

# ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

## СОДЕРЖАНИЕ

№4 2013

К читателям .....	3
<b>ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	
<b>Т.А. Денисова, Е.Б. Нечаева, Н.П. Садчикова</b> Определение содержания этинилэстрадиола и ципротерона ацетата в комбинированном препарате методом ВЭЖХ. ....	4
<b>Н.Е. Кузьмина, С.В. Моисеев, В.И. Крылов, В.А. Яшкир, В.А. Меркулов</b> Возможности применения метода диффузно-упорядоченной спектроскопии ЯМР для количественной оценки средней молекулярной массы полууланов. ....	8
<b>О.В. Гунар, Н.Г. Сахно, М.В. Рощина</b> Микробиологический мониторинг помещений лабораторий микробиологии. Анализ рисков. ....	12
<b>Е.Л. Ковалева, Л.И. Митькина, И.А. Прокопов, И.В. Сакаева, Н.Д. Бунятян, Е.И. Саканян</b> Применение матричного метода и метода крайних вариантов при установлении сроков годности лекарственных средств. ....	18
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ</b>	
<b>А.И. Губенко, Н.Н. Еременко</b> Хронический гепатит С: стандартные схемы и новые подходы к лечению с включением ингибиторов протеазы. ....	22
<b>С.Ю. Сереброва, А.В. Соколов, Л.М. Красных, В.В. Смирнов</b> Особенности фармакокинетики и фармакодинамики современных ингибиторов протонной помпы. ....	26
<b>ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ</b>	
<b>А.А. Солдатов, Н.В. Медуницын, Ж.И. Авдеева, В.П. Бондарев, А.Н. Миронов</b> Препараты лечебных аллергенов: проблемы и пути повышения качества, безопасности и эффективности. ....	31
<b>В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, К.А. Кошечкин, Г.А. Сбоев</b> Современное состояние и перспективы развития единого информационного пространства ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ....	38
<b>Ю.К. Малкина, А.А. Матюшин, О.Н. Губарева, В.А. Бунятян</b> Анализ функционирования переводной терминологии, относящейся к лекарственным растительным средствам. ....	42
<b>ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ</b>	
<b>Е.П. Герникова, А.И. Лутцева, Т.Н. Боковикова, Е.А. Мамашина, Ю.Р. Биглова</b> Определение адсорбционной активности энтеросорбентов. ....	47
<b>И.В. Сакаева, Н.Д. Бунятян, Е.И. Саканян, Л.И. Шишова, Л.В. Корсун, О.А. Мочкикина, А.Г. Ложкин</b> Лекарственные средства растительного происхождения в современных лекарственных формах: характеристика и классификация. ....	51
<b>ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ</b>	
<b>Р.И. Ягудина, Е.Г. Зеленова, В.Г. Серпик, Д.Г. Карапетян, С.Б. Курбанова, Н.Г. Голоенко</b> Андрагогические подходы в высшем дополнительном профессиональном образовании специалистов сферы обращения лекарственных средств. ....	59

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. Мовсесянц  
Б.К. Романов  
И.В. Сакаева  
Е.И. Саканян  
Р.И. Ягудина

**Редакционный совет:**

А.Л. Гинцбург (Москва)  
И.Н. Денисов (Москва)  
А.Д. Дурнев (Москва)  
Э.Э. Звартау  
(Санкт -Петербург)  
В.В. Зверев (Москва)  
И.Г. Козлов (Москва)  
А. Г. Муляр (Москва)  
В.И. Петров (Волгоград)  
В.Г. Савченко (Москва)  
Х.С. Саядян (Москва)  
Т.А. Сокольская (Москва)  
Р.М. 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) 214-62-33 (редакция);  
625-43-50 (факс); +7 (495) 625-43-42 (секретариат)  
E-mail: vedomosti@regmed.ru  
http://journals.regmed.ru

Подписано в печать 12.11.2013.  
Формат 60x90/8. Печ. л. 8,0  
Бумага мелованная. Печать офсетная  
Заказ № 403. 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. Medunitzyn

A.A. Movsesyanz

B.K. Romanov

I.V. Sakaeva

E.I. Sakanyan

R.I. Yagudina

**Editorial board:**

A.L. Ginzburg (*Moscow*)

I.N. Denisov (*Moscow*)

A.D. Durnev (*Moscow*)

E.E. Zvartau

(*Saint-Petersburg*)

V.V. Zverev (*Moscow*)

I.G. Kozlov (*Moscow*)

A.G. Mulyar (*Moscow*)

V.I. Petrov (*Volgograd*)

V.G. Savchenko (*Moscow*)

H.S. Sayadyan (*Moscow*)

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

R.M. Khaitov (*Moscow*)

V.P. Chekhonin (*Moscow*)

A word to the Reader ..... 3

**EXPERT EVALUATION OF MEDICINES**

- T.A. Denisova, E.B. Nechaeva, N.P. Sadchikova**  
Determination of Ethinylestradiol and Cyproterone acetate  
in a combined preparation by HPLC ..... 4
- N.E. Kuzmina, S.V. Moiseev, V.I. Krylov, V.A. Yashkir, V.A. Merkulov**  
The possibility of using diffusion-ordered NMR spectroscopy  
for quantitative analysis of Pullulan average molecular weight ..... 8
- O.V. Gunnar, N.G. Sakhno, M.V. Roshchina**  
Environmental monitoring of microbiology laboratory premises. Risk analysis ..... 12
- E.I. Kovaleva, L.I. Mit'kina, I.A. Prokopov,  
I.V. Sakaeva, N.D. Bunyatyan, E.I. Sakanyan**  
Matrix method and Method of Extreme Values for drug shelf-life establishing ..... 18

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

- A.I. Gubenko, N.N. Eremenko**  
Chronic Hepatitis C: common and new approaches  
to protease inhibitors including treatment ..... 22
- S.Yu. Serebrova, A.V. Sokolov, L.M. Krasnykh, V.V. Smirnov**  
Pharmacokinetics and pharmacodynamics features  
of modern proton pump inhibitors ..... 26

**GENERAL AND TOPICAL ARTICLES**

- A.A. Soldatov, N.V. Medunitsyn, J.I. Avdeeva, V.P. Bondarev, A.N. Mironov**  
Therapeutic allergens: problems and ways to improve quality, safety and efficacy ..... 31
- V.A. Merkulov, N.D. Bunyatyan, K.A. Koshechkin, G.A. Sboev**  
Current status and future development of single information space  
of the FSBI «SCEMAP» of the Russian Ministry of Health ..... 38
- Yu.K. Malkina, A.A. Matyushin, O.N. Gubareva, V.A. Bunyatyan**  
Analysis of functioning of translated terms related to herbal medicinal products ..... 42

**STATE PHARMACOPOEIA**

- E.P. Gernikova, A.I. Lutseva, T.N. Bokovikova, E.A. Mamashina, Yu.R. Biglova**  
Evaluation of the adsorption activity of enterosorbents ..... 47
- I.V. Sakaeva, N.D. Bunyatyan, E.I. Sakanyan,  
L.I. Shishova, L.V. Korsun, O.A. Mochikina, A.G. Lozhkin**  
Herbal medicines in modern dosage forms: characteristics and classification ..... 51

**PROFESSIONAL EDUCATION OF SPECIALISTS**

- R.I. Yagudina, E.G. Zelenova, V.G. Serpik,  
D.G. Karapetyan, S.B. Kurbanova, N.G. Goloenko**  
Andragogical approaches in Higher Vocational Professional Education  
for experts in drug circulation ..... 59



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

© SCEMAP Bulletin

Address: 127051, Moscow, Petrovskiy boulevard 8

Tel: +7 (495) 214-62-33 (editors office);

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

E-mail: vedomosti@regmed.ru

http://journals.regmed.ru

Passed for printing 12.11.2013.

Format 60×90/8.

Printed sheets: 8,0.

Enamel-paper. Offset printing.

Order № 403.

Circulation of 500 copies.

Printed by Closed joint stock company Grif&Co  
300062, Tula, Oktybrskaya, 81a

## К ЧИТАТЕЛЯМ

Анализ международного опыта показывает, что основной тенденцией развития сферы обращения лекарственных средств является расширяющаяся глобализация разработки, изучения, производства, продажи и потребления лекарственных средств. Глобализация, в свою очередь, ведет к усилению международной гармонизации требований к качеству, эффективности и безопасности лекарственных средств, а также системы контроля соответствия фармацевтической продукции этим требованиям. В результате, практика регулирования обращения лекарственных средств различных стран развивается в одном направлении и постепенно сближается. Это достигается путем устранения технических барьеров в сфере международного обращения лекарственных средств посредством гармонизации и взаимного признания законодательных актов и стандартов в отношении разработки, проведения исследований, процесса регистрации и контроля качества готовой продукции. Присоединение Российской Федерации к Всемирной торговой организации (ВТО) настоятельно требует перехода отечественной регуляторной системы к международной системе регистрации, стандартизации и сертификации лекарственных средств. Гармонизация законодательной и нормативной базы с международными стандартами направлена на ускорение технологической модернизации и повышение конкурентоспособности отечественной фармацевтической промышленности как условия выхода ее продукции на мировой рынок и интеграции России в глобальную экономику.

Важным шагом в этом направлении явились разработка и утверждение Министерством здравоохранения Российской Федерации «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года». В рамках реализации этого документа Минздравом России разработан Проект изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (ФЗ-61). Проект предполагает ряд изменений, касающихся процесса регистрации лекарственных средств, в том числе: ускорение регистрации лекарств для лечения редких (орфанных) заболеваний; повышение эффективности и прозрачности процедуры регистрации; гармонизация регистрационной процедуры с международными требованиями.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, как учреждение, уполномоченное обеспечивать выполнение действующих требований законодательства по экспертизе качества, эффективности и безопасности лекарственных средств в рамках процедуры их государственной регистрации, постоянно проводит научный анализ практики своей экспертной работы и международного опыта.

Организация научно-аналитической деятельности Научного центра опирается на ряд принципов:

единства и активного взаимодействия экспертной, научно-исследовательской и образовательной деятельности;

концентрации усилий и ресурсов на приоритетных и недостаточно разработанных направлениях медицинской и фармацевтической наук;

формирование и поддержка научных коллективов, способных обеспечить опережающий уровень научных исследований, заканчивающихся созданием готовой научно-технической продукции;

доведения результатов исследований до пользователей через обеспечение издательской и образовательной деятельности, возможностей современных информационных технологий;

интеграции в российское и международное научное и образовательное сообщество.

Некоторые результаты и перспективы развития этой многогранной деятельности представлены в публикациях

настоящего номера журнала.

Экспертизе качества лекарственных средств посвящены статьи по определению содержания гормонов этинилэстрадиола и ципротерона ацетата в комбинированном лекарственном препарате методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, применению метода диффузно-упорядоченной спектроскопии ядерного магнитного резонанса для количественной оценки средней молекулярной массы полулланов, микробиологическому мониторингу помешений лабораторий микробиологии, применению матричного метода и метода крайних вариантов при установлении сроков годности лекарственных средств.

Проблемы клинической фармакологии рассматриваются в статьях, посвященных анализу эффективности стандартных схем и новым подходам к лечению хронического гепатита С и особенностям фармакокинетики и фармакодинамики современных лекарственных средств – ингибиторов протонной помпы.

