стандартный образец, утвержденный органом, наделенным соответствующими полномочиями от Государственного

органа управления или от объединения юридических лиц, применяемый на предприятиях и в организациях отрасли или объединения юридических лиц, утвердивших СО [1]):

- производимые силами Учреждения;
- официальная аттестация образцов, производимых в сторонней организации;
- научная неперIODическая литература (в частности, ГФ XII ч.1, руководства по проведению исследований, методические рекомендации, монографии и т.д.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Учреждение длительное время предоставляет заинтересованным лицам все типы продукции из вышеприведенного перечня. Однако, рост значимости результатов этой деятельности в работе Министерства здравоохранения России в целом диктует необходимость незамедлительных шагов по развитию своевременного и полноценного обеспечения существующих и прогнозируемых потребностей по всем видам НТП; а также стимуляции роста объемов реализации предложений НТП.

Выполнение озвученных задач обеспечения возможно только при параллельном достижении совершенствования качества труда сотрудников Учреждения и росте эффективности web-сайта Учреждения — осе-

вого инструмента презентации НТП и взаимодействия заказчика с потребителем. Например, на интернет ресурсе представлены наставления о порядке действий при составлении заявки на поставку НТП и бланки необходимых документов.

В начале 2013 года специалистами Управления информатизации при участии ОС УМТО Учреждения был проведен объективный системный анализ существующего порядка реализации НТП. Одновременно был изучен весь спектр пожеланий и замечаний, поступивших через каналы обратной связи с потребителями. Проведенные работы позволили выявить череду негативно влияющих факторов и спроектировать новую, стремящуюся к совершенству модель поиска и обслуживания заинтересованных в НТП лиц.

Из отрицательных моментов, требующих незамедлительного устранения, особенно следует отметить следующие:

- устаревшая методология взаимодействия с заказчиками, которая была разработана еще осенью 2011 года и не претерпела существенных изменений к настоящему моменту;
- неудобный интерфейс взаимодействия потребителя и реализатора НТП:
 - архаичное оформление тематического раздела электронного ресурса, освещающего реализацию НТП;
 - скудность информационно-функционального инструментария;
- малоинформативный внутриведомственный рабочий интерфейс приема и оформления заявок на поставку НТП, усугубляющий внутреннюю проблематику УМТО:
 - отсутствие системного мониторинга за состоянием заявок и сроками исполнения ключевых этапов ответственными за них подразделениями Учреждения;
 - недостаточность конгруэнтности состояния заявки и выполнения поставок НТП. Сейчас координация осуществляется в режиме «ручного» управления, что представляется архаичным и неэффективным;
- бедная автоматизация действующего процесса обработки заявок на поставку НТП;
- низкое маркетинговое позиционирование продукции для внешних заказчиков, особенно в современных условиях повсеместного доминирования *web*-технологий и *online*-маркетинга:
 - малопривлекательная форма подачи материалов, в том числе обделенность вниманием вероятных приобретателей НТП, обращающихся в Учреждение с иными целями;
 - недостаточно продуманное планирование внешнего торгового сотрудничества.

Важно отметить, что, несмотря на имеющиеся недостатки, некоторые узлы действующего механиз-

ма реализации НТП заинтересованным лицам показали себя высокопродуктивными. Как было отмечено ранее, благотворными действиями первостепенной важности признаны оптимизация системы бизнес-процессов, автоматизация документооборота НТП и развитие виртуальных возможностей *web*-портала Учреждения. Методом воплощения решений выбран путь глубокой комплексной модернизации и автоматизации схем взаимодействия с покупателем и внутренних алгоритмов обработки заявок.

МОДЕРНИЗАЦИЯ БИЗНЕС-ПРОЦЕССА

Предлагаемые улучшения совокупности бизнес-процессов позволят:

- оптимизировать алгоритм внутреннего документооборота;
- упростить и улучшить общение с потребителем, используя договорное согласование (по утвержденным расценкам) возможности комплекта поставки с лабораториями-исполнителями;
- снизить расходы на всех этапах реализации НТП.

Ключевые изменения коснутся прежде всего процесса регистрации заказчиков на официальном *web*-портале Учреждения (<http://www.regmed.ru/>) и взаимодействия подразделений Учреждения в ходе согласования Проекта Договора на поставку НТП, осуществления, в случае необходимости, лабораторной работы по подготовке и наработке ОСО или штаммов микроорганизмов III–IV групп патогенности и процессам отгрузки поставляемой НТП представителям заказчика либо сотрудникам почтовой службы. Так, можно провести аналогию с *online*-магазином — не по ассортиментному спектру или конкурентной политике, а по точности ответа вызовам времени и удобству и комплементарности для клиентов. Разумеется, все необходимые требования к перспективам бухгалтерской отчетности, налоговой адекватности и проверок на право работать с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами будут неукоснительно соблюдаться и в проектируемой схеме.

На рис.1 представлена схема аккредитации пользователя с использованием *web*-портала. Для регистрации выбранной организации покупатель направляет в Учреждение следующие сведения: полное название организации; краткое название организации; ИНН; КПП; юридический адрес; фактический адрес; адрес поставки, если отличается; ОГРН; ОКПО; наименование банка; Р/с; К/с; БИК; телефон; факс; E-mail; контактное лицо; лицо с правом подписи и его должность, на основании чего действует (электронная копия документа, подтверждающая полномочия лица, подписывающего договор); организационно-правовая форма (коммерческая или бюджетная); в случае подачи заявки на штаммы прилагается лицензия на право работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (электронная копия

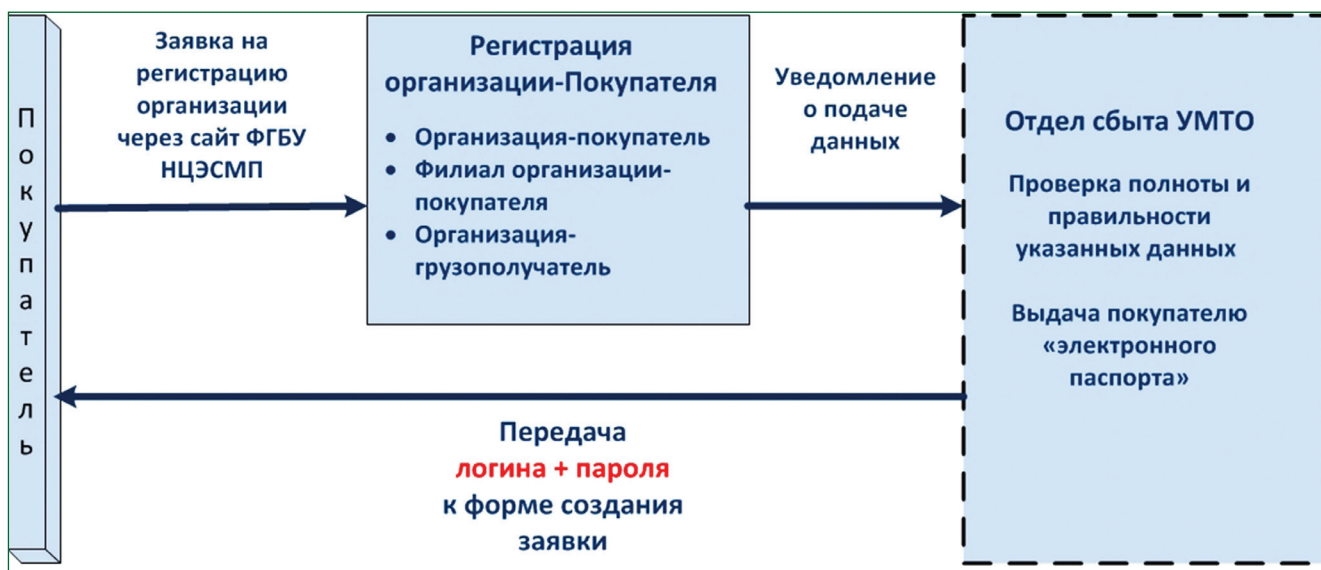


Рис. 1. Схема аккредитации покупателей

лицензии). ОС УМТО проверяет реквизиты и данные, предоставляемые заказчиком.

Дальнейшая схема работы разворачивается с того момента, когда прошедший виртуальную проверку в Отделе сбыта заказчик формирует заявку на поставку НТП.

Процедура, очевидно, может различаться в зависимости от того, какую заявку намерен подать покупатель. Так, лицензия на право работать с микроорганизмами III или IV групп патогенности нужна только при заключении Договора на их поставку и не нужна в иных случаях, а заявка на приобретение литературы не поступает в лаборатории Центра экспертизы и контроля МИБП, поскольку литература предлагается к публичной реализации только по факту ее наличия в Учреждении.

В настоящее время оформленная заявка попадает в Управление материально-технического обеспечения, который осуществляет как общий контроль над работой над заявкой, так и техническое сопровождение ее исполнения. При этом, в силу того что процедура нуждается в согласованном вовлечении многих подразделений Учреждения, общая схема исполнения каждой заявки является нелинейной и трудно контролируемой.

Результат нашего видения общей схемы идеального алгоритма приема и исполнения заявки на поставку НТП юридическому лицу выглядит следующим образом (рис. 2).

Отметим некоторые важные технические моменты. Аккредитованный покупатель (Заявитель) формирует через web-портал заявку на поставку НТП, с возможностью выбора одной или несколько позиций (блок 1).

ОС УМТО получает уведомление о факте формирования заявки и проверяет правильность ее оформления; параллельно запрос согласуется с лабораториями — на вопрос возможности выполнения пожелания (блок 2). В случае невозможности наработки

НТП проводится попытка согласования заявки с покупателем на предмет приведения ее в соответствие с возможностями Учреждения.

Заявка со стороны Заявителя может быть оформлена на две и более позиции, но по мере обработки заявки обязательно должно быть произведено разделение по принципу «один Договор на поставку — одна позиция». Следующим шагом специалисты УМТО составляют на основе заявки Договор (блок 3) и согласуют его (блок 4) со следующими подразделениями (согласно далее указанной очередности): Правовым управлением, ФЭУ и Бухгалтерией; последняя, помимо прочего, присваивает готовому договору порядковый номер и выставляет Покупателю Счет.

После завершения всех этапов внутреннего согласования и оформления комплект договорных документов передается в ОС УМТО, где уполномоченное лицо от имени Учреждения подписывает 2 экземпляра Договора (блок 5) и направляет их Покупателю на согласование (блок 6). В случае несогласия Покупатель выдвигает замечания и просит пересоставить договор (редактирование документа на данном этапе невозможно); в случае одобрения — Покупатель подписывает Договор (включая возможные приложения) и возвращает один экземпляр Учреждению. Далее Покупатель производит оплату счетов, фигурирующих в договоре (блок 7). Отдел казначейства подтверждает полноценность и своевременность поступившей части оплаты (блок 8).