В качестве обзорных материалов в номере представлено два аналитических обзора: «Препараты лечебных аллергенов: проблемы и пути повышения качества, безопасности и эффективности» и «Современное состояние и перспективы развития единого информационного пространства ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России».

Результаты работы по подготовке Государственной фармакопеи XI издания представлены в публикациях, посвященных определению адсорбционной активности энтеросорбентов и классификации современных лекарственных форм лекарственных средств растительного происхождения.

Итоги и перспективы деятельности Центра образовательных программ нашего учреждения по профессиональной подготовке специалистов посвящена статья об андрагогических подходах в высшем дополнительном профессиональном образовании специалистов сферы обращения лекарственных средств.

Завершает номер публикация о положительных итогах аудита четырех лабораторий Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств нашего учреждения, проведенного представителями Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM) Совета Европы на подтверждение соответствия требованиям международного стандарта ISO/IEC 17025 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».

Таким образом, можно резюмировать, что Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России принимает активное участие в оптимизации процесса экспертизы как одного из этапов государственного регулирования обращения лекарственных средств, направленного на обеспечение системы здравоохранения лекарственными средствами, которые соответствуют современным стандартам качества, эффективности и безопасности.



Главный редактор,  
профессор А.Н. Миронов

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА И ЦИПРОТЕРОНА АЦЕТАТА В КОМБИНИРОВАННОМ ПРЕПАРАТЕ МЕТОДОМ ВЭЖХ

<sup>1</sup>Т.А. Денисова, <sup>1</sup>Е.Б. Нечаева, <sup>2</sup>Н.П. Садчикова

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup>Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва  
Denisovatyana I@rambler.ru

**Резюме:** Описаны этапы разработки и унификации метода количественного определения этинилэстрадиола и ципротерона ацетата в комбинированных контрацептивных препаратах для приема внутрь. Проведена валидация методики количественного определения содержания указанных гормонов при их совместном присутствии в лекарственной форме с использованием метода ВЭЖХ. Подтверждена возможность использования разработанной методики для анализа промышленных образцов лекарственных препаратов данной группы.

**Ключевые слова:** этинилэстрадиол, ципротерона ацетат, методы анализа, ВЭЖХ.

## DETERMINATION OF ETHINYLESTRADIOL AND CYPROTERONE ACETATE IN A COMBINED PREPARATION BY HPLC

<sup>1</sup>T.A. Denisova, <sup>1</sup>E.B. Nechaeva, <sup>2</sup>N.P. Sadchikova

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

**Abstract:** The present article outlines various stages of development and standardization of an assay method for ethinylestradiol and cyproterone acetate in combined oral contraceptives. It also describes the HPLC assay method for the mentioned hormones when combined in a pharmaceutical dosage form. The possibility of using the developed method for the analysis of industrial drug samples, belonging to the mentioned class, has been substantiated.

**Key words:** ethinylestradiol, cyproterone acetate, analytical methods, HPLC.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы меняется отношение населения Российской Федерации к применению средств контрацепции, в особенности к пероральным гормональным контрацептивам. В настоящее время производством гормональных противозачаточных средств заняты многие крупнейшие фармацевтические фирмы. Каждая таблетка комбинированного перорального контрацептива (КПК) содержит эстроген и прогестаген.

В научной литературе описаны различные методы количественного определения действующих веществ гормональных комбинированных средств (ГКС). Большинство из них: колориметрия, УФ-спектрофотометрия и флуориметрия – не отвечают требованиям специфичности и не позволяют с требуемой точностью контролировать содержание эстрогена и гестагена в подобных лекарственных средствах [1].

ВЭЖХ позволяет оценить количественное содержание действующих веществ в пероральных контрацептивах в широком диапазоне дозировок с приемлемой правильностью и воспроизводимостью [2].

Этинилэстрадиол и ципротерона ацетат описаны в зарубежных фармакопеях по отдельности. Поэто-

му целью настоящего исследования – унификация метода количественного определения при совместном присутствии этинилэстрадиол (ЭЭ) и ципротерона ацетат (ЦА) (химические формулы приведены на рис. 1) в КПК, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Данная разработанная методика может быть предложена лабораториям, занимающимся выявлением фальсифицированной продукции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – комбинированный монофазный пероральный контрацептив: Диане-35, производимый фирмой Шеринг ГмБХ и Ко. Продук-

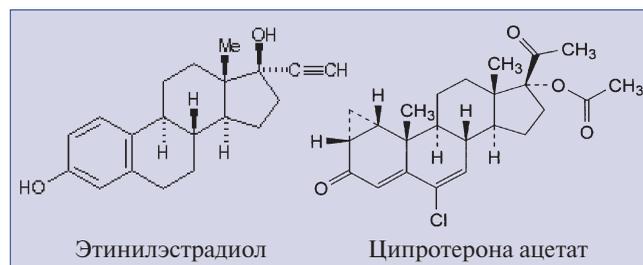


Рис. 1. Структурные формулы действующих веществ

ционс КГ, Германия. Препарат «Диане-35<sup>®</sup>, драже», представляет собой круглые, двояковыпуклые драже светло-желтого цвета с содержанием этинилэстрадиола – 0,035 мг и ципротерона ацетата – 2,0 мг.

При выполнении работы использовали стандартные образцы этинилэстрадиола, ципротерона ацетата Британской фармакопеи [3, 4]. Согласно спецификациям, в стандартном образце содержание этинилэстрадиола составляло не менее 97,0%, ципротерона ацетата – не менее 97,0%.

Для оптимизации хроматографического анализа эстрогенных и прогестагенных компонентов в препаратах пероральных контрацептивов сначала выявляли закономерности хроматографического поведения их при совместном присутствии в анализируемой пробе раствора стандартных образцов на колонках с различными сорбентами. Затем исследовали влияние состава подвижной фазы на хроматографирование действующих веществ. На основании полученных данных устанавливали оптимальные условия разделения ЭЭ и ЦА с целью разработки методики их определения в таблетках пероральных контрацептивов.

Согласно Европейской фармакопее, для определения ЭЭ, ЦА рекомендована колонка с сорбентом октадецилсиликагель (С18), ПФ – смесь ацетонитрил и вода в различных соотношениях.

Экспериментально нами подобрана подвижная фаза, включающая ацетонитрил, метанол и воду в соотношении 30:20:50. Подвижную фазу фильтровали через фильтр Millipore с размером пор 0,45 мкм и дегазировали.

Для детектирования веществ выбрали длину волны 215 нм. Оптимальная температура колонки 21°C. Вводимый объем 20 мкл. Скорость потока 1,0 мл/мин.

Все реактивы и растворители использовали аналитического качества, ацетонитрил и метанол были взяты класса чистоты «для ВЭЖХ».

Разделение исследуемых веществ проводили на приборе фирмы Agilent 1100, снабженным автосемплером, УФ детектором с переменной длиной волны. Колонка производства фирмы Nova-Pak<sup>®</sup> C18 (150 × 4,6 мм, 4 мкм). Оценка пригодности хроматографической системы проводили по величине относительного стандартного отклонения времен удерживания и площади пиков ЭЭ и ЦА при повторном (6 раз) хроматографировании стандартных растворов, содержащего этинилэстрадиола 7 мкг/мл и ципротерона ацетата 400 мкг/мл в подвижной фазе.

Важным критерием оценки аналитической методики служит доказательство ее валидности. С этой целью выполнено экспериментальное

исследование по установлению валидационных характеристик разработанной методики. Подтверждение возможности применения метода ВЭЖХ в выбранных условиях с целью количественного определения этинилэстрадиола и ципротерона ацетата, проведен анализ модельных смесей, содержащих лекарственные и вспомогательные вещества в соответствии с составом пероральных контрацептивов.

Изучение стабильности стандартных растворов ЭЭ и ЦА во времени. Критерием стабильности растворов являлось постоянство площади хроматографических пиков, зарегистрированных в условиях, описанных в методиках. Оценка линейности зависимости аналитического сигнала от концентрации анализируемых соединений проводили на семи уровнях концентрации, используя в качестве аналитического сигнала площади хроматографических пиков ЭЭ и ЦА. Нижнюю границу диапазона определяемых содержаний оценивали, характеризуя воспроизводимость результатов анализа посредством расчета величины относительного стандартного отклонения. Анализировали растворы, содержащие десятые и сотые доли мкг/мл ЭЭ и ЦА. Для определения воспроизводимости результатов определения выполняли 8–10 параллельных определений ЭЭ и ЦА в модельной смеси. Расчет проводили по площади хроматографических пиков. Правильность оценивали методом «введено-найдено», анализируя модельные смеси.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хроматограмма стандартного раствора представлена на рис. 2.

Относительное стандартное отклонение площадей пиков этинилэстрадиола, ципротерона ацетата находилось в пределах 0,60% – 0,75%.

Для оценки пригодности хроматографической системы рассчитаны параметры в соответствии с рекомендациями фармакопеи США 36 [5] (таблица 1).

Из таблицы 1 следует, что подобранные нами хроматографические условия удовлетворяют требо-

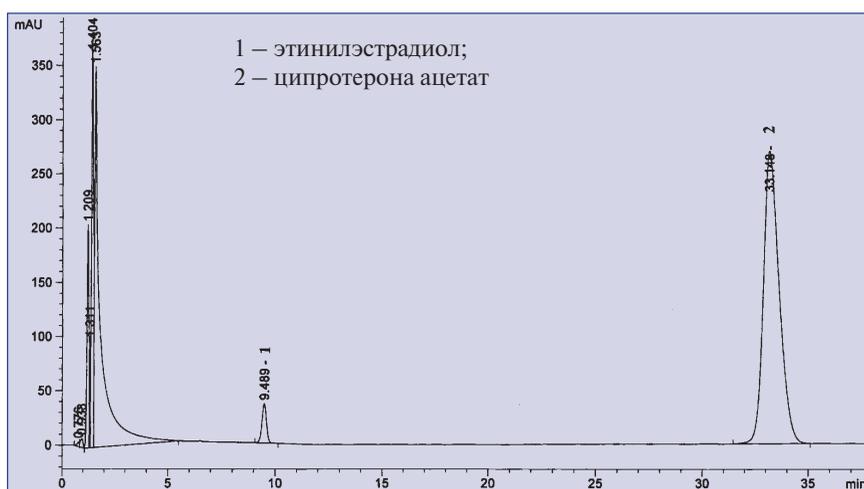


Рис. 2. Хроматограмма стандартного раствора

## ПАРАМЕТРЫ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Параметры	Этинилэстрадиол	Ципротерона ацетат
Ширина пика (W) в мин	0,3	3,1
Коэффициент асимметрии пика	0,99	1,05
Селективность ( $\alpha$ )	1,03	1,08
Эффективность хроматографической колонки (N)	8762	9014
Разрешение (R) между ЭЭ и ЦА	1,0	22

ваниям пригодности и позволяют надежно идентифицировать этинилэстрадиол, ципротерона ацетат в выбранных условиях.

Для решения вопроса о возможности идентификации действующих веществ в анализируемом пероральном контрацептиве (доказательство специфичности) методом ВЭЖХ в выбранных условиях получены хроматограммы плацебо и растворов таблеток препарата в подвижной фазе (рис. 3а; 3б).

Для подтверждения линейности метода были получены калибровочные кривые и рассчитаны коэффициенты корреляции по результатам хроматографирования стандартных растворов со следующими концентрациями: от 0,37 до 6,20 мкг/мл (этинилэстрадиол), от 24,32 до 402,10 мкг/мл (ципротерона ацетата). Кривые калибровки показали соблюдение линейности в выбранном диапазоне, с коэффициентом корреляции 0,9998 для этинилэстрадиола, 0,9997 для ципротерона ацетата. Правильность аналитического метода оценивалось по коэффициенту вариации [6].

Содержание ЭЭ и ЦА (X,%) в драже рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_{исп} \times C_{ст} \times P}{A_{ст} \times C_{исп}}, \quad (1)$$

где:  $A_{исп}$  – площадь пика ЭЭ или ЦА на хроматограмме испытуемого раствора;

$A_{ст}$  – площадь пика ЭЭ или ЦА на хроматограмме стандартного раствора;

$C_{ст}$  – концентрация ЭЭ или ЦА в стандартном растворе, мг/мл;

$C_{исп}$  – концентрация ЭЭ или ЦА в испытуемом растворе, мг/мл;

P – чистота рабочего стандарта ЭЭ или ЦА, %.

Представленные результаты позволяют исключить вероятность систематической погрешности и подтверждает приемлемую правильность методики.

Данная методика была применена к определению ЭЭ и ЦА в промышленных сериях препарата Диане-35. Результаты анализа представлены в таблице 3.

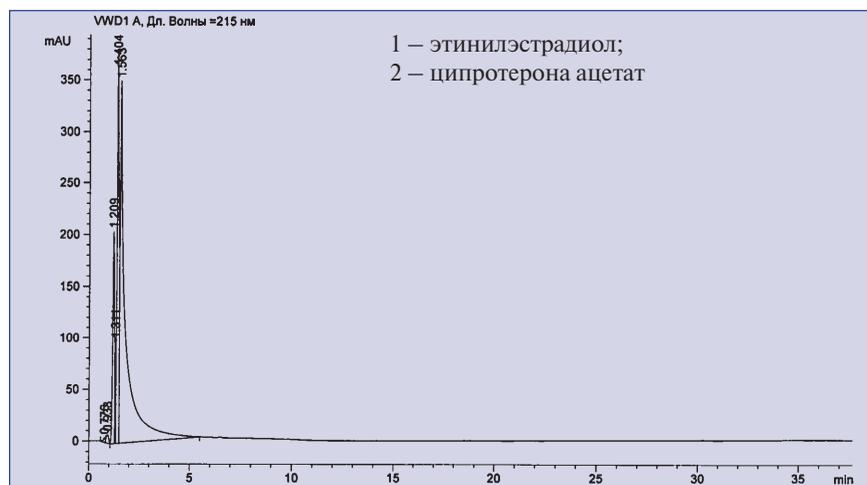


Рис. 3а. Хроматограмма раствора плацебо таблеток Диане-35

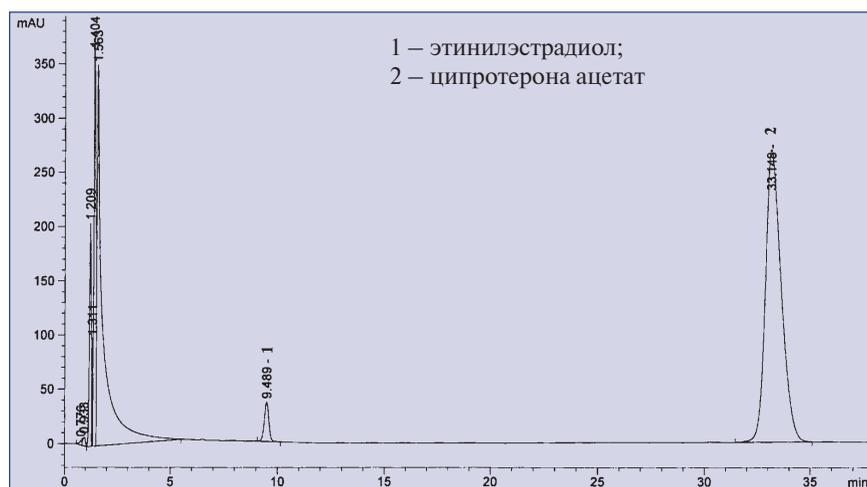


Рис. 3б. Хроматограмма раствора таблеток Диане-35

Таблица 2

**ПРАВИЛЬНОСТЬ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЭ И ЦА В МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЯХ МЕТОДОМ ВЭЖХ**

Количество определяемых веществ в % от заложенного в композиции	Состав модельной смеси, мкг		Найдено*, мкг		Регенерация*, %	
	ЭЭ	ЦА	ЭЭ	ЦА	ЭЭ	ЦА
70	24,5	1400	24,4	1390	99,6	99,6
80	28,0	1600	28,1	1605	100,4	100,3
90	31,5	1800	31,4	1794	99,7	99,7
100	35	2000	34,7	1995	99,1	99,8
110	38,5	2200	38,3	2192	99,5	99,6
120	42	2400	42,2	2403	100,5	100,1
130	45,5	2600	45,2	2591	99,3	99,7

\* – среднее из трех определений

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЭ И ЦА В ТАБЛЕТКАХ ДИАНЕ-35**

№	Название	Должно быть, мкг	Найдено, мкг (среднее из 7 определений)	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации (%)
1	ЭЭ	35,00	34,8	0,14	0,39
2	ЦА	2000,00	1987,0	0,82	0,21

**ВЫВОД**

Таким образом, разработана методика определения содержания этинилэстрадиола и ципротерона ацетата в препарате Диане-35 с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Доказана ее приемлемость для контроля качества путем расчета валидационных характеристик. Данная методика может быть использована лабораториями, занимающихся выявлением фальсификатов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Basic Tests for Pharmaceutical Substances; World Health Organization: Geneva, 1986; 75-76.
2. Santoro M.I., Kassab N.M. et al. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2002, 28(6), 742-744.
3. British Pharmacopoeia 2009. Monograph: Ethinylestradiol.
4. British Pharmacopoeia 2009. Monograph: Cyproterone acetate.
5. The United States Pharmacopoeia 36-National Formulary 31. Monograph: Ethinyl Estradiol.
6. Эпштейн, Н. А. Оценка пригодности (Валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (Обзор) / Н. А. Эпштейн // Хим.-фарм. журнал.-2004.-Т. 38, №4. С. 40-56.

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ДИФфуЗИОННО-УПОРЯДОЧЕННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СРЕДНЕЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ ПУЛЛУЛАНОВ

Н.Е. Кузьмина, С.В. Моисеев, В.И. Крылов, В.А. Яшкир, В.А. Меркулов

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

**Резюме:** В статье показана возможность применения метода диффузионно-упорядоченной спектроскопии ЯМР для изучения молекулярно-массового распределения и количественной оценки средневесовой молекулярной массы полидисперсных пуллуланов в широком диапазоне молекулярных масс. Получено регрессионное уравнение зависимости между величинами средневесовых молекулярных масс и коэффициентов самодиффузии пуллуланов, которое можно использовать в качестве калибровочного при количественной оценке средневесовой молекулярной массы этих полисахаридов.

**Ключевые слова:** диффузионно-упорядоченная спектроскопия ЯМР, коэффициент самодиффузии, средневесовая молекулярная масса, пуллуланы.

## THE POSSIBILITY OF USING DIFFUSION-ORDERED NMR SPECTROSCOPY FOR QUANTITATIVE ANALYSIS OF PULLULAN AVERAGE MOLECULAR WEIGHT

N.E. Kuzmina, S.V. Moiseev, V.I. Krylov, V.A. Yashkir, 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:** The article describes a possibility of using diffusion-ordered NMR spectroscopy technique for the investigation of molecular weight distribution and for quantitative analysis of the weight-average molecular weight of polydisperse pullulans in a wide range of molecular weights. The regression equation of the relationship between the values of weight-average molecular weights and pullulan self-diffusion coefficient has been derived. It can be used for calibration in quantitative analysis of the weight-average molecular weight of these polysaccharides.

**Key words:** diffusion-ordered NMR spectroscopy, diffusion coefficient, weight-average molecular weight, pullulans.

Одно из важных мест в фармакотерапии многих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы занимают лекарственные средства на основе полисахаридов. Установлено, что полисахариды стимулируют кроветворение и иммуногенез, а также неспецифическую резистентность к инфекции, интоксикации и лучевым поражениям, оказывают положительное влияние на течение воспалительного процесса, повышают устойчивость клеточных мембран и усиливают регенерацию тканей, активируют гипотиадреналовую систему [1]. В последнее время способность корректировать гемодинамические нарушения и активировать факторы иммунологической устойчивости организма была выявлена у пуллуланов — полисахаридов, продуцируемых в ходе микробиологического синтеза бактериями *Aerobasidium pullulans*. Было установлено, что изоволемическое возмещение пуллуланами кровопотери при геморрагическом шоке способствует быстрому устранению гипотензивной реакции и стабилизации системного артериального давления [2]. Радиационно-химическая модификация этих биополимеров при-

дает лекарственным средствам на их основе свойства направленной стимуляции гуморального и клеточно-го звеньев иммунной системы, комплемента и интерфероногенеза [3, 4].

Важной характеристикой пуллуланов, непосредственно влияющей на их физико-химические свойства, метаболизм и экскрецию, является средняя молекулярная масса. Количественное определение этого параметра у полимеров — достаточно сложная задача, которая в настоящее время решается с использованием различных физико-химических методов: осмометрии, вискозиметрии, ультрацентрифугирования, лазерной фотометрии светорассеяния и эксклюзивной геле-проникающей хроматографии (ГПХ). Новым и перспективным методом определения средней молекулярной массы полимеров является метод диффузионно-упорядоченной спектроскопии ЯМР (*Diffusion Ordered Spectroscopy, DOSY*). Метод *DOSY* ЯМР позволяет измерить диффузию различных молекулярных объектов (молекул, макромолекул, молекулярных комплексов, супрамолекулярных систем) под действием градиента магнитного поля [5–7].

Диффузную информацию можно использовать для количественной оценки размера молекулярного объекта и, соответственно, его молекулярной массы. Исследования последних лет показали, что метод DOSY ЯМР обладает большим потенциалом в исследовании средних молекулярных масс полимеров [8–10]. Цель данной работы – изучить зависимость диффузии макромолекул пуллуланов под действием градиента магнитного поля от их молекулярной массы и показать возможность применения метода DOSY ЯМР для количественной оценки средней молекулярной массы пуллуланов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали стандартные образцы пуллуланов производства компании *Shodex* (Япония), серия P-82 со средними молекулярными массами  $M_p$ <sup>1</sup> 5,9 кДа, 9,6 кДа, 21,1 кДа, 47,1 кДа, 107,0 кДа, 200 кДа, 344 кДа, 708,0 кДа. Регистрацию спектров <sup>1</sup>H и <sup>1</sup>H-DOSY проводили на ЯМР спектрометре *Agilent DD2 NMR System 600* при температуре 300 К. Анализируемые образцы в количестве 5 мг растворяли в 0,5 мл D<sub>2</sub>O (*Cambridge Isotope Laboratories, Inc.*), полученные растворы разбавляли в 10 раз и переносили в ЯМР-ампулы *Shigemi* со стеклянным плунжером для минимизации эффектов конвекции и неоднородности импульсов градиента магнитного поля. Для измерения коэффициентов самодиффузии использовалась последовательность *DBPPSTE* (*DOSY Bipolar Pulse Pair Stimulated Echo*). Кривые диффузионного затухания получали при последовательном 15-шаговом линейном увеличении амплитуды импульса градиента магнитного поля в интервале от 1,8 до 53 Гс/см при фиксированных значениях времени диффузии Δ (285 мс), длительности градиентного импульса δ (2,0 мс) и времени релаксации d1 (5с). Математическую обработку результатов осуществляли методом *DISCRETE* (*Discrete Sum of Exponential Decays*). Вывод корреляционного уравнения осуществляли с использованием программного обеспечения *Microsoft Excel*.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярная структура пуллуланов представляет собой полидисперсный линейный полимер глюкозы, состоящий из мальтотриозных единиц, соединенных α(1→6) – связями (рис. 1).