Спрос на НТП наблюдается как со стороны коммерческих организаций, так и государственных и бюджетных; однако если первые, согласно действующему законодательству, должны вносить 100% предоплаты за запрашиваемую НТП, то вторые могут оплатить 30% до и 70% после получения товара.

В этой связи наблюдаются некоторые различия в процедуре контроля Отдела сбыта над финальной

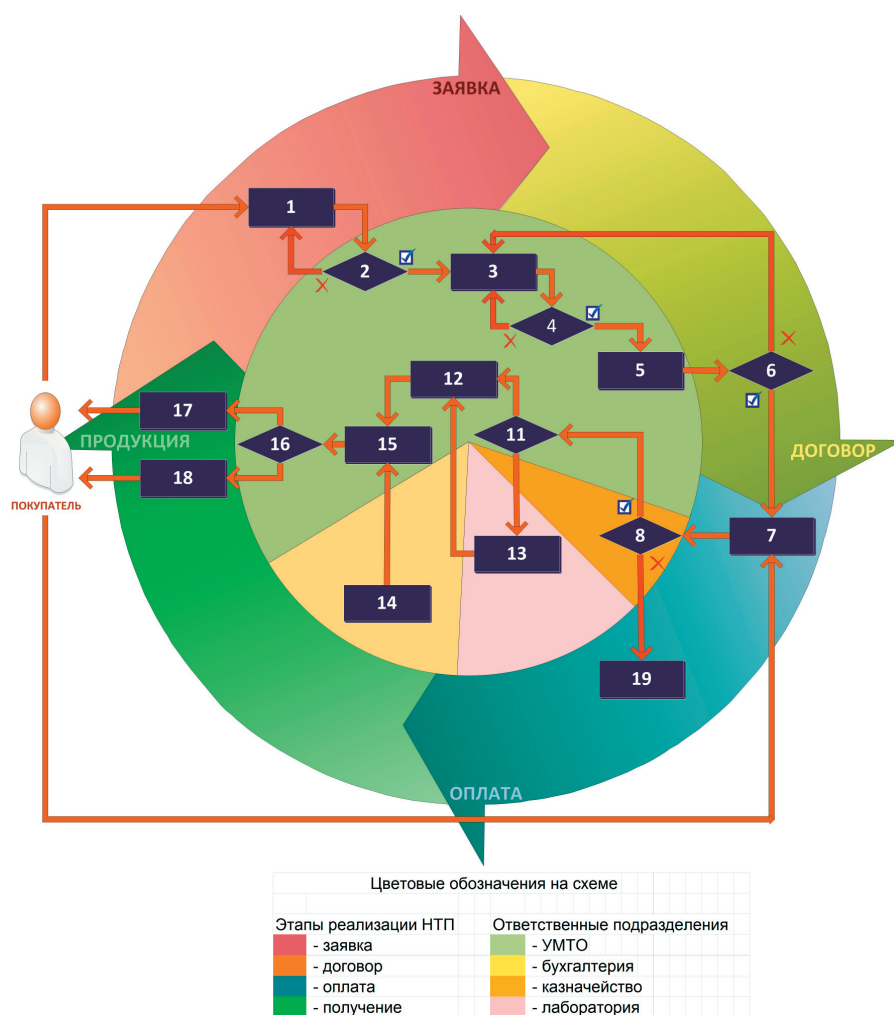


Рис. 2. Проект алгоритма приема и исполнения заявки на поставку НТП юридическому лицу (пояснения в тексте)

частью бизнес-процесса поставки НТП. Так, если была 30-процентная предоплата, то после отгрузки готовой продукции представителям заказчика либо сотрудникам почтовой службы продолжается «мониторинг» оплаты оставшихся 70% заявленной в договоре стоимости НТП. При этом данная доплата должна быть произведена в течение 7 банковских дней после отгрузки НТП. Отдел сбыта будет иметь возможность автоматизированной статистической выборки в соответствующей базе данных тех покупателей, от которых в течение месяца (максимум) после отгрузки не поступила доплата 70%. В случае нарушения порядка оплаты (блок 19) Учреждение приостанавливает исполнительные действия по текущему договору и/или добивается возмещения нанесенного ущерба.

Получив от Отдела казначейства одобрение на дальнейшие действия по выполнению Договора на поставку, ОС УМТО анализирует договор и делает необходимые распоряжения о подготовке НТП и документов на отгрузку (блок 11). Возможен как вариант одномоментного получения материалов (например, литературы) со склада готовой продук-

ции (блок 12), так и длительное накопление необходимого количества продукта лабораторией (блок 13).

Получив подтверждение о полной готовности партии НТП, Бухгалтерия (блок 14) передает в ОС УМТО оригиналы-документы на отгрузку: акт сдачи-приемки; товарную накладную; счет-фактуру.

ОС УМТО забирает из хранилища определенную Договором партию НТП и снабжает ее сопроводительной документацией, формируя комплект поставки (блок 15). Следующим шагом является отгрузка партии НТП и передача сопроводительной документации (блок 16). Доставка допускается либо почтой/экспресс-службой доставки (блок 17), либо через самовывоз (блок 18) Заказчиком или его доверенными Представителями (то есть передача продукции уполномоченному представителю Заказчика в месте нахождения продукции). Самовывоз (в соответствии с Договором на поставку НТП) осуществляется или наемной транспортной компанией, или лицом, действующим по доверенности. При этом ОСО

мутности поставляется исключительно на условиях самовывоза.

При получении отгружаемых штаммов доверенными Представителями получатель должен представить доверенность на лицо от Заказчика.

Наконец, в рамках стратегии повышения маркетинговой привлекательности продукта для клиентов, для Покупателя будет предусмотрена возможность видеть состояние заявки — в режиме *online*. С другой стороны, сотрудники Отдела сбыта смогут просматривать истории предыдущих заявок конкретного покупателя для косвенной оценки перспектив прибыльности работы с ним. Перспективна разработка алгоритма предоставления заказчикам генотипического описания реализуемых штаммов, что, несомненно, в условиях бурного развития постгеномной эры рано или поздно будет активно востребовано. Можно опираться на передовой зарубежный научный опыт, например, на полнофункциональные и современные центры реализации НТП для научных и специализированно-промышленных целей — *Salmonella Genetic Stock Centre* (Калгари, Канада) [3] и *E. coli Genetic Stock Center* (Нью-Хейвен, Коннектикут, Новая Англия) [4].

АВТОМАТИЗАЦИЯ БИЗНЕС-ПРОЦЕССОВ

Следуя избранному плану статьи, уделим внимание методам повышения автоматизации до требуемых уровней. Универсальным методом, одновременного потенцирующим полную совокупность бизнес-процессов, становится ввод в строй автоматизированной информационной системы (АИС) «Документооборот поставок НТП». Предлагаемая структура охватывает такие аспекты деятельности как:

- унификация ввода тематических документов и данных;
- переход к работе с электронными копиями материалов;
- отслеживание состояния факта и состояния заявки и оплаты;
- упрощенное согласование комплектности поставки между заказчиком и лабораториями-исполнителями;
- автоформирование рабочей документации на основе единого информационного поля и системы шаблонов;
- предоставление информации заказчикам о ходе выполнения договора в *online* режиме (через *web*-портал, *E-mail* и т.п.);
- просмотр истории заявок от конкретного покупателя с целью определения его благонадежности и круга интересов.

Более того, автоматизация процесса обработки запросов к коллекциям штаммов, хранящимся в Учреждении, в будущем даст возможность совершенной точности и релевантности исполнения запросов, особенно нетривиальных, например, на основе представления генотипических каталогов, дифференцирующих коллекционные штаммы по результатам генотипирования на основе мультилокусного секвенирования генома микроорганизмов (MLST) [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учреждение установило для себя важной стратегической целью возведение новой высокоавтоматизированной интерактивной бизнес-схемы реализации заинтересованным лицам НТП. В итоге будут

получены маркетинговые, административные и технические выгоды.

Новая схема деятельности повысит маркетинговую привлекательность позиционирования данного предложения [5]; заказчики, в том числе потенциальные, обретут возможность видеть весь спектр НТП, предлагаемой Учреждением к реализации в рамках приносящей доход деятельности В перспективе, особенно долгосрочной, с учетом низкой ожидаемой волатильности цен на поставляемую НТП и с параллельным сегментированием рынка покупателей на основе анализа исполняемых заявок будут резко повышены эффективность маркетингового воздействия на рынок и приносимая данным проектом среднегодовая прибыль.

Несомненно, произойдет повышение контролируемости, скорости, точности и надежности существующих процессов за счет сокращения затрат рабочего времени на преодоление заявкой каждого из этапов, роста оперативности действий и значительного повышения трудоотдачи сотрудников. Важно упомянуть улучшение взаимодействия заказчика с поставщиком НТП, например, подъем качества и полноты предоставляемой информации и демонстрации сроков исполнения заявок.

Внедрение АИС «Документооборот поставок НТП» – шаг к полному переходу Учреждения на электронный документооборот, обеспечивающий единение между всеми подразделениями учреждения.

Очевидно, что представленный план модернизации алгоритма реализации НТП и автоматизации составляющих его процессов не требует вовлечения сторонних ресурсов, и все необходимые действия могут быть выполнены силами Управления материально-технического обеспечения и Управления информатизации.

Исполнение разработанных этапов модернизации позволит адекватно реагировать на вызовы информационной эпохи, что соответствует высокому статусу ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России как передового учреждения страны в области контроля и экспертизы качества, эффективности и безопасности фармацевтических и медицинских иммунобиологических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Межгосударственный стандарт ГОСТ 8.315-97 «Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения» // Введен в действие постановлением Госстандарта РФ от 10.11.1997 г., № 365, дата введения 01.07.1998 г.
2. <http://www.ucalgary.ca/~kesander/>
3. <http://cgsc.biology.yale.edu/>
4. Кунда М.С. Генотипирование штаммов бактерий рода *Bifidobacterium* и рода *Legionella* на основе секвенирования нескольких фрагментов генома // Дисс. ... канд. биол. наук. М. 127 стр. (2009);
5. Maloy S.R., Hughes K.T. Strain collections and genetic nomenclature // *Methods Enzymol.*, vol. 421, pp. 3–8, (2007).