Вследствие полидисперсности любой образец пуллулана является набором макромолекул разной длины и разной массы, который описывают молекулярно-массовым распределением (ММР). Поэтому молекулярная масса полидисперсного полимера – среднестатистическая величина, зависящая от ММР и способа определения (т. е. типа усреднения). В химии полимеров различают среднечисловую ( $M_n$ ) и

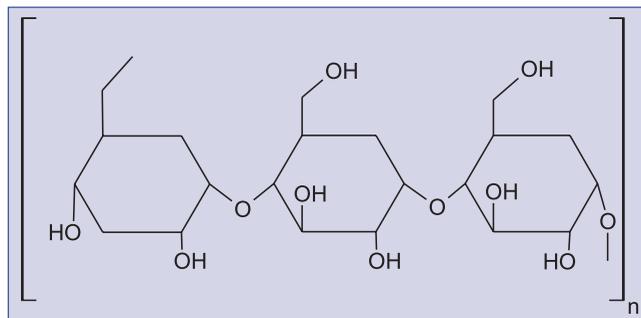


Рис. 1. Молекулярная структура мальтотриозной единицы пуллулана

среднемассовую ( $M_w$ ) молекулярные массы.  $M_n$  получают усреднением по числу макромолекул в полимере,  $M_w$  – усреднением по массе макромолекул в полимере. Различные экспериментальные методы позволяют измерить молекулярные массы разной степени усреднения. Так,  $M_n$  определяют методами эбулиграфии, паровой и мембранной осмометрии, криоскопии, методами определения концевых групп; методами светорассеяния, седиментации и диффузии. Поскольку метод *DOSY-ЯМР*, аналогично методу ГПХ, основан на учете диффузионных эффектов, он позволяет определять  $M_w$ .

Количественной характеристикой диффузии молекулярного объекта под действием градиента магнитного поля является его коэффициент самодиффузии ( $D$ ). Для оценки значения  $D$  молекулярных объектов в растворах в приближении диффузии твердой сферической частицы в изотропной континуальной среде применяют уравнение Стокса-Энштейна [9]:

$$D = k \cdot T / 6\pi\eta R_h, \quad (I)$$

где  $k$  – постоянная Больцмана (Дж·К<sup>-1</sup>),  $T$  – абсолютная температура (К),  $\eta$  – вязкость раствора (Н·с·м<sup>-2</sup>),  $R_h$  – гидродинамический радиус (м).

Для полимеров зависимость гидродинамических радиусов макромолекул от молекулярной массы хорошо описывается скейлинговым соотношением Флори [9]:

$$R_h \sim M^\alpha, \quad (II)$$

где  $\alpha$  – параметр, определяемый формой исследуемого объекта.

Отсюда следует, что при постоянных температуре, растворителе и концентрации раствора количественная зависимость молекулярной массы пуллуланов от коэффициента самодиффузии будет описываться степенной функцией:  $M_w = cD^{-a}$ , где  $c$  и  $a$  – числовые константы, определяемые формой макромолекулы пуллулана.

При определении числовых констант корреляционного уравнения  $M_w = cD^{-a}$  мы измеряли диффузионные характеристики растворов пуллуланов при фиксированных параметрах *DOSY ЯМР* эксперимента

<sup>1</sup>  $M_p$  – молекулярная масса в максимуме пика при определении средней молекулярной массы полимера методом ГПХ

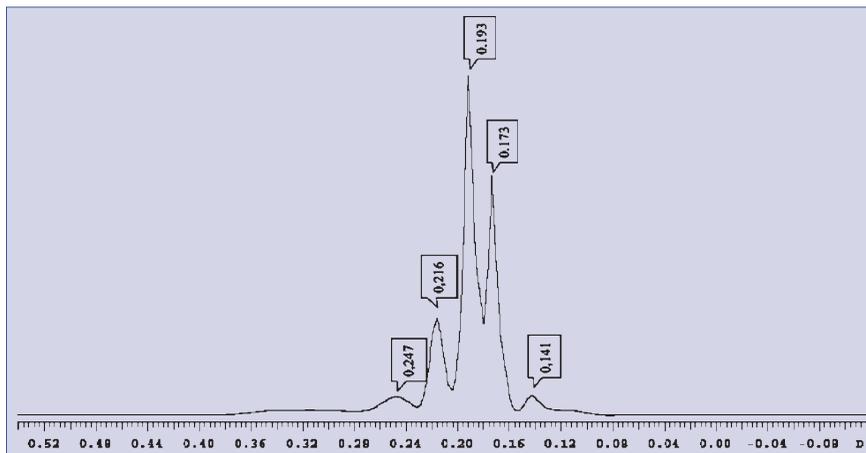


Рис. 2. Коэффициенты самодиффузий ( $D$ ) различных молекулярных фракций стандартном образце пуллулана P-200

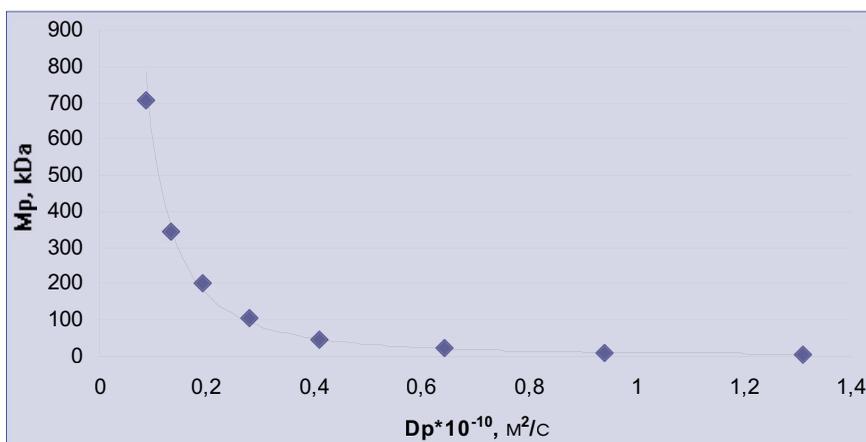


Рис. 3. Зависимость между экспериментальными значениями молекулярных масс  $M_p$  и коэффициентов самодиффузии  $D_p$  стандартных образцов пуллуланов

( $\Delta$  и  $\delta$ ). Значения этих параметров подбирали таким образом, чтобы воспроизвести литературное значение коэффициента самодиффузии воды в растворах полисахаридов ( $20,2 \times 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}^{-1}$  [10]) и обеспечить эффективное затухание сигнала спинового эха в течение действия импульсной последовательности.

Каждый стандартный образец пуллулана пред-

ставляет собой смесь молекулярных фракций в достаточно узком диапазоне молекулярных масс. Поэтому результатом проведения DOSY-ЯМР эксперимента с использованием одного стандартного образца является набор близких по значению величин  $D$ , характеризующих способность к диффузии каждой конкретной молекулярной фракции этого полимера. Например, на рис. 2 представлена диаграмма распределения  $D$  в стандартном образце пуллулана P-200, которая отражает молекулярно-массовое распределение в нем.

Из рис. 2 видно, что при подобранных условиях проведения DOSY-ЯМР эксперимента ( $c = 1 \text{ мг/мл}$ ,  $t = 300^\circ\text{К}$ ,  $\Delta = 285 \text{ мс}$ ,  $\delta = 2 \text{ мс}$ , интервал амплитуды импульса градиента магнитного поля  $1,8 \div 53 \text{ Гс/см}$ ) можно разделить смесь гомополимеров пуллулана и оценить количественно вклад каждой молекулярной фракции.

Максимальному пику на диаграмме распределения коэффициентов самодиффузии ( $D_p$ ) соответствует фракция с молекулярной массой  $M_p$ . Экспериментальные значения  $D_p$  пуллуланов и  $D$  воды водных растворов различных стандартных образцов пуллуланов представлены в табл. 1.

Низкая неопределенность измерения  $D_p$  пуллуланов и стабильность воспроизведения литературного значения  $D$  воды свидетельствуют о корректности полученных результатов.

Графическая зависимость величин  $M_p$  от  $D_p$ , представленная на рис. 3, описывается степенной функцией  $M_p = 9,4862 D_p^{-1,801}$ .

Таблица 1

**КОЭФФИЦИЕНТЫ САМОДИФФУЗИИ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ ПУЛЛУЛАНОВ, ОПРЕДЕЛЕННЫЕ МЕТОДОМ DOSY-ЯМР ( $c=1 \text{ мг/мл}$ ,  $t=300\text{К}$ ,  $\delta=2\text{мс}$ ,  $\Delta=285\text{мс}$ )**

Пуллулан	$M_p$ пуллулана, kDa	$D_p$ пуллулана, $10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$	$D$ воды, $10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$
P-5	5,9	$1,31 \pm 0,001$	$20,2 \pm 0,1$
P-10	9,6	$0,940 \pm 0,002$	$20,2 \pm 0,1$
P-20	21,1	$0,642 \pm 0,004$	$20,2 \pm 0,1$
P-50	47,1	$0,410 \pm 0,003$	$20,2 \pm 0,1$
P-100	107,0	$0,279 \pm 0,003$	$20,2 \pm 0,1$
P-200	200,0	$0,193 \pm 0,005$	$20,2 \pm 0,1$
P-400	344,0	$0,135 \pm 0,002$	$20,2 \pm 0,1$
P-800	708,0	$0,086 \pm 0,002$	$20,1 \pm 0,1$

Высокий коэффициент детерминации ( $R^2=0,9979$ ) характеризует хорошее качество установленной регрессионной зависимости. Полученное уравнение можно использовать в качестве калибровочного при количественной оценке среднemasсовой молекулярной массы пуллуланов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе изучения распределения значений коэффициентов самодиффузии в различных стандартных образцах пуллуланов можно сделать следующий

вывод: метод *DOSY*-ЯМР спектроскопии можно использовать при определении молекулярно-массового распределения и количественной оценке среднemasсовой молекулярной массы полидисперсных пуллуланов в широком диапазоне молекулярных масс. Преимуществом этого метода является получение наряду с диффузной также традиционной спектральной информации (значения химических сдвигов, мультиплетность сигналов), которая позволяет решать задачу определения строения полимера одновременно с задачей определения его среднemasсовой массы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Медуницын Н.В. Вакцинология. М.: Триада-Х, 2004. 448 с.
2. Хлябич Г.Н. Основные направления исследований по созданию перспективных технологий производства кровезаменителей. // Тез. докл. IV Всесоюз. науч.-техн. конф. «Актуальные проблемы улучшения качества кровезаменителей, консервантов крови, гормональных и органотерапевтических препаратов» (24–25 сентября 1991 г.). М., 1991. С. 3–9.
3. Кривенко С.И., Кушнерова Г.И., Гапанович В.Н. и др. Влияние нового кровезаменителя на основе полисахарида пуллулана на пролиферативную активность кровяных предшественников костного мозга человека и мыши *in vitro* // Тез. докл. Междунар. научн. конф. «Лекарственные препараты на основе модифицированных полисахаридов». Минск, 1998. С. 39–41.
4. Горещкая, И.С., Давыдов О.В., Петров П.Т. и др. Изучение в культурах клеток интерферогенных свойств неорондекса // Тез. докл. Междунар. научн. конф. «Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника» (Минск, 14-16 ноября 2001 г.). Минск, 2001. С. 53–56.
5. Morris K.F and Johnson Jr. C.S. Diffusion Ordered 2D-NMR Spectroscopy. //J. Am. Chem. Soc. 1992. V. 114. P. 3139–3141.
6. Price W.S. Pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance as a tool for studying translational diffusion: part 1. Basic theory. //Concept. Magn. Reson. 1997. V.9. P. 299–336.
7. Price W. S. Pulse-Field Gradient Nuclear Magnetic Resonance as a Tool for Studying Translational Diffusion Part 2. Experimental Aspects. //Concept. Magn. Reson. 1998. V. 10. P. 197–237.
8. Weibin Li, Hoyong Chung, Chris Daeffler, Jeremiah A. Johnson, and Robert H. Grubbs Application of  $^1\text{H}$  DOSY for Facile Measurement of Polymer Molecular Weights. // Macromolecules. 2012 V. 45. № 24. P. 9595–9603.
9. Харламов С.В., Латыпов Ш.К. Современная диффузионно-упорядоченная спектроскопия ЯМР в химии супрамолекулярных систем: возможности и ограничения. //Успехи химии. 2010. Т. 79. № 8. С. 699–719.
10. Viel S., Capitani D., Mannina L., and Segre A. Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy: A Versatile Tool for the Molecular Weight Determination of Uncharged Polysaccharides. //Biomacromolecules. 2003 V.4. P. 1843–1847.

## ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2014 ГОДА



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

можно в любом почтовом отделении России.

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

Стоимость подписки на первое полугодие 2014 года

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

# МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПОМЕЩЕНИЙ ЛАБОРАТОРИИ МИКРОБИОЛОГИИ. АНАЛИЗ РИСКОВ

О.В. Гунар, Н.Г. Сахно, М.В. Рощина

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

**Резюме:** В статье показаны возможность влияния окружающих факторов на качество анализов, выполняемых в лаборатории микробиологии Испытательного центра экспертизы качества ЛС и необходимость проведения микробиологического мониторинга чистых зон и помещений в период их эксплуатации. Для оценки степени опасности каждого источника рассматриваются факторы риска и категории критичности, на основе которых делается вывод о частоте проведения текущего мониторинга в лаборатории. Оцениваются основные риски, влияющие на результаты микробиологического исследования, описываются методы управления указанными рисками. Представлены также материалы по оптимизации процесса микробиологического мониторинга всех помещений лаборатории, в том числе не относящихся к чистой зоне.

**Ключевые слова:** экспертиза качества лекарственных средств, микробиологический мониторинг, факторы риска.

## ENVIRONMENTAL MONITORING OF MICROBIOLOGY LABORATORY PREMISES. RISK ANALYSIS

O.V. Gunnar, N.G. Sakhno, M.V. Roshchina

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 possible influence of environmental factors in the quality of analyses performed in the Laboratory of microbiology of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products Quality and the need for microbiological monitoring of clean areas and premises during the whole period of operational use. In order to assess the danger level of each source, the consideration of risk factors and criticality categories, which appear to be the basis for defining the frequency of routine monitoring in the laboratory is performed. Major risks affecting the results of microbiological studies are being assessed and the methods for managing these risks are described. It provides the data on optimizing the process of microbiological monitoring of the laboratory premises, including non-clean area.

**Key words:** drug quality evaluation, microbiological monitoring, risk factors.

В соответствии с современными требованиями [1] при выполнении асептических процессов на производстве или при контроле качества необходимо постоянно проводить микробиологический мониторинг, включающий исследование воздуха и чистоту рабочих поверхностей. Наряду с этим, в соответствии с МУК 4.2.734-99 [2] и утвержденными стандартными операционными процедурами (СОП), микробиологический мониторинг окружающей лабораторной среды охватывает: оценку качества воды очищенной; тестирование эффективности дезинфектантов; подтверждение качества стерилизации. Текущий мониторинг чистых помещений и чистых зон проводится в период их эксплуатации. Точки отбора проб выбираются на основе анализа рисков и результатов, полученных при классификации чистых помещений. Исследования, связанные с мониторингом, выполняются с такой частотой и при таком объеме отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать изменения уровня контаминации [1].

В соответствии с указанными положениями в лаборатории микробиологии Испытательного центра экспертизы качества ЛС (ИЦЭКЛС) проводится ми-

кробиологический мониторинг, в программу которого включают следующее:

- определение ответственных исполнителей и контролирующего лица;
- выбор адекватных методов анализа в соответствии с процедурой микробиологического мониторинга, описанной в рабочей инструкции;
- использование только откалиброванного оборудования и приборов, прошедших метрологическую аттестацию;
- установление допустимых пределов, уровней тревоги и действия;
- регистрацию полученных результатов в утвержденных протоколах, а в случае превышения установленных верхних пределов, проведение исследования и выполнение корректирующих мероприятий.

Целью настоящей работы является определение влияния окружающих факторов на качество анализов, выполняемых в лаборатории микробиологии, для постоянной гарантии стабильности асептических условий, выявления начальных отклонений и выработки корректирующих действий до возникновения ситуаций, приводящих к появлению ложных результатов.

Таблица 1

## КЛАССИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

Вероятность загрязнения ЛС (фактор А)		Легкость переноса (фактор В)		Близость к критическому участку (фактор С)		Эффективность мер защиты (фактор D)	
Баллы	Характеристика	Баллы	Характеристика	Баллы	Характеристика	Баллы	Характеристика
0	Нет	0	Нет	0	Наружный коридор	0	Защитный барьер (изолирующая технология)
0,5	Очень низкая	0,5	Очень низкая	0,5	Воздушный шлюз, внутренний коридор	0,5	Очень хорошая защита
1	Низкая	1	Низкая	1	Периферия чистого помещения	1	Хорошая защита
1,5	Средняя	1,5	Средняя	1,5	Основная площадь чистого помещения	1,5	Частичная защита
2	Высокая	2	Высокая	2	Критический участок	2	Отсутствие защиты

Категории критичности:

1 категория – уровень риска от 4 баллов и выше (мониторинг выполняется в процессе работы)

2 категория – уровень риска от 2 до 3,5 баллов (мониторинг выполняется ежемесячно)

3 категория – уровень риска от 0 до 1,5 баллов (мониторинг выполняется 1 раз в 6 месяцев)

Для оценки степени опасности каждого источника следует рассмотреть определенные факторы риска (таблица 1). При этом необходимо учитывать их потенциальное влияние на получаемый результат. К факторам риска относятся: А – вероятность загрязнения продукта, В – легкость переноса, С – близость к критическому участку, D – эффективность мер защиты.

С учетом всех имеющихся рабочих помещений лаборатории микробиологии был проведен анализ влияния указанных факторов на выполняемые процедуры и определены уровни риска, которые представлены в таблице 2.

В помещениях лаборатории сотрудники выполняют испытания различных лекарственных средств по показателям «Микробиологическая чистота», «Стерильность», проводят исследование образцов на наличие антимикробного действия в условиях испытания препаратов по указанным показателям.

На рис. 1–3 представлены схемы проведения рассматриваемых испытаний.

На основании анализа трех блок-схем основных процедур при испытании качества ЛС по микробиологическим показателям проведена оценка приоритета возможных рисков получения ложных результатов. Основные ошибки, приведенные в таблице 3, могут возникнуть в процессе приготовления питательных сред и используемых растворов, при отборе проб для испытания и разведении образцов, при посеве и инкубации питательных сред.

Полученные данные, представленные в таблице 3, позволяют расположить возможные риски в порядке увеличения степени их возможного влияния на результат анализа.

Таким образом, основными рисками, оказывающими влияние на результаты микробиологического

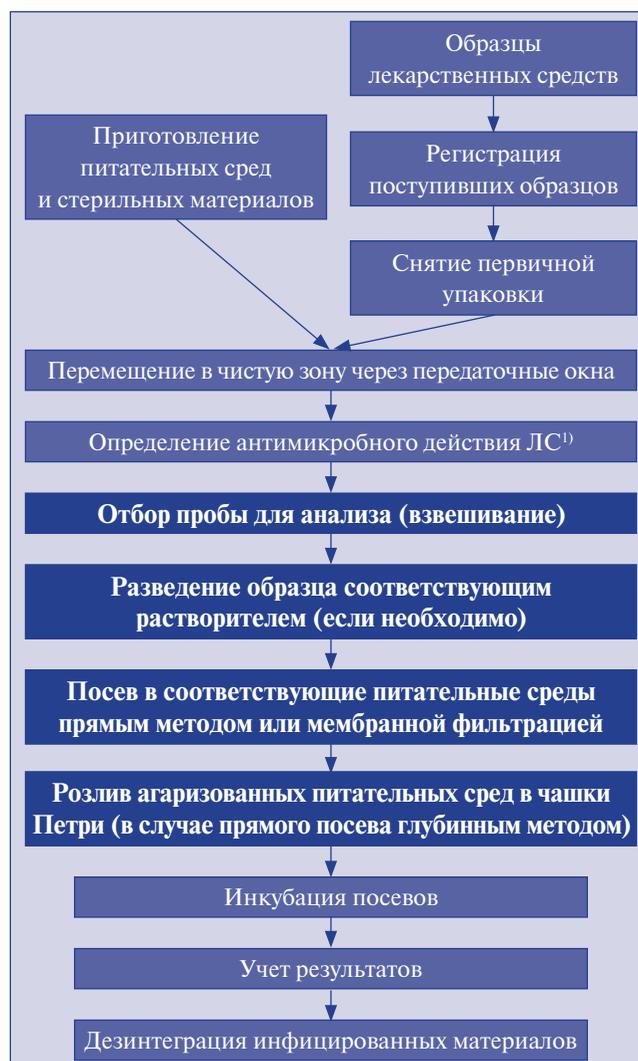


Рис. 1. Блок-схема проведения анализа по показателю «Микробиологическая чистота»

<sup>1)</sup> Схема определения антимикробного действия приведена на рисунке 3.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ РИСКА В РАЗЛИЧНЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ ЛАБОРАТОРИИ МИКРОБИОЛОГИИ