СОПОСТАВИМОСТЬ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ (СУБСТАНЦИИ И ГОТОВОГО ПРЕПАРАТА), ПОЛУЧЕННЫХ ДО И ПОСЛЕ ВНЕСЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА

Ж.И. Авдеева, Р.А. Волкова, Н.А. Алпатова, А.А. Солдатов,
И.В. Борисевич, Н.В. Медуницын, В.А. Меркулов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Avdeeva@expmed.ru

Резюме: В статье приведены общие принципы разработки плана научно обоснованных исследований, необходимых для установления сопоставимости биотехнологических продуктов, полученных до и после внесения изменений в процесс производства активной субстанции или готовой лекарственной формы препарата. Принципы, изложенные в статье, относятся к высокоочищенным белкам и полипептидам, их производным, полученным с помощью рекомбинантных и нереконбинантных систем экспрессии, а также к продуктам, компонентами которых они являются. Соблюдение регламентированных условий производства и использование адекватных аналитических методик при выполнении контрольных исследований гарантирует стабильность производства качественного продукта. В определенных случаях возникает необходимость внесения изменений в процесс производства с целью совершенствования производственного процесса, увеличения объемов производства, улучшения стабильности продукта и др. Внесение изменений в процесс производства может происходить на этапах разработки препарата или после его регистрации, что и определяет объем планируемых исследований. Разработчику необходимо подтвердить, что продукты, изготовленные до и после изменения процесса производства сопоставимы, т.е. свойства нового продукта по основным показателям качества, эффективности и безопасности не отличаются от исходного продукта.

Ключевые слова: иммунобиологические лекарственные препараты, биотехнология, высокоочищенные белки, субстанция, сопоставимость, исследования сопоставимости, оценка качества, доклинические испытания, эффективность, безопасность.

COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS (SUBSTANCES AND FINISHED PREPARATIONS) PREPARED BEFORE AND AFTER INTRODUCING CHANGES TO MANUFACTURING PROCESS

J.I. Avdeeva, R.A. Volkova, N.A. Alpatova, A.A. Soldatov, I.V. Borisovich, N.V. Medunitsyn, V.A. Merkulov

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

Abstract: This article provides general principles for the development of scientifically based research plan, needed to confirm the comparability of biotechnological prepared before and after introducing changes to active substance or finished dosage form manufacturing process. The principles set in the article relate to high purified proteins and polypeptides and their derivatives prepared by recombinant and non-recombinant expression systems, as well as to the products which they are a part of. Compliance with the regulations concerning manufacture and use of adequate analytical methods for performing control studies guarantees the stability of the quality product. In certain cases there is a need for changes in manufacturing process in order to improve it, increase manufacturing, improve product stability, etc. Introducing changes to manufacturing process can take place at the stages of development or after obtaining marketing authorization, which determines the amount of studies planned. The manufacturer must confirm that the products manufactured before and after the changes in manufacturing process are comparable, i.e. the properties of the new product in terms of main quality indicators, efficacy and safety do not differ from the original product.

Key words: medical immunobiological preparations, biotechnology, high purified proteins, the substance, comparability, comparability studies, quality assessment, pre-clinical trials, efficacy, safety.

В настоящее время в клинической практике широко используются иммунобиологические лекарственные средства, активным веществом в которых являются рекомбинантные белки или их производные, полученные с использованием генно-инженерной технологии. Источником получения являются клетки-продуценты, в геном которых встроен ген, кодирующий целевой белок.

Производство генно-инженерных препаратов — это сложный технологический процесс, характеризующийся значительной вариабельностью используемых материалов, потенциальной возможностью возникновения модификаций, изменения молекулярной структуры белка, появления изоформ, дополнительных примесей, связанных с продуктом или производством, как на этапах очистки в процессе

производства, так и процессе хранения препарата. Особую значимость для данной группы препаратов имеют вопросы, связанные со стабильностью экспрессирующей конструкции, генетических и фенотипических характеристик системы хозяин/вектор, системы банков клеток, оценкой полноты инактивации или удаления возможной контаминации в процессе производства активной субстанции. Все вышесказанное диктует особые требования к обеспечению качества этих препаратов в процессе производства. Тщательный контроль на всех этапах технологического процесса за используемым сырьем и материалами, соблюдение регламентированных условий производства и использование адекватных современных чувствительных аналитических методик при выполнении контрольных исследований может гарантиро-

вать стабильность производства качественного продукта [1, 2, 4, 10].

Однако в определенных случаях возникает необходимость внесения изменений в процесс производства. Целью внесения изменений в технологический процесс могут быть следующие обстоятельства:

- совершенствование производственного процесса для получения продукта более высокого качества;
- увеличение объемов производства;
- улучшение стабильности продукта;
- приведение в соответствие свойств продукта измененным требованиям к показателям качества со стороны регулирующего органа.

Внесение изменений в процесс производства может происходить как на этапах разработки препарата, так и после его регистрации.

Если технологический процесс изменен, необходимо подтвердить, что продукты, изготовленные до и после изменения процесса производства, сопоставимы, то есть свойства готового продукта по основным показателям качества, эффективности и безопасности не отличаются от исходного продукта [5, 9].

Сопоставимость – это сходство продуктов, полученных до и после внесения изменений в процесс производства, позволяющее сделать заключение об отсутствии неблагоприятного воздействия вносимых изменений на качество, безопасность и эффективность готового продукта. Заключение о сопоставимости должно основываться на результатах исследования сопоставимости.

Исследование сопоставимости, включающее планирование работы, проведение исследования и анализ полученных результатов, направленно на изучение характеристики или показателей качества продукта и, при необходимости, выполнение дополнительных доклинических или клинических испытаний препарата [3, 5, 9].

Разработчик/производитель препарата должен составить программу исследования по сопоставимости продукта, полученного после внесения изменений в процесс производства (субстанции или готового препарата), с исходным продуктом для оценки свойств биотехнологических продуктов и получения информации об их сопоставимости.

Объем исследований сопоставимости зависит прежде всего от этапа, на котором внесены изменения.

Если изменения вводятся до этапа доклинических исследований разрабатываемого препарата, вопрос оценки сопоставимости, как правило, не стоит, поскольку производитель последовательно проводит доклинические и клинические исследования, используя продукт, полученный после изменения, как часть процесса разработки.

На ранних стадиях доклинических и клинических исследований проверка сопоставимости продуктов, как правило, не так объемна, как в случае ранее заре-

гистрированного препарата. В зависимости от полученных результатов при характеристике продукта в некоторых случаях могут потребоваться дополнительные доклинические или клинические исследования.

Если изменения процесса вводятся на поздних этапах разработки и не планируется проведение дополнительных клинических исследований для перерегистрации продукта, исследование должно быть таким же всесторонним и полным, как для регистрации препарата.

В целом следует принимать во внимание критичность этапа производственного процесса и предлагаемого изменения, потенциальное влияние его на другие этапы процесса, а также характер и степень изменения.

Целью исследований сопоставимости является выявление любого неблагоприятного воздействия изменений, внесенных в технологический процесс, на свойства готового лекарственного препарата. Для определения влияния изменений производственного процесса на качество продукта должны быть изучены не только очевидные, но и потенциальные последствия этих изменений.

Для подтверждения сопоставимости необходимо показать, что специфические промежуточные продукты сопоставимы или что измененный процесс может обеспечивать соответствующий уровень удаления связанных с процессом или продуктом примесей, включая те, которые появились в результате изменения процесса.

Следует доказать, что методы контроля, используемые на этапах производственного процесса, включая новые, гарантируют способность обеспечить необходимый контроль продукта. Измененные этапы процесса производства должны быть валидированы. Контрольные точки производства должны гарантировать, что процесс после внесения изменений контролируем и поддерживает выпуск продукта надлежащего качества.

При проведении исследований сопоставимости и оценке характеристики продукта определяют молекулярную структуру, подлинность, чистоту, иммунохимические свойства, специфическую биологическую активность, подтверждают отсутствие контаминирующих агентов и оценивают стабильность продукта. Как правило, характеристика продукта охватывает оценку более широкого диапазона показателей качества по сравнению с диапазоном показателей, включенных в спецификацию готового продукта, и требует более широкого и сложного набора используемых аналитических методов [7, 9].

Определение сопоставимости основывается на результатах сравнительных физико-химических, иммунохимических и биологических исследований продуктов, полученных до и после внесения изменений в процесс производства. Необходимость дополнительных доклинических и клинических испытаний определяется в зависимости от результатов вышеперечис-

ленных исследований. Если различия в показателях, характеризующих свойства продуктов до и после внесения изменений, выявлены, но взаимосвязь между специфическими показателями качества, безопасностью и эффективностью не установлена, в исследования сопоставимости должны быть включены доклинические и/или клинические испытания.

Следует учитывать, что сопоставимость не всегда свидетельствует о полной идентичности характеристики и показателей качества продуктов до и после внесения изменений, продукты могут иметь незначительные различия, но быть высоко схожими. При этом должны быть установлены критерии приемлемости для определения высокого сходства продуктов.

Набор методик при исследовании сопоставимости должен быть тщательно подобран и оптимизирован по отношению к продукту, чтобы обеспечить максимальную возможность для выявления потенциальных различий показателей качества, которые могут возникнуть в результате изменений, вносимых в процесс производства.

Характеристика биотехнологических продуктов должна включать определение физико-химических свойств, биологической активности, оценку иммунохимических параметров (если необходимо), чистоты (примесей), контаминантов путем использования соответствующих методов.

Если изменения процесса приводят к изменению характеристики продукта по сравнению с продуктом, использовавшимся при доклинических и клинических исследованиях, должна быть оценена значимость этих изменений, чтобы решить вопрос, необходимо полное или частичное (но адекватное) повторение исследований по характеристике продукта, проведенных при регистрации, или могут потребоваться дополнительные исследования.

Производитель должен четко представлять, что если внесение изменений в производственный процесс может повлиять на характеристику препарата, в таком случае потребуются полное или частичное (но адекватное) повторение исследований по характеристике препарата, которые были проведены при его регистрации. При этом должна быть оценена значимость этих изменений в отношении профиля безопасности и эффективности применения препарата. Потенциальное наличие или отсутствие взаимосвязи между определенными показателями качества и профилем безопасности и эффективности препарата, устанавливается на основании общего доклинического изучения и клинического опыта применения.

Дополнительные доклинические и/или клинические исследования необходимы, если сведения о свойствах продуктов на этапе оценки качества недостаточны для установления их сопоставимости. Объем, характер и оцениваемые показатели доклинических и клинических исследований определяются в каждом конкретном случае.