Наименование и назначение помещения	Факторы риска и их описание				Уровень по сумме баллов	Категория критичности
	A	B	C	D		
1	2	3	4	5	6	7
Средоварочная, стерилизационная (Приготовление питательных сред, стерилизация материалов)	0 (Риск загрязнения отсутствует. Нет контакта с ЛС)	0,5 (Очень низкая вероятность переноса микроорганизмов)	0,5 (Воздушный шлюз)	0 (Защитный барьер - шлюз)	1	3
Моечная (Обработка посуды, стерилизация посуды)	0 (Риск загрязнения отсутствует. Нет контакта с ЛС)	0,5 (Очень низкая вероятность переноса микроорганизмов)	0,5 (Воздушный шлюз)	0 (Передаточные окна)	1	3
Автоклавная (Дезинтеграция инфицированных материалов)	0 (Риск загрязнения отсутствует. Нет контакта с ЛС)	0,5 (Очень низкая вероятность контаминации. От боксовых помещений отделяет коридор)	0,5 (Внутренний коридор)	1 (Передаточные окна, внутренний коридор)	1	3
Термостатная, учет результатов (Инкубация посевов, учет результатов, микроскопия, идентификация)	0,5 (Вероятность контаминации очень низкая.)	0 (Вероятность переноса отсутствует.)	0,5 (Внутренний коридор)	0,5 (Внутренний коридор)	1,5	3
Бокс для определения микробиологической чистоты	2 (Вероятность контаминации очень высокая. Контакт с ЛС и материалами)	2 (Высокая вероятность переноса)	2 (Критический участок)	1,5 (Ламинарный шкаф)	7,5	1
Бокс для определения стерильности ЛС (Проведение анализа стерильности ЛС)	2 (Вероятность контаминации очень высокая. Контакт с образцами.)	2 (Высокая вероятность переноса)	2 (Критический участок)	1,5 (Ламинарный шкаф, повышенное давление)	7,5	1
Бокс для работы с микроорганизмами (Определение антимикробного действия ЛС, работа тест-штаммами)	2 (Вероятность контаминации очень высокая. Работа с ЛС и микроорганизмами)	2 (Высокая вероятность переноса)	2 (Критический участок)	1,5 (Ламинарный шкаф)	7,5	1
Предбоксник бокса для определения стерильности (Перемещение ЛС и материалов, термостатирование посевов)	0,5 (Очень низкая вероятность контаминации. Материалы во вторичной упаковке)	1,5 (Средняя вероятность переноса)	1 (Периферия чистого помещения)	0,5 (Пониженное давление)	3,5	2
Предбоксник бокса для работы с микроорганизмами (Перемещение ЛС и материалов)	1 (Низкая вероятность контаминации. Материалы в упаковке)	1 (Низкая вероятность переноса)	0,5 (Периферия грязного помещения)	1 (Повышенное давление)	3,5	2
Внутренний коридор между боксами (Перемещение ЛС и материалов)	1 (Низкая вероятность контаминации. Материалы в упаковке)	1 (Низкая вероятность переноса)	0,5 (Внутренний коридор)	1 (От боксов отделяют Предбоксники)	3,5	2

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
Шлюз (Переход персонала)	1 (Низкая вероятность контаминации).	1 (Низкая вероятность переноса)	0,5 (Воздушный шлюз)	0,5 (От боксов отделяет коридор и предбоксники)	3	3
Передаточные окна (Перемещение ЛС и материалов)	1 (Низкая вероятность контаминации. Материалы во вторичной упаковке)	0,5 (Очень низкая вероятность переноса микроорганизмов. От боксов отделяет коридор)	0,5 (Воздушный шлюз)	0,5 (От боксов отделяет коридор и предбоксники)	1,5	3
Коридор наружный (Перемещение ЛС и материалов, переход персонала)	0 (Риск контаминации отсутствует. ЛС в упаковке)	0,5 (Очень низкая вероятность переноса микроорганизмов. От грязной зоны отделяют шлюз, передаточные окна)	0 (Воздушный шлюз)	0 (От боксов отделяет шлюз и передаточные окна)	0,5	3
Офисное помещение (Размещение персонала, прием ЛС)	0 (Риск контаминации отсутствует. ЛС в упаковке)	0 (Перенос невозможен. От зоны отделяют 2 коридора, шлюз, передаточные окна)	0 (Наружный коридор)	0 (От зоны отделяют 2 коридора)	0	3

Таблица 3

### ОЦЕНКА ПРИОРИТЕТА РИСКОВ В СООТВЕТСТВИИ СО СХЕМАМИ ИСПЫТАНИЯ ЛС ПО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ [3]

№ п/п	Операция	Возможная ошибка	Вероятность обнаружения	Степень влияния	Вероятность возникновения	Приоритет риска
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]=[4]×[5]×[6]
1	Приготовление питательных сред, растворов	Отсутствие калибровки весов	1	3	1	3
		Отсутствие калибровки рН-метра	1	3	1	3
		Ошибка в процессе стерилизации	1	6	5	30
2	Перемещение в чистую зону	Неэффективность бактерицидных ламп в передаточных окнах	3	1	1	3
3	Отбор пробы	Отсутствие калибровки весов	1	1	1	1
		Нестерильность посуды	5	5	3	75
		Воздух	4	5	6	120
		Рабочие поверхности	5	4	4	80
		Персонал	4	5	6	120
4	Разведение образца	Нестерильность посуды	5	5	3	75
		Персонал	4	5	6	120
		Воздух	4	5	6	120
		Нестерильность разбавителя	4	6	4	96
5	Посев на питательные среды	Нестерильность посуды	5	5	3	75
		Персонал	4	5	6	120
		Воздух	4	5	6	120
		Нестерильность питательных сред	4	7	4	120
6	Инкубация	Ошибки в работе термостата	3	5	3	45
7	Дезинтеграция	Ошибки в работе автоклава	1	6	5	30



Рис. 2. Блок-схема проведения анализа по показателю «Стерильность»

исследования, являются: воздух, персонал, поверхности, правильность работы стерилизационного оборудования, стабильность и правильность работы инкубаторов (термостатов). Описание и методы управления указанными рисками приведены в таблице 4.



Рис. 3. Блок-схема процедуры определения антимикробного действия

Таблица 4

**УПРАВЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТНЫМИ РИСКАМИ, ВЛИЯЮЩИМИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

№ п/п	Риск	Выявляемое несоответствие	Контроль	Способы устранения
1	Воздух	Превышенное содержание микроорганизмов-контаминантов	Мониторинг по контрольным точкам: 1. стол весовой; 2. ламинарный шкаф; 3. отбор проб воздуха аспирационным методом.	Фильтры HEPA; бактерицидные лампы
2	Персонал	Микроорганизмы-контаминанты на одежде, руках персонала	Смывы с рук или отпечатки.	Обработка рук, перчаток антисептическим раствором
3	Поверхности	Превышенное содержание микроорганизмов на рабочих поверхностях	Смывы, отпечатки в контрольных точках: стол; ламинарный шкаф.	Обработка раствором спирта этилового 70 %.
4	Правильность работы стерилизационного оборудования	Ошибки при работе стерилизатора: несоответствующие температура, время стерилизации	1. Контроль процесса стерилизации с помощью индикаторов. 2. Проверка стерильности питательных сред и растворов.	Использование передаточных окон при перемещении питательных сред
5	Правильность работы инкубаторов	Непостоянность температуры инкубации	Аттестация оборудования по утвержденному плану. Контроль температуры два раза в день.	Обработка раствором спирта этилового 70 %

Таблица 5

## ПРЕДЕЛЫ ДОПУСТИМОЙ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ [4]

Класс чистоты	Воздух, КОЕ/м <sup>3</sup>	Пластины диаметром 90 мм, КОЕ/4 часа	Пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	5 пальцев, КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

При управлении рисками в ходе проведения микробиологического мониторинга существенную роль играет класс чистоты помещения, определенный в ходе аттестации, проводимой в установленном порядке аккредитованной организацией. Класс чистоты согласно существующим отечественным и зарубежным требованиям определяется количеством частиц и микроорганизмов в 1 м<sup>3</sup> воздуха. Пределы содержания частиц в оснащем и эксплуатируемом состоянии различны, а нормы содержания микроорганизмов установлены только для эксплуатируемого состояния лаборатории. Микробиологический мониторинг в оснащем состоянии может проводиться в рамках валидации чистых помещений [4].

Нормативные требования к качеству производственной среды в зависимости от класса чистоты приведены в таблице 5.

По результатам мониторинга микроорганизмов устанавливаются уровень тревоги и уровень действия [1]. Уровень тревоги – значение, предупре-

ждающее о том, что результат в данной точке хуже обычного и может достичь уровня действия. Уровень действия – значение, превышение которого должно вызвать незамедлительную ответную реакцию.

В лаборатории микробиологии ИЦЭКЛС рассматриваемые вопросы решались еще на стадии создания лаборатории. В реализованном проекте предусмотрена организация движения материальных и воздушных потоков, исключая разнонаправленные потоки в критических зонах.

Таким образом, анализ рисков позволяет установить особенности микробиологического мониторинга для конкретных помещений лаборатории микробиологии и определить критические точки для отбора проб. На основе анализа рисков проводится оптимизация процесса мониторинга всех помещений лаборатории, в том числе не относящихся к чистой зоне. Это служит важной ступенью при разработке СОП и является частью системы менеджмента качества.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (утв. приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г № 961) [электронный ресурс] – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_152004/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/)
2. МУК 4.2.734-99 Микробиологический мониторинг производственной среды. Методические указания. – М: Минздрав России, 1999.
3. ГОСТ Р 51901.12-2007 (МЭК 60812:2006) Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий отказов. – М.: Стандартинформ, 2008.
4. Гаклова Я. Микробиологический мониторинг [электронный ресурс] URL: <http://favea.org/>

# ПРИМЕНЕНИЕ МАТРИЧНОГО МЕТОДА И МЕТОДА КРАЙНИХ ВАРИАНТОВ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ СРОКОВ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Е.Л. Ковалева, Л.И. Митькина, И.А. Прокопов, И.В. Сакаева,  
Н.Д. Бунятян, Е.И. Саканян

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

**Резюме:** Описаны основные подходы и приведены рекомендации по использованию матричного метода и метода крайних вариантов при установлении сроков годности лекарственных средств. Использование данных методов позволяет в ряде случаев значительно сократить объем исследований, проводимых разработчиками и производителями при изучении стабильности лекарственных средств. Приведенные данные могут быть полезными при проведении оценки корректности предоставляемых заявителями данных по изучению стабильности лекарственных средств.

**Ключевые слова:** стабильность лекарственных средств, срок годности лекарственного средства, метод крайних вариантов, матричный метод.

## MATRIX METHOD AND METHOD OF EXTREME VALUES FOR DRUG SHELF-LIFE ESTABLISHING

E.L. Kovaleva, L.I. Mit'kina, I.A. Prokopov, I.V. Sakaeva,  
N.D. Bunyatyán, E.I. Sakanyan

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 provides basic approaches and recommendations for using the matrix method and the method of extreme values for drug shelf life establishing. These methods allow in certain cases to considerably reduce the amount of tests conducted by developers and manufacturers when studying drug stability. The information provided may be helpful in evaluating the correctness of the data, provided by applicants related to studying drug stability.

**Key words:** drug stability, drug shelf life, method of extreme values, matrix method.

Изучение стабильности лекарственных средств является одной из наиболее трудоемких и затратных стадий фармацевтической разработки лекарственного средства, как по времени, так и по ресурсам.