Следует обратить внимание на необходимость оценки стабильности препарата, поскольку при изменении производственного процесса даже небольшая модификация процедур производства, в том числе на ранних этапах процесса производства субстанции, может вызвать изменения стабильности готового препарата, полученного после внесенных изменений. Любые изменения, которые могут привести к изменению структуры белка, показателей чистоты, а также профиля примесей, должны быть оценены в отношении их влияния на стабильность, поскольку белки часто чувствительны к таким изменениям, как состав буфера, условия обработки и хранения, использование органических растворителей и т.д. [6, 8].

Кроме того, исследования стабильности могут выявить вещества, которые при установлении характеристики продукта не выявлялись. Например, наличие следовых количеств протеазы может быть определено только по продуктам деградации, которые появляются через продолжительный период времени. В некоторых случаях двухвалентные ионы, диссоциировавшие из новых пробок контейнера, могут изменить стабильность продукта за счет активации следовых количеств протеазы, которая не определялась до замены пробок. Таким образом, исследования стабильности продукта, на который потенциально могли повлиять изменения производственного процесса, должны проводиться в реальном времени.

Ускоренные и стрессовые исследования стабильности также являются полезным инструментом для определения возможной деградации и обеспечивают возможность прямого сравнения продуктов, полученных до и после изменения. Выявленные различия могут потребовать введения дополнительных методов контроля в процессе производства и при хранении продукта. Кроме того, могут потребоваться дополнительные исследования для подтверждения адекватности выбранных условий хранения и методов контроля. Результаты ускоренных исследований стабильности должны быть подтверждены результатами исследования стабильности в реальном времени. Следовательно, для подтверждения отсутствия влияния изменений в процессе производства на безопасность и эффективность продукта должны быть проведены исследования, требующие затраты определенного времени.

В дополнение к вышеуказанным сведениям при разработке плана исследований сопоставимости необходимы данные по доклиническому изучению препарата, а также следует учитывать клинические аспекты, такие как показания к применению, способ клинического применения (однократное или многократное), режим дозирования, пути введения, возможность развития иммунного ответа на лекарственный препарат. Следует учитывать, что для препарата, имеющего разные медицинские показания для применения, взаимосвязь структуры белка и специфиче-

ской активности, механизм действия, безопасность, токсичность могут отличаться при каждом из показаний. Объем клинических исследований должен быть определен индивидуально для каждого конкретного препарата с учетом показаний к его применению.

Таким образом, выполнение достаточного объема исследований по сопоставимости с учетом представленных принципов и адекватная оценка их результатов позволяют экстраполировать имеющиеся сведения по качеству, эффективности и безопасности продукта, произведенного в соответствии с

определенным технологическим процессом, на продукт, произведенный после внесения изменений в процесс производства. Выполнение исследований по оценке сопоставимости продуктов в соответствии с вышеизложенными принципами будет способствовать согласованности в оценке разработчиком и регуляторным органом показателей качества, безопасности и эффективности биотехнологических продуктов (субстанции и готового препарата), полученных до и после внесения изменений в технологический процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Технический доклад ВОЗ, серия №822 (Приложение 1. «GMP для биологических продуктов»). 1992.
2. Методические рекомендации 3.3.2.2359-08 «Организация производства и контроль качества моноклональных антител». 2008. 36 с.
3. МР «Доклинические испытания эффективности и безопасности новых иммунобиологических лекарственных препаратов». 2010. 39 с.
4. МР «Доклинические испытания эффективности и безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов, полученных с использованием методов генной инженерии». 2011. 51 с.
5. МР «Сопоставимость биотехнологических продуктов, полученных до и после внесения изменений в процесс производства. Общие принципы планирования исследований». 2011. 28 с.
6. ICH Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. International Conference on Harmonisation. 2003.
7. ICH Q2A, Q2B Validation of Analytical Procedures. International Conference on Harmonisation. 1994, 1996.
8. ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. International Conference on Harmonisation. 1995.
9. ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process. International Conference on Harmonisation. 2003.
10. Production and Quality Control of Medicinal Products Derived by Recombinant DNA Technology. European Commission. Enterprise Directorate-General – Pharmaceuticals. 1994.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОПРОСУ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, Е.И. Саканян, Л.В. Корсун, О.А. Мочикина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Korsun@expmed.ru

Резюме: В настоящее время под руководством ВОЗ продолжается процесс гармонизации стандартов качества на лекарственные средства, в соответствии с которыми осуществляются регистрация и последующий контроль качества субстанций и препаратов во всех странах мирового сообщества. В связи с этим достаточно актуальны исследования, проводимые в этом направлении в нашей стране. В данной статье представлены результаты сравнительного анализа требований отечественной и зарубежных фармакопей, предъявляемых к стандартам качества на лекарственное растительное сырье.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, показатель качества, стандартизация, общая фармакопейная статья/монография, гармонизация.

CURRENT APPROACHES TO STANDARTIZATION OF HERBAL SUBSTANCES

A. N. Mironov, I.V. Sakaeva, E.I. Sakanyan, L.V. Korsun, O.A. Mochkina

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

Abstract: At present the WHO leads the process of harmonization of drug quality standards that guide the authorization and post-marketing quality control of substances and products all over the world. This accounts for the topicality of relevant studies conducted in this country. The article compares requirements to quality standards for herbal substance that are contained in national and foreign pharmacopoeias and presents the results of this comparative analysis.

Key words: herbal substance, quality parameter, standardization, general pharmacopoeial monograph/monograph, harmonization,

Для российского фармацевтического рынка, как и для мирового рынка в целом, характерна тенденция к росту потребления лекарственных препаратов (ЛП) и БАД растительного происхождения, используемых в целях профилактики и лечения заболеваний различной этиологии. Это вызвано целым рядом причин: доступная по сравнению с синтетическими ЛП цена, безрецептурный отпуск большинства ЛП растительного происхождения, традиционное мнение широких слоев населения о низкой токсичности лекарственных растений, ЛП и БАД растительного происхождения и др. При этом объем этих лекарственных средств (ЛС) и их доля в общем объеме отечественного фармацевтического рынка составляет 11–12 млн долларов США (0,5–1,5%). В странах Евросоюза аналогичная продукция занимает до 10% от общего объема лекарственного рынка [1]. В Японии и странах Юго-Восточной Азии этот показатель достигает 40%. Стандарты качества на лекарственное растительное сырье (ЛРС) и лекарственные средства растительного происхождения включены практически во все действующие фармакопеи, включая Международную.

В Российской Федерации стандартизация ЛРС регламентируется требованиями отраслевого стандарта «Стандарты качества лекарственных средств» (ОСТ 91500.05.001-00), утвержденного Приказом Министерства здравоохранения Российской Федера-

ции от 01.11.2001 г. №388 и Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания (ГФ РФ) [4]. В соответствии с ОСТ 91500.05.001-00 контроль качества ЛРС проводят по следующим показателям: испытание на подлинность для цельного и измельченного сырья (внешние признаки; микроскопия, качественные и / или гистохимические реакции; хроматографические пробы); числовые показатели (содержание фармакологически активных веществ или биологическая активность, экстрактивные вещества, влажность, зола общая, зола нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной, допустимые примеси, частицы сырья, изменившие окраску, другие части растения, не подлежащие заготовке, органическая примесь, минеральная примесь); измельченность (ситовой анализ); микробиологическая чистота; радиационный контроль. Кроме вышеперечисленных показателей ОСТ 91500.05.001-00 регламентирует разделы «упаковка», «маркировка», «хранение», «срок годности».

С целью изучения современных подходов к стандартизации ЛРС проведен сравнительный анализ требований отечественной и зарубежных фармакопей к показателям качества ЛРС и методам их оценки. Для этого использованы монографии таких фармакопей как Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ), Государственная фармакопея СССР XI издания (ГФ XI), Государственная фармакопея

Российской Федерации XII издания (*ГФ РФ*) Государственная фармакопея Украины (*ГФУ*), Аюрведическая фармакопея Индии (The Ayurvedic Pharmacopoeia of India, *API*), Британская фармакопея (The British Pharmacopoeia, *BP*), Европейская фармакопея (The European Pharmacopoeia, *EurPh*), Японская фармакопея (The Japanese Pharmacopoeia, *JP*), Фармакопея Народной Республики Китай (Pharmacopoeia of the People's Republic of China, *PC*), Фармакопея США (The United States Pharmacopoeia, *USP*).

Определение подлинности является одним из основополагающих этапов стандартизации ЛРС. Испытание на подлинность должно оптимально определять отличие от родственных видов и / или потенциальных примесей. Методы определения подлинности должны быть специфическими для ЛРС и, как правило, объединять три или более из нижеперечисленных методов: макроскопические характеристики, микроскопические характеристики, гистохимические реакции, хроматографические методы и др.

Монографии всех рассматриваемых фармакопей регламентируют проведение идентификации ЛРС на основании изучения основных макро- и микродиагностических признаков (таблица 1). В России и Республике Беларусь для этого используют в том числе метод «Люминесцентной микроскопии» [2, 6]. В некоторые фармакопеи включена монография «Устьица и устьичный индекс», требования которой также относятся к определению подлинности ЛРС [5, 6, 7, 8, 9, 11]. Вместе с тем есть монографии, определяющие процедуру идентификации ЛРС, которые содержатся только в одной из рассматриваемых фармакопей. Например, такие монографии как «Определение соотношения палисада», «Определение числа островков прожилок» включены лишь в Аюрведическую фармакопею Индии (*API*).

Кроме того, частные монографии отдельных фармакопей регламентируют определение подлинности по определенным группам действующих веществ с использованием качественных реакций, хроматографических методик (например, ВЭЖХ, ТСХ, ГЭЖХ) или сочетание различных методов в одном испытании.

Числовые показатели. Фармакологические свойства лекарственных растительных препаратов обусловлены наличием в составе ЛРС, из которого они произведены, биологически активных веществ (БАВ). Содержание БАВ в ЛРС может существенно варьировать, поэтому одной из важнейших задач стандартизации являются разработка и внедрение современных методов их количественного определения. БАВ имеют разнообразный состав и относятся к различным классам химических соединений – алкалоиды, флавоноиды, производные кумаринов, антраценпроизводные, витамины, полисахариды, ксантоны, эфирные масла, дубильные вещества и другие. Безусловно, только одна или две–три группы действующих веществ из всего комплекса БАВ обуславливают основные виды фармакологической активности, присущие конкретному лекарственному растению. Определение содержания различных групп БАВ нормируется как частными, так и общими монографиями/статьями. Проведенный анализ показал, что во всех фармакопеях содержатся общие монографии, регламентирующие методики определения этого показателя по определенным группам БАВ, например, «Определение содержания эфирного масла в ЛРС», «Определение содержания экстрактивных веществ в ЛРС», «Определение содержания дубильных веществ в ЛРС» (таблица 2).

Определение количественного содержания ядовитых и сильнодействующих групп БАВ нормируют лишь *ГФ РФ* и *API*. Это ОФС «Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды» [4, стр. 141] и монография «Специальные процедуры, используемые при анализе алкалоидов» [11, прил. 2.2, стр. 217]. Определение показателя «Горечи» регламентирует общая монография <20815> Европейской фармакопеи (*EurPh*) [8] и Британской фармакопеи (*BP*) [9], которые в целом идентичны, аналогичные общие фармакопейные статьи Государственных фармакопей Республики Беларусь (*ГФ РБ*) [6] и Украины (*ГФУ*) [5] гармонизированы с *EurPh*. Регламентирует определение указанного по-

Таблица 1

**ПЕРЕЧЕНЬ ОБЩИХ СТАТЕЙ/МОНОГРАФИЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ
И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЙ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
ПОДЛИННОСТИ ЛРС НА ОСНОВАНИИ МАКРО- И МИКРОДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ**

№ п/п	Наименование ОФС	ГФ XI	ГФУ	ГФ РБ	USP	EurPh	BP	JP	API	CP
1.	Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в ЛРС	+	–	–	–	–	–	–	–	–
2.	Техника микроскопического и микрхимического исследования ЛРС	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.	Люминесцентная микроскопия	+	–	+	–	–	–	–	–	–
4.	Определение соотношения палисада	–	–	–	–	–	–	–	+	–
5.	Определение числа островков прожилок	–	–	–	–	–	–	–	+	–
6.	Устьица и устьичный индекс	–	+	+	+	+	+	–	+	–

Таблица 2

**ПЕРЕЧЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА,
НОРМИРУЕМЫХ ОБЩИМИ СТАТЬЯМИ/МОНОГРАФИЯМИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ
И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЙ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ЛРС**

№ п/п	Наименование ОФС	ГФ XI, ГФ РФ	ГФУ	ГФ РБ	USP	EurPh	BP	JP	IP, API	CP
1.	Определение содержания эфирного масла в ЛРС	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.	Определение содержания экстрактивных веществ в ЛРС	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.	Определение содержания дубильных веществ в ЛРС	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4.	Определение сердечных гликозидов	+	—	—	—	—	—	—	+	—
5.	Определение содержания крахмала	—	—	—	+	—	—	—	—	—
6.	Показатель горечи	—	+	+	—	+	+	—	—	+

Таблица 3

**ПЕРЕЧЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА, РЕГЛАМЕНТИРУЕМЫХ ОБЩИМИ СТАТЬЯМИ/МОНОГРАФИЯМИ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЙ ДЛЯ ЛРС. ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ**

№ п/п	Наименование показателя	ГФ XI, ГФ РФ	ГФУ	ГФ РБ	USP	EurPh	BP	JP	IP, API	CP
1.	Допустимые примеси/ Посторонние примеси	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.	Потеря в массе при высушивании/ Вода/ Влажность	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.	Зола общая	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4.	Зола, нерастворимая в HCl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5.	Зола, растворимая в воде	—	—	—	+	—	—	—	+	—
6.	Общая клетчатка	—	—	—	+	—	—	—	—	—
7.	Коэффициент набухания ЛРС	—	+	+	—	+	+	—	—	+

казателя в ЛРС также и общая монография Китайской фармакопеи (CP) [13].

Некоторые методы определения БАВ в ЛРС нормируются общей монографией только одной из рассматриваемых фармакопей. Так испытания на *содержание крахмала* в ЛРС регламентирует лишь общая монография Фармакопеи США (USP) [7].

При стандартизации ЛРС не менее важно определение и других числовых показателей (таблица 3).

Все рассматриваемые фармакопеи содержат требования к проведению испытания ЛРС на *допустимые примеси*. При этом в некоторых фармакопеях (например, EurPh, BP, ГФУ, JP) установлены одинаковые пределы содержания допустимых примесей в ЛРС — не более 2% [8, 9, 10]. В некоторых случаях при подозрениях о фальсификации или подмене ЛРС может быть проведено соответствующее специфическое испытание.

Как отечественная, так и зарубежные фармакопеи регламентируют определение в ЛРС содержания «Общей золы» и «Золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной». Помимо указанных показателей USP и CP регламентируют определение

такого показателя, как «Зола, растворимая в воде», методика определения которого изложена в соответствующих монографиях [7, 13].

В ряде фармакопей такие показатели, как «Потеря в массе при высушивании» или «Вода», если нет иных указаний в частной статье или других требований, обоснованных и согласованных с регуляторным органом, определяют путем оценки потери в массе при высушивании. Для ЛРС с высоким содержанием эфирного масла вместо определения *потери в массе при высушивании* проводят определение *воды* [5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13]. В РФ осуществляют испытания в соответствии с ОФС «Определение влажности в лекарственном растительном сырье» [3].

Некоторые числовые показатели качества ЛРС регламентируются монографиями лишь одной из рассматриваемых фармакопей. Так, только USP содержит общую монографию «Общая клетчатка», в которой описана методика ее определения в ЛРС [7].

При необходимости ЛРС может выдерживать и другие испытания, например, определение *коэффициента набухания* ЛРС, регламентируемого общей монографией EurPh и гармонизированными с нею

Таблица 4

**ПЕРЕЧЕНЬ ОБЩИХ СТАТЕЙ/МОНОГРАФИЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ЗАРУБЕЖНЫХ
ФАРМАКОПЕЙ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСТОТЫ В ЛРС**

№ п/п	Наименование общей статьи/монографии	ГФ XI, ГФ РФ	ГФУ	ГФ РБ	USP	EurPh	BP	JP	IP, API	CP
1.	Определение содержания тяжелых металлов	—	+	+	—	+	+	+	+	+
2.	Определение содержания пестицидов в ЛРС	—	+	+	+	+	+	—	—	+
3.	Определение содержания радионуклидов в ЛРС	+	+	+	—	+	+	—	+	—
4.	Определение афлотоксина В ₁ в ЛРС	—	+	+	+	+	+	—	—	+
5.	Определение охратоксина А в ЛРС	—	+	—	—	+	+	—	—	—
6.	Испытание ЛРС на аристолохиевые кислоты	—	—	—	—	+	+	+	—	—
7.	Микробиологическая чистота	+	+	+	+	+	+	+	+	—
8.	Определение степени зараженности ЛРС амбарными вредителями	+	—	—	—	—	—	—	—	—
9.	Определение чистоты в ЛРС с помощью гене- тической информации	—	—	—	—	—	—	+	—	—

монографиями *BP*, *ГФУ*, *ГФ РБ* [8, 9, 5, 6], а также общей монографией *CP* [13].

Токсичность ЛРС и препаратов на их основе может быть связана с рядом факторов. Например, она может быть вызвана контаминацией патогенными микроорганизмами, загрязнением окружающей среды и, как следствие, повышенным содержанием радионуклидов, тяжелых металлов, пестицидов. Как известно, тяжелые металлы и пестициды обладают широким спектром токсических эффектов, в т.ч. канцерогенным, мутагенным, тератогенным и др. Поэтому определение их наличия в ЛРС и лекарственных средствах растительного происхождения является важным показателем безопасности.

Согласно требованиям зарубежных фармакопей, таких как *EurPh*, *BP*, *ГФУ*, *ГФРБ*, *USP* и *CP*, качество ЛРС должно соответствовать требованиям по содержанию остаточных количеств пестицидов (таблица 4). Эти требования применяются с учетом происхождения растения, препарата, в производстве которого оно будет использоваться, и имеющихся данных о полной обработке определенной партии сырья [8, 9, 5, 6, 7, 13]. Предельно допустимые концентрации для более чем 70 наименований пестицидов установлены *EurPh*, для более чем 30 — *USP* и *BP*, а также другими зарубежными фармакопеями [14].

Проведенный анализ материалов действующих фармакопей показал, что в соответствующих монографиях регламентируется содержание тяжелых металлов в ЛРС [5–13]. Для свинца, кадмия, ртути и некоторых других тяжелых металлов частными монографиями *EurPh*, *USP*, *JP* и фармакопеями ряда других стран установлены их предельно допустимые концентрации [15]. *ГФ РФ* в настоящее время не регламентирует испытание ЛРС на пестициды и тяжелые металлы.

Рекомендации по требованиям к микробиологической чистоте ЛРС содержат все анализируемые фарма-

копей, кроме *CP*. В нашей стране испытание проводится в соответствии с требованиями ОФС ГФ РФ XII издания, часть 1 «Микробиологическая чистота» (таблица 4).

Большинство зарубежных фармакопей регламентируют предельное содержание токсических веществ (микотоксинов) — афлатоксинов и охратоксина А (таблица 4). *Микотоксины* — плесневые грибы, произрастающие на зернах, семенах и плодах растений с высоким содержанием масла (таблица 5) [16].

Хотелось бы отметить, что *USP*, в отличие от *EurPh* и других фармакопей, содержит методику определения содержания 4 видов афлатоксинов.

Кроме того, *EurPh*, *BP* и *JP* содержат общие монографии, регламентирующие испытание ЛРС на аристолохиевые кислоты. *Аристолохиевая кислота* ($C_{17}H_{11}NO_7$ — 8-Methoxy-3,4-methylenedioxy-10-nitrophenanthrene-1-carboxylic acid) — содержится в листьях травы Кирказон (*Aristolochia clematidis*/Aristolochiaceae) (рис. 1), которая насчитывает около 350 видов в тропическом, реже в умеренном поясах (лишь несколько видов). На территории РФ произрастает 5 видов (в европейской части, на Северном Кавказе и Дальнем Востоке). В начале 1990-х годов в результате применения группой бельгийских женщин препаратов для похудения на основе аристолохиевой кислоты было установлено ее канцерогенное действие. Группой американских ученых были исследованы ДНК больных, страдающих раком верхнего отдела мочевыводящих путей (почки, почечная лоханка и мочеточники). У 55% пациентов были обнаружены мутации, вызванные аристолохиевой кислотой. Аристолохиевая кислота не запрещена в Китае и других азиатских странах, входит в состав ЛС, применяемых при фитотерапии [17, 18].

Кроме вышеперечисленных показателей фармакопей регламентируют предельное **содержание радионуклидов** в ЛРС. В России этот показатель нормируется действующей ОФС 42-0011-03 «Определение

МИКОТОКСИНЫ. ПРОИСХОЖДЕНИЕ. ВИДЫ АНАЛИЗА. ВИДЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

	Афлатоксины	Охратоксины
Виды гриба	Аспергилл	Аспергилл и Пенициллин
Виды токсина	13 видов, В ₁ – наиболее токсичный	А, В, С, D А – наиболее токсичный
Где содержится	Арахис, кукуруза и другие зерновые и масличные культуры	зерно пшеницы, ячменя, овса, кукурузы, семена фасоли, земляные орехи
Оказываемое действие	Гепатоканцерогенное, а также мутагенное, тератогенное	Нефротоксическое, канцерогенное, тератогенное, эмбриотоксическое, нейротоксическое и иммунотоксическое
Метод определения	Жидкостная хроматография	Жидкостная хроматография

содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье. Стронций-90 и цезий-137. Отбор проб, анализ и оценка результатов», утвержденной в 2003 году.