В качестве примера, иллюстрирующего масштаб проводимых исследований, можно привести план по исследованию стабильности таблеток эналаприла дозировок 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг, которые предполагается выпускать в двух различных видах первичной упаковки — блистеры и флаконы. Предполагаемый срок годности таблеток — 3 года. Для надлежащего подтверждения стабильности данного лекарственного препарата по полному протоколу в условиях долгосрочных испытаний необходимо провести исследование каждой дозировки в каждом заявленном виде первичной упаковки в течение всего заявленного срока годности на образцах не менее трех серий [1, 2]. Минимальное количество показателей качества, подлежащих испытанию, например для лекарственной формы «таблетки», проводимое согласно нормативной документации в каждой временной точке, — 4 (описание, растворение, посторонние примеси, количественное определение).

Каждое испытание, для получения статистически достоверных результатов, необходимо проводить в трех повторностях. Количество временных точек, в которых лекарственный препарат подлежит изучению, составляет не менее 9 (начальная точка, 3 мес, 6 мес, 9 мес, 12 мес, 18 мес, 24 мес, 30 мес, 36 мес). Таким образом, общее количество исследований в течение 3 лет должно составить 2592 (4 дозировки × 3 серии × 2 вида упаковки × 4 показателя × 3 повторности × 9 временных точек). Несложно представить, какое количество расходных материалов, реактивов и стандартных образцов требуется для изучения стабильности лекарственных средств, выпускаемых на предприятии, номенклатура выпускаемой продукции которого составляет, к примеру, 50 наименований. Не стоит забывать о трудовых ресурсах и об экологической составляющей масштабных лабораторных испытаний.

В конечном итоге все расходы закладываются в стоимость производимой продукции, что непосредственно оказывает влияние на доступность лекарственных препаратов населению Российской Федерации.

Для сокращения объемов проводимых исследований за рубежом широко практикуется использование так называемых методов крайних вариантов (*bracketing*) и матричного метода (*matrixing*). Основные подходы к проведению испытаний регламентирует соответствующее руководство *ICH* [3], выпущенное в 2002 году. Предшествовали данному руководству *ICH* документ 1997 года Комитета по патентованным лекарственным средствам (*CPMP*) [4] и Центра оценки и исследования лекарственных средств (*CDER*) – проект руководства по общим принципам изучения стабильности, выпущенный в 1998 году [5].

**Метод крайних вариантов (*bracketing*)** – метод изучения стабильности, при котором во всех временных точках по полному протоколу тестируют только образцы с крайними вариантами факторов.

Факторы исследования стабильности – это переменные (например, дозировка, размер упаковки и (или) номинальный объем), подлежащие оценке в рамках исследования по степени их влияния на стабильность лекарственного средства.

При использовании метода крайних вариантов во всех временных точках тестируются только образцы с крайними (предельными) вариантами факторов (например, дозировки, размер контейнера и (или) номинальный объем). Предполагается, что стабильность любых промежуточных вариантов соответствует стабильности исследуемых крайних вариантов.

Исследование крайних вариантов допускается в отношении нескольких дозировок с пропорциональным составом; в случае одного и того же вида упаковки, если при прочих равных имеются различия в размере упаковки или номинальном объеме лекарственного средства.

Исследование крайних вариантов допускают в отношении нескольких дозировок, идентичных или близких по составу. Например (перечень неполный):

- таблетки с различными дозировками, различающиеся по количеству исходной таблеточной массы/гранулята;
- капсулы с различными дозировками, различающиеся по массе содержимого, имеющего пропорциональный состав;
- растворы для приема внутрь, лишь незначительно различающиеся по составу (например, за счет красителей или ароматизаторов).

Если в разных дозировках были использованы различные вспомогательные вещества и (или) если состав непропорционален, проведение исследования крайних вариантов недопустимо.

Если стабильность крайних вариантов различается между собой, то промежуточные варианты признаются не более стабильными, чем наименее стабильный крайний вариант (т.е. срок годности промежуточных вариантов не должен превышать таковой наименее стабильного крайнего варианта).

В таблице 1 приведен пример применения метода крайних вариантов для лекарственного препарата, представленного в трех дозировках и трех размерах упаковки.

Выбранные исследуемые образцы необходимо анализировать во всех временных точках, как и в случае полного изучения.

Возвращаясь к примеру, приведенному в начале статьи, использование метода крайних вариантов позволило бы сократить объем проводимых испытаний вдвое, при условии пропорциональности состава таблеток всех четырех дозировок.

При использовании *матричного метода* в определенный момент времени исследуется лишь подгруппа из общего числа образцов всех комбинаций факторов, подлежащих изучению. В очередной момент времени проводят исследование другой подгруппы образцов всех комбинаций факторов. К различным факторам одного и того же лекарственного средства, например, относятся: совокупность различных серий, различных дозировок, различных размеров одной и той же упаковки и, в ряде случаев, различные укупорочные системы одной упаковки.

Применение матричного метода допускается в отношении нескольких дозировок, идентичных или близких по составу.

Например (перечень неполный):

- таблетки с различными дозировками, различающиеся по количеству исходной таблеточной массы/гранулята;
- капсулы с различными дозировками, различающиеся по массе ее содержимого, имеющего пропорциональный состав;
- растворы для приема внутрь, лишь незначительно различающиеся по составу (например, за счет красителей или ароматизаторов).

Таблица 1

#### ПРИМЕР ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА КРАЙНИХ ВАРИАНТОВ

Дозировка		50 мг			75 мг			100 мг		
Серия		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Вместимость упаковки	15 мл	Т	Т	Т				Т	Т	Т
	100 мл									
	500 мл	Т	Т	Т				Т	Т	Т

Примечание: Т – исследуемый образец

Примерами других факторов, в отношении которых допускается использовать матричный метод, являются серии, произведенные одним и тем же способом на одном и том же оборудовании, размеры упаковок и (или) номинальные объемы при одной и той же укупорочной системе контейнера.

План исследования с использованием матричного метода должен быть составлен таким образом, чтобы каждая комбинация факторов изучалась в равной мере на протяжении необходимого срока исследования и в последней временной точке.

Все выбранные комбинации факторов необходимо изучить в первую и последнюю временные точки, тогда как в промежуточные точки изучению будут подлежать лишь определенные доли комбинаций. При использовании матричного метода необходимо убедиться, что анализ всех выбранных комбинаций факторов будет проводиться не менее чем в трех временных точках, включая первую и последнюю.

В таблице 2 представлены примеры планирования временных точек контроля при использовании матричного метода в отношении двух дозировок (S1 и S2). Терминами «сокращение наполовину» и «сокращение на треть» обозначается степень сокращения по отношению к изучению во всех временных точках. Например, при «сокращении» наполовину исключают каждую вторую временную точку, при «сокращении на одну треть» — каждую третью. Вследствие полного анализа всех комбинаций факторов в некоторых временных точках в примерах, представленных

в таблице 2, величина сокращений меньше чем половина и одна треть. Указанные примеры включают полное тестирование в первой, последней точках и точке, соответствующей 12 мес. Поэтому итоговое сокращение меньше половины (15/48, а не 24/48) и одной трети (10/48, а не 16/48) соответственно.

В таблицах 3а и 3б представлены дополнительные примеры с использованием матричного метода в отношении лекарственного препарата с тремя дозировками и тремя размерами контейнера. В таблице 3а представлен план применения матричного метода только к временным точкам, а в таблице 3б — и к временным точкам, и к факторам. В таблице 3а анализу подлежат все комбинации серии, дозировки и размера контейнера, тогда как в таблице 3б некоторые комбинации не исследуются.

Степень сокращения по отношению к полному исследованию зависит от количества комбинаций факторов, подлежащих оценке. Чем больше факторов и чем больше вариантов одного фактора, тем большего сокращения можно достичь.

Таким образом, использование метода крайних вариантов и матричного метода при изучении стабильности лекарственных средств приведет к значительному сокращению объема исследований и затрат на их проведение [6].

Изложенные процедуры научно обоснованы, приняты регулирующими органами за рубежом и могут быть рекомендованы к применению отечественными производителями.

Таблица 2

**ПРИМЕРЫ ПЛАНИРОВАНИЯ ВРЕМЕННЫХ ТОЧЕК КОНТРОЛЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТРИЧНОГО МЕТОДА В ОТНОШЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА С ДВУМЯ ДОЗИРОВКАМИ «СОКРАЩЕНИЕ НАПОЛОВИНУ»**

Временные точки (мес.)			0	3	6	9	12	18	24	36
Дозировка	S1	Серия 1	Т	Т		Т	Т		Т	Т
		Серия 2	Т	Т		Т	Т	Т		Т
		Серия 3	Т		Т		Т	Т		Т
	S2	Серия 1	Т		Т		Т		Т	Т
		Серия 2	Т	Т		Т	Т	Т		Т
		Серия 3	Т		Т		Т		Т	Т

Примечание: Т – исследуемый образец

**«СОКРАЩЕНИЕ НА ТРЕТЬ»**

Временные точки (мес.)			0	3	6	9	12	18	24	36
Дозировка	S1	Серия 1	Т	Т		Т	Т		Т	Т
		Серия 2	Т	Т	Т		Т	Т		Т
		Серия 3	Т		Т	Т	Т	Т	Т	Т
	S2	Серия 1	Т		Т	Т	Т	Т	Т	Т
		Серия 2	Т	Т		Т	Т		Т	Т
		Серия 3	Т	Т	Т		Т	Т		Т

Примечание: Т – исследуемый образец

Таблица 3а

## ПРИМЕНЕНИЕ МАТРИЧНОГО МЕТОДА К ВРЕМЕННЫМ ТОЧКАМ

Дозировка	S1			S2			S3		
Размер контейнера	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Серия 1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
Серия 2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
Серия 3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

Примечание: S1, S2 и S3 – различные дозировки; A, B и C – различные размеры контейнеров; T – исследуемый образец; T1, T2, T3 – точки контроля, где:

Временная точка (мес.)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

Таблица 3б

## ПРИМЕНЕНИЕ МАТРИЧНОГО МЕТОДА К ВРЕМЕННЫМ ТОЧКАМ И ФАКТОРАМ

Дозировка	S1			S2			S3		
Размер контейнера	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Серия 1	T1	T2		T1	T2		T1	T2	
Серия 2		T3	T1		T3	T1		T3	T1
Серия 3	T3		T2	T3		T2	T3		T2

Примечание: S1, S2 и S3 – различные дозировки; A, B и C – различные размеры контейнеров; T – исследуемый образец; T1, T2, T3 – точки контроля, где:

Временная точка (мес.)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, XII издание. / Под ред. Юргеля Н.В., часть 1. / М.: «Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 696 с.
2. Методические рекомендации по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации. Утверждены приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.11.2011 № 1413н.
3. Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1D // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [электронный ресурс]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf)
4. Committee for Proprietary Medicinal Products, «Reduced Stability Testing Plans – Bracketing and Matrixing», CPMP/QWP/157/96 (1997) (Withdrawn)
5. FDA, «Stability Testing of Drug Substances and Drug Products», Draft Guidance for Industry (1998) [электронный ресурс]. URL: [www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf)
6. Ray Munden. The role of bracketing and matrixing in efficient design of stability protocols. Dec 1, 2005// Pharmaceutical technology Europe [электронный ресурс]. URL: <http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=267699>

# ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: СТАНДАРТНЫЕ СХЕМЫ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ

А.И. Губенко, Н.Н. Еременко

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

**Резюме:** В статье представлены современные принципы лечения хронического гепатита С, приведен перечень зарегистрированных на сегодняшний день препаратов для лечения данной патологии, в частности, интерферонов и рибавирина. Использование в терапии хронического гепатита С новых ингибиторов протеиназы телапревира и боцепревира существенно повышает эффективность противовирусной терапии у пациентов с генотипом 1 HCV, особенно у больных, ранее не отвечавших на стандартную противовирусную терапию.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусная терапия, препараты интерферона, ингибиторы протеазы.