Требование по определению степени зараженности ЛРС амбарными вредителями регламентируется только отечественной фармакопеей (общей статьей ГФ СССР XI издания).

Хотелось бы отметить, что ЛР содержит общую монографию «Определение чистоты в ЛРС с помощью генетической информации». Метод разработан с учетом достижений современного прогресса в области методов молекулярной биологии, а также накопления генетической информации по лекарственным растениям и представляет собой методику, предназначенную для анализа ЛП из необработанного сырья на основе определенных генотипов (таблица 4).

Таким образом, при создании отечественных стандартов качества для лекарственного растительного сы-

рья и лекарственных средств растительного происхождения, предназначенных прежде всего к включению в Государственную фармакопею Российской Федерации, следует гармонизировать их требования с таковыми зарубежных фармакопей.

В первую очередь это относится к монографиям, вводимым в ГФ РФ, в частности таким как «Тяжелые металлы» и «Остаточные пестициды», что будет способствовать повышению качества отечественных лекарственных средств и их конкурентоспособности на мировом фармацевтическом рынке.



Рис. 1. *Aristolochia clematitis* L.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.marketcenter.ru/content/doc-2-10792.html>
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. 11-е изд., доп. М.: Медицина, 1987. 336 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. 400 с.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издания, часть 1 // М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. 704 с.
5. Государственная фармакопея Украины. Дополнения 1.0–1.4 // Харьков: Научно-экспертный фармакопейный центр. 2012 г.
6. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 1–3 // Минск: УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», 2009.
7. United States Pharmacopeia, 35th edition // United States Pharmacopeial Convention: [сайт]: 2012. URL: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>. Доступ по подписке.
8. European Pharmacopoeia. Seventh Edition. Vol. 1, Vol. 2, Supplement 7.1–7.8 // EDQM, 2011–2012.
9. British Pharmacopoeia. V. 1–4 // British Pharmacopoeia Commission, 2009. P. 10952.
10. The Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition // Pharmaceuticals and medical devices agency, 2011. P. 2320
11. Ayurvedic Pharmacopoeia of India. V. 1–6 // New Delhi: Department of Ayurveda, Yoga & Naturopathy, Unani, Siddha and Homoeopathy, 2008 (электронный ресурс)
12. Indian Pharmacopoeia. Sixth Edition (6.0). V. 1–3 // Ghaziabad: The Indian Pharmacopoeia Commission, 2010. P. 2829
13. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. V. 1, V. 2 // Beijing: China Medical Science Press, 2010. – 2970.
14. Гравель И. В., Иванова Е. А. Требования зарубежных фармакопей к качеству лекарственного растительного сырья по содержанию пестицидов. – Фармация, 2010. №7. С. 50–53
15. Терешкина О. Н., Рудакова И. П., Гравель И. В., Самылина И. А. Проблемы нормирования тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье // Фармация. 2010. №2. С. 7–11.
16. Тутельян В. А., Кравченко Л. В. Микотоксины (медицинские и биологические аспекты). М: Медицина, 1985. 320 с.
17. Grollman A. P., Shibutani S., Moriya M. et al. (2007). «Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy». Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104 (29): 12129–34. DOI:10.1073/pnas.0701248104.
18. <http://oncportal.net/novosti/kantserogennye-travi.html>

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО РАЗРАБОТКЕ СТАНДАРТОВ КАЧЕСТВА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

А.Н. Миронов, А.А. Мовсесянц, В.П. Бондарев, Н.А. Озеретковский, Л.Ф. Шимчук

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Movsesyants@expmed.ru

Резюме: Настоящая статья посвящена вопросам разработки стандартов качества иммунобиологических лекарственных препаратов с учетом особенности их производства и контроля для включения впервые в отдельную часть Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания. Для включения в Государственную фармакопею подготовлены 56 общих фармакопейных статей и 45 фармакопейных статей.

Ключевые слова: государственная фармакопея, фармакопейные статьи, иммунобиологические лекарственные препараты, показатели качества.

HIGHLIGHTS OF ELABORATING PHARMACOPOEIA MONOGRAPHS FOR IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS

A. N. Mironov, A. A. Movsesyants, V. P. Bondarev, N. A. Ozeretskovsky, L. F. Shimchuk
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: The present article describes the establishment of quality standards for immunobiological preparations with respect to their manufacture and control particularities in order to be included in the separate volume of the Russian State Pharmacopoeia XII edition for the first time.

Key words: State Pharmacopoeia, pharmacopoeia monographs, immunobiological preparations, quality parameters.

Актуальность и необходимость разработки стандартов качества на лекарственные средства (ЛС) и методы анализа ЛС, не вошедших в ГФ XII, были достаточно обоснованы [1]. Анализ международных фармакопей подтвердил необходимость гармонизации требований, предъявляемых к качеству ЛС. Отдельная группа ЛС — иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП), — имея частные стандарты качества, такие как фармакопейные статьи предприятия (ФСП), до настоящего времени вообще не была представлена в виде общих фармакопейных статей (ОФС). Поэтому разработка общих фармакопейных статей на ИЛП и методы их контроля явилась весьма актуальной задачей. При подготовке фармакопейных статей учитывались рекомендации ВОЗ и положения фармакопей ведущих стран мира [2–7]. Следует отметить, что в ведущих зарубежных фармакопеях подобной практики издания отдельной части, посвященной только ИЛП, не существует.

Разработке ОФС и ФС предшествовала большая предварительная работа по изучению и анализу требований отечественной и зарубежной нормативной документации, предъявляемых к качеству ИЛП и методам их анализа. По результатам этой работы подготовлены пояснительные записки к каждому проекту ОФС и ФС с отражением аспектов, подтверждающих необходимость и актуальность включения их в ГФ.

По своему назначению ИЛП подразделяются на профилактические, лечебные, лечебно-профилактические, диагностические.

Основным отличием ИЛП от других ЛС является высокий уровень биотехнологии, сложность и разнообразие технологических процессов, необходимость определения показателей качества на этапах технологического процесса и пр.

Одним из определяющих факторов, гарантирующих качество ИЛП, является соответствие производства требованиям надлежащей производственной практики (GMP), а основными критериями качества являются их профилактическая, лечебная или диагностическая эффективность, низкая реактогенность и безопасность применения. Все эти вопросы нашли отражение в разработанных стандартах качества (ОФС и ФС).

Требования ведущих стран мира к качеству производимых готовых ИЛП в основном соответствуют требованиям и рекомендациям ВОЗ, но могут отличаться по тем или иным показателям, методам их испытаний и т. д. Поэтому вполне обоснованы проведение анализа имеющихся стандартов качества на ИЛП, разработка новых стандартов с целью гармонизации наименования препаратов, содержания разделов фармакопейных статей, показателей качества, методов их определения, изложенных в отечественной фармакопее и фармакопеях ведущих стран мира, в первую очередь Европейской фармакопее.

При определении структуры фармакопейных статей учитывались особенности производства ИЛП, характеристика исходных материалов, особенно про-

изводственных штаммов микроорганизмов и посевных вирусов, используемых субстратов производства (культур клеток различного происхождения) и их характеристик, примесей и веществ, вносимых в препарат (стабилизаторов, консервантов, адъювантов) и др. В содержании фармакопейной статьи отражены показатели качества, нормы и методы их оценки, характеризующие тот или иной иммунобиологический препарат. Всего была разработана 101 фармакопейная статья, из них общих фармакопейных статей — 56, фармакопейных статей — 45.

Впервые разработана для внесения в Государственную фармакопею общая фармакопейная статья «Иммунобиологические лекарственные средства», действие которой распространяется на лекарственные препараты, введение которых в организм человека приводит к развитию активного (вакцины, анатоксины) или пассивного (иммуноглобулины, сыворотки) иммунитета. Данная статья распространяется и на аналоги вышеперечисленных препаратов, полученных методом генетической инженерии.

Особое внимание в ОФС уделяется вопросам очистки препарата от различных веществ и примесей, используемых в технологическом процессе, стерильности, гарантированной защиты от контаминации посторонними агентами, инаktivации микроорганизмов и пр. По требованиям ФС вспомогательные компоненты ИЛП должны быть разрешены к медицинскому применению. Для иммунобиологических препаратов, полученных методом генетической инженерии, важно определение содержания белка и ДНК-клеток-продуцентов, которые не должны превышать показатели, определенные международными требованиями. Заложены требования к культурам клеток, используемых в производстве ИЛП, к методикам, используемым при проведении испытаний, которые также должны соответствовать международным требованиям и требованиям ведущих фармакопей, что является свидетельством гармонизации данного стандарта качества.

Также впервые подготовлены ОФС «Пробиотики для медицинского применения» и «Бактериофаги лечебно-профилактические», которые ранее не описаны ни в одной монографии ведущих зарубежных фармакопей.

Важной является и разработка ранее отсутствовавших общих фармакопейных статей на отдельные группы ИЛП, такие как ОФС «Вакцины и анатоксины», «Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные», «Иммуноглобулины человека», «Лекарственные средства, полученные методами рекомбинантных ДНК», «Аллергены». Общим для вышеперечисленных и впервые введенных стандартов качества является содержание основных принципов стандартизации и требований к их качеству с учетом особенностей каждой группы препаратов.

Широко применяемые в производстве и контроле вакцин и интерферонов клеточные культуры по-

требовали разработки специальной ОФС, в которой заложены основные требования и методы аттестации перевиваемых клеточных культур (диплоидных и гетероплоидных). Систематизация этих требований, обоснование применения чувствительных специфических методов контроля качества клеточных субстратов на всех этапах производства, начиная с получения субстрата от доноров и заканчивая готовым продуктом, позволит гарантировать выпуск безопасных и высокоиммуногенных иммунобиологических лекарственных препаратов.

Одним из условий получения безопасных ИЛП являются и требования к отсутствию в иммуноглобулинах, интерферонах, моноклональных антителах, вирусных вакцинах посторонних агентов, чему посвящена ОФС, излагающая комплексную систему испытаний ИЛП на разных стадиях производства препаратов: в производственных клеточных культурах, объединенных вирусных сборах, посевном вирусе для живых и инаktivированных вакцин, объединенных вирусных сборах каждой серии живых вирусных вакцин и пр. При подготовке данной ОФС (как и других) учитывались рекомендации ВОЗ, материалы, изложенные в Европейской фармакопее 7.0, Украинской и Белорусской фармакопеех, и отечественные требования.

Необходимость использования при определении показателей качества многих ИЛП стандартных образцов и референс-препаратов явилось основанием для разработки ОФС, определяющей порядок и принципы разработки и аттестации стандартных образцов, требования к их качеству в соответствии с международными требованиями и рекомендациями ВОЗ. Большое количество ОФС посвящено методам химического и физико-химического анализа, иммунобиологическим, молекулярно-биологическим и биологическим методам анализа, а также дополнительным, специфическим для отдельных групп ИЛП методам. При их подготовке использовались материалы ГФ XI издания (1, 2 вып.), ранее утвержденные нормативные документы, касающиеся исключительно ИЛП (ФС, ФСП, МУ, МУК и др.), а также требования различных фармакопей.

Наряду с ОФС были разработаны (переработаны) фармакопейные статьи (ФС) на всю номенклатуру ИЛП, определяющие требования к показателям качества и методы их определения. В процессе подготовки ФС высветились и отдельные проблемы. Так, сегодня в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» проведение испытаний на людях с целью определения «специфической активности» аллергенов запрещено, в то время как требования нормативной документации предусматривают определение этого показателя. В такой ситуации необходимо внесение дополнений в действующий закон либо поиск альтернативного метода определения этого показателя, что потребует проведения серьезных исследований.

Одним из факторов гармонизации российских требований с требованиями международных фармакопей является отказ от практики использования лабораторных животных при определении таких показателей качества, как «иммуногенная активность», «специфическая активность», «токсичность», «безвредность» и переход на методы *in vitro*. Замена методов не может быть чисто механической, этому должны предшествовать серьезные сравнительные исследования, подтверждающие корреляцию обоих методов. Вместе с тем возможно учитывать многолетний опыт зарубежных стран, перешедших на использование методов *in vitro*. Примером может служить определение показателя «специфическая активность» вакцины против полиомиелита по количественному определению Д-антигена полиовирусов типов 1, 2 и 3 вместо определения активности на животных. Этот метод внесен в фармакопейную статью «Вакцина полиомиелитная пероральная тип 1, 2, 3, суспензия для приема внутрь». В ряде фармакопейных статей подобный опыт был учтен и методы *in vitro* включены в качестве альтернативных.

Приведение к единообразию отдельных показателей качества, определенных отечественной и зарубежными фармакопеями, не всегда представляется возможным. Так, требования отечественной ФС более жесткие к вакцине национального календаря прививок — АКДС-вакцине. На территории Российской Федерации эта вакцина успешно применяется с 1964 года (48 лет!) с целью профилактики дифтерии, столбняка и коклюша, обеспечивает 92–98% профи-

лактическую эффективность и стимулирует выработку не только гуморального, но и клеточного иммунитета. В соответствии с российскими требованиями к этому препарату, основанными на рекомендациях ВОЗ, в проекте фармакопейной статьи определены показатели содержания дифтерийного анатоксина (15 флоккулирующих единиц), столбнячного анатоксина (5 флоккулирующих единиц), коклюшного компонента (не более 40 млрд коклюшных клеток), в то время как в Европейской фармакопее эти показатели не определены, а содержание алюминия гидроксида и формальдегида больше чем в 2 раза на дозу превышает требования отечественной фармакопеи, не указываются показатели полноты сорбции. Тем не менее при таких различиях по содержанию количества антигенов и других показателей иммуногенная активность отечественной АКДС-вакцины соответствует требованиям и рекомендациям ВОЗ и Европейской фармакопеи, что является ярким свидетельством необходимости разумного подхода к гармонизации как к самим стандартам качества, так и к определяемым ими показателям качества. Процесс гармонизации безусловно должен учитывать и специфику требований различных фармакопей.

Издание III части Государственной фармакопеи XII, впервые посвященной ИЛП и гармонизированной с Европейской фармакопеей, является важным этапом в развитии Государственной фармакопеи, которая будет востребована как производителями ИЛП, так и различными испытательными центрами, осуществляющими контроль их качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саканян Е.И., Бунятян Н.Д., Сакаева И.В. «К вопросу о разработке общих и частных фармакопейных статей для Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания». Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2012, №1. С. 50–52.
2. British Pharmacopoeia // British Pharmacopoeia Commission. 2009. V. 1–4.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 1-3 // УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Минск, 2009.
4. Государственная фармакопея Украины // ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». Харьков, 2012.
5. European Pharmacopoeia 6.0 // Council of Europe, Strasbourg. 2007.
6. The Japanese Pharmacopoeia 16th edition // Pharmaceuticals and medical devices agency. 2011.
7. United States Pharmacopoeia 34th, 35th edition // United States Pharmacopoeial Convention, 2012.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ХОБЛ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ

И.Н. Челенкова, Л.В. Корсун, Д.Б. Утешев, Н.Д. Бунятян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения» Минздрава России, Москва
chel1405@mail.ru

Резюме: Проведенный анализ стоимости различных схем лечения ХОБЛ у лиц пожилого и старческого возраста позволил дать базисную экономическую оценку заболевания, необходимую для принятия решений по планированию терапевтического лечения у больных. Результаты анализа позволили получить информацию об одинаковом характере затрат с учетом инкрементного коэффициента монотерапии, комбинированной и трехкомпонентной схемы лечения у пациентов с ХОБЛ. Однако последнюю схему следует считать при этом более эффективной.

Ключевые слова: ХОБЛ, схема терапии, затраты—эффективность.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF COPD TREATMENT IN ELDERLY AND GERIATRIC PATIENTS IN HOSPITALS

I.N. Chelenkova, L.V. Korsun, D.B. Uteshev, N.D. Bunyatyan

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

Abstract: The cost analysis of different COPD therapeutic regimen in elderly and geriatric patients allowed to give a basic economic estimate of the disease, which is necessary for decision making in terms of planning therapeutic treatment in patients. The results of the analysis allowed to obtain the information about the similar expense principles, with a glance to monotherapy increment index, combined and three-component therapeutic regimen in patients suffering COPD. However the three-component therapeutic regimen should be considered as the most effective.

Key words: COPD, therapeutic regimen, cost-effectiveness.

В настоящее время основной тенденцией российского здравоохранения является усиление механизмов государственного регулирования, направленного на более рациональное использование ограниченных ресурсов и сдерживание затрат [1, 2]. Прежде всего это касается таких распространенных заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которая занимает в нашей стране четвертое место среди всех причин смерти в общей популяции [3, 4, 5]. Лечение этой патологии включает в себя применение достаточно дорогостоящих препаратов, относящихся к разным группам лекарственных средств, таким как антибиотики, бронхолитики и мукоурегуляторы. В современной медицине большое внимание уделяется фармакоэкономическим исследованиям, без которых невозможно обеспечить оказание качественной медицинской помощи при оптимальных затратах на лечение. В связи с этим целью настоящей работы явился фармакоэкономический анализ различных схем медикаментозной терапии ХОБЛ на стационарном этапе лечения у лиц пожилого и старческого возраста.

Было проведено ретроспективное исследование историй болезней 94 госпитализированных пациентов с диагнозом обострение ХОБЛ средней тяжести в соответствии с общепринятыми критериями GOLD 2007 года [6, 8]. Все больные получали ингаляции препарата Атровент в качестве средства базисной

терапии. Пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от схемы лечения. В первую группу были включены 38 больных, получавших монотерапию одним из антибактериальных препаратов. Вторую группу составили 31 пациент, которых лечили комбинацией двух антибактериальных препаратов; третью — 36 человек, у которых использовали комбинацию трех препаратов, включающих антибактериальный препарат, бронхолитики и мукоурегуляторы или глюкокортикоиды для местного применения. Группы пациентов и торговые названия применявшихся препаратов представлены в таблице 1.

Анализ историй болезней показал, что средний возраст пациентов составил $73,2 \pm 7,6$ лет, что позволяет говорить о достаточной однородности выборки по возрасту.

На следующем этапе исследования проводился выбор препарата с наименьшим соотношением цены к эффективности с помощью стандартного анализа «затраты—эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis/CEA). В этом случае расчет производился по формуле:

$$CER = C / Ef,$$

где CER — коэффициент эффективности затрат; C — стоимость применения препаратов в сутки; Ef — показатель эффективности (количество вылеченных пациентов).

Таблица 1

ПРЕПАРАТЫ, ВКЛЮЧЕННЫЕ В СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Группа больных	1 группа (n=38)	2 группа (n=31)	3 группа (n=36)
Схема лечения	Монотерапия (один антибактериальный препарат)	Комбинированная (комбинация двух антибактериальных препаратов)	Лечение тремя препаратами (комбинация антибактериального препарата с мукоурекулатором или глюкокортикоидом и бронхолитиком)
Используемые препараты	Цефазолин Квинтор Цефтриаксон Рифампицин Метрогил Амикацин	Цефазолин Квинтор Цефтриаксон Проксим Цефотаксим Рифампицин Метрогил Амикацин Амоксиклав Ципрофлоксацин	Цефтриаксон, Авелокс Мукалтин, Клафоран Сальгим, Флуимуцил, Теопэк Линкомицин, Серетид Фитомуцил, Форадил Цефотаксим, Беклазон Рифампицин, Метрогил Амоксиклав, Амикацин Цефазолин, Беклазон

Схему лечения, имевшую наименьший коэффициент затратной эффективности, рассматривали как фармакоэкономически наиболее целесообразную и эффективную для применения.

Для определения стоимости дополнительной единицы эффективности, предоставляемой более эффективной схемой лечения, был проведен инкрементальный анализ «затраты–эффективность». Инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность» рассчитывался по формуле:

$$ICER = \frac{Cost(1) - Cost(2)}{Ef(1) - Ef(2)},$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность»;

Cost(1), Cost(2) – затраты на анализируемую и стандартную медицинские технологии соответственно, руб.;

Ef(1), Ef(2) – показатели эффективности анализируемой и стандартной медицинских технологий соответственно.

В проведенном исследовании было установлено, что наиболее эффективной схемой лечения оказалась комбинированная терапия тремя препаратами, используемая при лечении пациентов в третьей группе. Эффективность лечения в этом случае была максимальной и составила 100%, в то время как у пациентов, получавших монотерапию, не превышала 77%. При лечении по схеме, состоящей из двух препаратов, эффективность составила 76%. Следует отметить, что в первых двух группах наблюдались единичные летальные исходы, тогда как в третьей группе их не было.

Основными препаратами, входившими в схемы лечения в первой группе больных, были цефазолин и квинтор (МНН ципрофлоксацин), назначавшиеся парентерально. Чаще всего (в 86%) препарат назначался внутримышечно, реже (в 14% случаев) – внутривенно. Квинтор применялся у всех больных внутривенно. Затраты на лечение цефазолином были на 42% меньше, чем при лечении квинтором – затраты на курсовое лечение цефазолином составили

224,5±82,8 рубля на одного больного, в то время как при применении квинтора – 466,1±223,4 рубля на человека. Пациентам второй группы был назначен курс комбинированной антибактериальной терапии. В этом случае чаще всего назначалась комбинация уже упомянутых цефазолина и квинтора, затраты на которую составили 974,4 руб. на пациента. Самой затратной схемой лечения стала комбинация «максипим+рифампицин» – 1447,14 рубля.

В третьей группе больных наиболее часто назначался клафоран: у – 25% больных, сальгим – 19%, флуимуцил – 13% и цефтриаксон – 38%.

Было установлено, что самыми затратными были следующие комбинации препаратов: «цефтриаксон+авелокс+сальгим» (3384,8 руб.); «клафоран+сальгим+мукалтин» (4123,3 руб.) и «серетид+фитомуцил+сульперацеф» (8740,6 руб.).

Расчет показателя CER позволил установить, что «затраты–эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis/CEA) составили 2935,9 руб. на 1% вылеченных больных.

Сравнение эффективности нескольких альтернативных лечебных схем проводилось методом анализа «стоимость – эффективность» и предполагало вычисление инкрементального коэффициента «стоимость–эффективность» ICER в группах пациентов, в лечении которых использовались различные комбинации препаратов.

В ходе проведения анализа было установлено, что искомый показатель для первой группы больных (монотерапия) составил 2267,20 руб и стоимость лечения – 47611,29 руб. Для второй группы показатель ICER составил 1875,99 руб. – при стоимости лечения в 41271,84 руб. При проведении фармакоэкономического анализа лечения третьей группы больных было выявлено, что показатель ICER составил 4292,2 руб. при затратах на лечение на уровне 163103,6 руб. Показатель инкремента между группами составил:

- между 1 и 2 группами – 1584,86 руб.;
- между 1 и 3 группами – 29123,07 руб.;
- между 2 и 3 группами – 30707,94 руб.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНЫХ СХЕМ

Группа, вид лечения	Стоимость, руб.	Инкрементальный коэффициент «стоимость-эффективность» ICER, руб.
Группа 1 Монотерапия	47611,29	2267,20
Группа 2 Комбинированная терапия, 2 препарата	41271,84	1875,99
Группа 3 Комбинированная терапия, 3 препарата	163103,6	4292,2

Исходя из рекомендаций ВОЗ, медицинское вмешательство считается рентабельным, если показатель «Инкрементальный коэффициент «стоимость-эффективность» ICER» ниже, чем утроенный валовой национальный доход на душу населения. Поэтому, учитывая, что валовой национальный доход на душу населения в России в 2012 году составлял 10400\$ (по данным Всемирного банка), можно сказать, что полученные показатели ICER были существенно ниже порогового значения, и проанализированные схемы лечения можно считать рентабельными с точки зрения стандартных критериев фармакоэкономики.

Тем не менее руководствоваться только этими показателями для проведения медикаментозного лечения обострения ХОБЛ в России недостаточно в связи с тем, что эти данные, применяющиеся для оценки эффективности терапии, являются субъективными величинами и не позволяют объективно стандартизировать фармакоэкономические преимущества препарата. Это связано с тем, что в Российской Федерации существует большое количество различных субъектов федерации с разной численностью населения и размером ВВП, исходя из этого, формируется довольно разнонаправленная картина, описывающая размер ВВП на душу населения [7]. С другой стороны, если даже показатель «Инкрементальный коэффициент «стоимость-эффективность» ICER» указывает на вы-

сокую эффективность лекарственного препарата, но предусматривает высокие затраты, государство не имеет возможности оказать большую финансовую поддержку в лечении определенных групп населения, в частности находящихся на дотации [7].

Указанные причины не дают возможности в достаточной степени обосновать стратегию рентабельной схемы лечения и оценить клиническую эффективность, опираясь на единые стандартные критерии. В этой связи основополагающим фактором назначения лечения являются полученные экспериментальные данные ретроспективного исследования, свидетельствующие о клинической эффективности предложенной схемы лечения.

В настоящее время происходит тотальное увлечение оптимизацией использования средств, выделяемых на здравоохранение, что на практике означает поиски некой оптимальной лекарственной программы, состоящей желательнее из назначения одного или максимум двух препаратов. Однако полученные нами результаты позволяют утверждать, что применительно к лечению обострения ХОБЛ наиболее рациональным является назначение трех препаратов, так как позволяет при сопоставимой рентабельности достигать лучшей клинической эффективности, в частности среди лиц пожилого и старческого возраста, которые являются одними из основных потребителей финансовых ресурсов здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

- Игнатьев В.А., Титова О.Н., Гуляева О.И. ХОБЛ: эпидемиология и экономический ущерб // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2007. №4. С. 37–46.
- Кожанова И.Н. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях / И.Н. Кожанова, И.С. Романова, А.В. Хапалюк, М.Д. Степанова. Учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО, 2006. 39 с.
- Лопухова В.А. Структура потребления лекарственных средств при терапии хронических респираторных заболеваний у взрослых / В.А. Лопухова, И.В. Тарасенко // Сибирское медицинское обозрение. 2012. №4. С. 32–34.
- Метельский С.М. Экономические показатели диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких // Медицинские новости. 2012. №12. С. 34.
- Статистика ХОБЛ, 2011 // <http://www.hobl.ru/stat.html>
- Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. 96 с.
- Ягудина Р.И. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Метелкин // Фармакоэкономика. 2012. Том 5, №4. С. 3–8.
- GOLD Guidelines // Am J Respir Crit Care Med. 2004. №163. P. 1256–1276.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Правила оформления статей

Журнал «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» публикует статьи, посвященные вопросам экспертизы, стандартизации, контроля и рационального применения лекарственных средств и других средств медицинского применения.

Текст статьи должен быть представлен в редакцию в распечатанном виде с подписями авторов и на электронном носителе (дискете, CD или по электронной почте), набранным в текстовом редакторе Word для Windows. Не архивировать. Название файла — фамилия первого автора.

Все статьи, присланные по электронной почте, должны быть продублированы письмом. На первой странице указываются: название работы, инициалы и фамилии авторов, название учреждения (полностью), в котором выполнена работа, город. Далее размещается резюме статьи (не более 100 слов) и ключевые слова (не более 5); на английском языке следует представить: название статьи, инициалы и фамилии авторов, название организации, резюме и ключевые слова.

Описание результатов оригинальных исследований должно быть структурировано по разделам: цели исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы. Все сокращения и аббревиатуры, использованные в тексте статьи, должны быть расшифрованы (либо при первом употреблении в тексте статьи в скобках, либо в конце статьи в списке сокращений). Расшифровка сокращений и аббревиатур иноязычных терминов должна быть представлена на языке оригинала и на русском языке. Следует избегать большого количества сокращений и аббревиатур. Все имена собственные в обязательном порядке проверяются автором в соответствии со справочными из-

даниями (атласы, биографические справочники, энциклопедии).

В конце статьи, после списка литературы, необходимо представить сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, место работы, должность, номер телефона и адрес электронной почты. Указать также фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес, телефон, адрес электронной почты.

Редакция не несет ответственности за искаженное воспроизведение имен собственных по вине автора.

Правила набора. Интервал между словами должен быть строго один пробел, перенос слов не делать. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и резюме, — 18 000 знаков (не более 10 страниц текста формата А4 шрифтом Times New Roman 14 кеглем через полтора интервала). Название статьи набирается прописными буквами полужирным шрифтом, инициалы и фамилии авторов полужирным шрифтом. Названия разделов набирать прописными буквами полужирным шрифтом. При обозначении единиц измерения должна использоваться система единиц СИ. Названия лекарственных средств следует писать со строчной буквы на русском языке с обязательным указанием международного непатентованного названия, а при его отсутствии — группировочного или химического названия; торговые названия препаратов не указываются. Числовые данные писать цифрами. В десятичных дробях использовать запятые. Сокращать: год — г., годы — гг. Математические и химические формулы должны быть написаны четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов. К статье может быть при-

ложено минимальное количество таблиц и рисунков для лучшего восприятия текста. Все таблицы и рисунки должны иметь номер и название, текст статьи должен содержать ссылку на них. Рисунки выполняются в любом графическом редакторе, представляются в распечатанном и электронном виде и **должны быть доступны для редактирования.**

К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы, оформленный в соответствии с действующим ГОСТ Р7.0.5-2008 (см. примеры ниже). В тексте статьи следует указывать номер ссылки в квадратных скобках цифрами в соответствии с приставленным списком литературы. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. Перед списком указывается — ЛИТЕРАТУРА прописными буквами. Список литературы должен представлять собой полную затекстовую ссылку. Для книг и сборников указываются точные заглавия по титульному листу, место и год издания, страницы. Для нормативных документов — тип документа и принявший его орган (Постановление Правительства Российской Федерации, Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и т. п.), дата утверждения и номер, точное название. Для журнальных статей указываются фамилия и инициалы авторов, полное название статьи, название журнала, год, том, выпуск, номера страниц.

Примеры:

1. ГОСТ Р7.0.5-2008. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления [Электронный ресурс] // Национальные стандарты: [сайт] [2007]. URL: <http://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=173511> (дата обращения 11.04.2011).

2. Шварц Г.Я. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации. М.: Литтерра, 2008. 576 с.

3. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Применение комбинации бемитила с пиразидолом у больных с последствиями черепно-мозговой травмы // Естествознание и гуманизм. 2006. Т. 3. № 4. С. 25–26.

Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны, не допускается. Решение о публика-

ции принимает редакция. Тем не менее, приняв статью к публикации, редакция не берет на себя обязательство ее опубликовать и может отказаться от публикации в любой момент. Редакция журнала оставляет за собой право вносить стилистические изменения, не искажающие смысла, в текст статьи, название, термины и определения, таблицы и рисунки. Корректурa не высылаеся.

Статьи следует направлять по адресу: 127051, Москва, Пе-

тровский бульвар, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Тел. +7 (495)625-43-42, E-mail:vedomosti@regmed.ru

Примечание. Представление статьи для публикации подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2013 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 2013 года – **25122**

Стоимость подписки на второе полугодие 2013 года

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