## CHRONIC HEPATITIS C: COMMON AND NEW APPROACHES TO PROTEASE INHIBITORS INCLUDING TREATMENT

A.I. Gubenko, N.N. Eremenko

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 describes modern principles of chronic hepatitis C treatment. It provides a list of currently authorized preparations for the treatment of the mentioned disease, in particular interferons and ribavirin. Using new proteinase inhibitors telaprevir and boceprevir for chronic hepatitis C treatment significantly improves the efficiency of antiviral therapy in patients with genotype 1 HCV, particularly in patients, who used to showed no response to usual antiviral therapy before.

**Key words:** chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon preparations, protease inhibitors.

На сегодняшний день в мире насчитывается около 200 млн человек, страдающих хроническим гепатитом С (ХГС). Россия относится к странам, в которых от 2 до 3% населения инфицированы этим вирусом. По широте распространения, уровню заболеваемости, тяжести течения, частоте развития хронических форм и наносимому экономическому ущербу вирусный гепатит С занимает в России одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека [1].

Специфическая профилактика данной инфекции отсутствует, поскольку выраженная изменчивость генома вируса гепатита С (HCV) создает серьезные трудности для разработки вакцины. Поэтому вопросы противовирусной терапии занимают особое место среди проблем хронического вирусного гепатита С.

История лечения ХГС насчитывает немногим более двух десятилетий. В 1986 году впервые были опубликованы данные о применении рекомбинантного интерферона альфа-2 для лечения гепатита ни-А ни-В, который был эффективен в отношении этой формы гепатита, хотя после прекращения терапии нередко развивался рецидив инфекции. В последующие годы схемы лечения ХГС, который в 1989 году был выделен из группы гепатитов ни-А ни-В, непрерывно совершенствовались, но ни повышение дозы

интерферонов, ни увеличение продолжительности лечения не позволили достигнуть устойчивого вирусологического ответа более чем у 20% больных. Однако, интерферон альфа был и является основой всех разработанных схем лечения ХГС [1–4].

До начала 1980-х годов производство интерферона альфа осуществлялось путем получения нативного интерферона альфа человека. С открытием гена интерферона альфа началась эра его биотехнологического синтеза [5].

Получение рекомбинантного интерферона путем микробиотехнологического синтеза было признано более перспективным. Данный способ получения препарата обеспечивает возможность получения желаемого продукта со значительно более высоким выходом из сравнительно недорогого исходного сырья. Используемые при этом подходы позволяют создать оптимальные для бактериальной экспрессии варианты структурного гена, а также регуляторных элементов, контролирующих его экспрессию. В качестве исходных микроорганизмов используют различные конструкции штаммов *Pichia pastoris*, *Pseudomonas putida* и *Escherichia coli* [6–9].

Еще одним этапом в лечении больных ХГС было внедрение в клиническую практику пегилирован-

ных интерферонов, создание которых позволило существенно улучшить фармакокинетические свойства этих препаратов, увеличить период их полувыведения, улучшить переносимость, снизить иммуногенность и, как следствие всего перечисленного, значительно повысить качество жизни пациента в процессе лечения. В результате улучшения фармакокинетических свойств препарата стало возможным назначение пегилированного интерферона один раз в неделю [1].

В настоящее время в мире и в России стандартом лечения ХГС является сочетание пегилированного интерферона альфа-2а и альфа-2b с рибавирином. Ключевыми факторами успеха терапии являются оптимальная доза препаратов и достаточная продолжительность лечения [2–4].

В России последние обновленные рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С были разработаны в 2013 году экспертной группой по вопросам вирусных гепатитов в соответствии с поручением Министра здравоохранения Российской Федерации от 6 августа 2012 г. № 68 [3].

Доза пегинтерферона альфа-2b определяется из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела 1 раз в неделю. Доза пегинтерферона альфа-2а является фиксированной и составляет 180 мкг 1 раз в неделю. Доза рибавирина зависит от массы тела и составляет: 800 мг/сут (менее 65 кг), 1000 мг/сут (65–85 кг), 1200 мг/сут (86–105 кг), 1400 мг/сут (более 105 кг), согласно действующей инструкции по медицинскому применению [2–4].

Оптимальная продолжительность лечения зависит от генотипа вируса гепатита С: при инфицировании 1-м генотипом она составляет 48 недель, 2-м и 3-м — 24 недели. По 4-му и 6-му генотипам рекомендуется 48-недельный курс, по генотипу 5 информация недостаточна для формулировки лечебных рекомендаций [2–4].

Основным критерием эффективности лечения считают достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), когда РНК *HCV* отсутствует через 24 недели после окончания лечения при пороге чувствительности ПЦР не более 50 МЕ/мл [2–4].

В России используется также комбинированная терапия ХГС стандартным интерфероном (3 млн МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно) в со-

четании с рибавирином (из расчета на массу тела), однако эффективность такой схемы лечения ниже, чем при применении комбинации пегилированного интерферона и рибавирина [2, 3].

Тем не менее, в условиях ограниченного экономического ресурса, на основании полученного в России опыта [10–12] этот вид противовирусной терапии может применяться следуя принципу «терапия согласно вирусологическому ответу» для особой группы пациентов — молодой возраст (менее 40 лет), генотип 2 и 3 *HCV* (не 1), отсутствие выраженного фиброза/цирроза печени, отсутствие сопутствующих заболеваний и факторов неблагоприятного прогноза в достижении УВО, при условии достижения быстрого вирусологического ответа и раннего вирусологического ответа. При условии соблюдения описанных выше условий частота развития УВО составляет 84–94% [3].

Препараты пегинтерферона альфа-2а и альфа-2b, вошедшие в международные и отечественные руководства по лечению ХГС и зарегистрированные на сегодняшний день в РФ, представлены в таблице 1, зарегистрированные препараты рибавирина в таблице 2. Инъекционные препараты стандартного интерферона альфа, зарегистрированные в РФ, представлены в таблице 3. Информация взята из базы данных «Реестр зарегистрированных лекарственных средств» (БД «РЗЛС»), которая ведется в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ и содержит информацию о регистрации лекарственных средств за все годы существования системы электронного учета процесса регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения в России.

Однако существующая в настоящее время стандартная схема лечения больных ХГС пегилированным интерфероном и рибавирином оказывается эффективной далеко не у всех пациентов. Прежде всего, это касается пациентов с генотипом 1 *HCV*, особенно с выраженным фиброзом или циррозом печени, более половины из которых не отвечает на стандартную противовирусную терапию [1, 13].

Еще одна серьезная проблема — увеличение числа пациентов, не ответивших на лечение пегилированным интерфероном и рибавирином [1, 13].

Таблица 1

**ПРЕПАРАТЫ ПЭГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2А И АЛЬФА-2В, ВОШЕДШИЕ В МЕЖДУНАРОДНЫЕ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ РУКОВОДСТВА ПО ЛЕЧЕНИЮ ХГС И ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ В РФ (ПО ДАННЫМ НА ИЮЛЬ 2013 Г., ТОЛЬКО ДЕЙСТВУЮЩИЕ РУ)**

Торговое название	Лекарственная форма	Владелец РУ
ПегИнtron (интерферон альфа -2b)	лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения	Schering-Plough Labo N.V., Бельгия
Пегасис (интерферон альфа -2a)	раствор для подкожного введения	F.Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария

**ПРЕПАРАТЫ РИБАВИРИНА, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РФ  
(ПО ДАННЫМ НА ИЮЛЬ 2013 Г., ТОЛЬКО ДЕЙСТВУЮЩИЕ РУ)**

Торговое название	Лекарственная форма	Владелец РУ
Рибавин	капсулы 100, 200 мг	Lupin Ltd, Индия
Рибапег	капсулы 200 мг	Нижфарм ОАО, Россия
Рибавирин	капсулы 200 мг	Северная звезда ЗАО, Россия
Рибавирин	капсулы 200 мг	Вертекс ЗАО, Россия
Веро-Рибавирин	капсулы 200 мг	Верофарм ОАО, Россия
Ребетол	капсулы 200 мг	Schering-Plough Labo N.V., Бельгия
Рибавирин	капсулы 200 мг	Озон ООО, Россия
Рибавирин	капсулы 200 мг	Фармпроект ЗАО, Россия
Рибавирин-ФПО	капсулы 200 мг	Оболенское – фармацевтическое предприятие ЗАО, Россия
Триворин	капсулы 200, 400 мг	Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль
Рибавирин-ЛИПИНТ	лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь 500 мг	Вектор-Медика ЗАО, Россия
Рибавирин	таблетки 200 мг	Пранафарм ООО, Россия
Рибапег	таблетки 200 мг	Макиз-Фарма ЗАО, Россия
Рибамидил	таблетки 200 мг	Биофарма ЗАО, Россия
Рибамидила таблетки 0.2 г	таблетки 200 мг	Россия
Рибавирин	таблетки 200 мг	Валента Фармацевтика ОАО, Россия
Рибавирин	таблетки 200 мг	Канонфарма продакшн ЗАО, Россия

**ИНЪЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СТАНДАРТНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ  
НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ В РФ (ПО ДАННЫМ НА ИЮЛЬ 2013 Г., ТОЛЬКО ДЕЙСТВУЮЩИЕ РУ)**

Торговое название	Лекарственная форма	Владелец РУ
Интрон-А	раствор для внутривенного и подкожного введения	Schering-Plough Labo N.V., Бельгия
Альтевир	раствор для инъекций	Фармапарк ООО, Россия
Реаферон-ЕС	лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения	Вектор-Медика ЗАО, Россия
Лайфферон	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного, субконъюнктивального введения и закапывания в глаз	Вектор-Медика ЗАО, Россия
Лайфферон	раствор для внутримышечного, субконъюнктивального введения и закапывания в глаз	Вектор-Медика ЗАО, Россия
Интерфераль	лиофилизат для приготовления раствора для инъекций	ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА ФГУП, Россия
Реальдирон	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения	Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль
Реальдирон	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 5 млн. МЕ	Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль
Лейкинферон для инъекций сухой	лиофилизат для приготовления раствора для инъекций	Россия
Интерферон человеческий лейкоцитарный для инъекций	раствор для инъекций	Россия
Альфаферон	раствор для инъекций	Alfa Wassermann S.p.A., Италия

Хотя повторный курс стандартной противовирусной терапии позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа у части таких пациентов (прежде всего при наличии рецидива *HCV*-инфекции), вероятность его существенно ниже, чем у первичных больных [13].

Различные меры, направленные на повышение приверженности пациентов лечению, в частности, путем адекватного контроля нежелательных эффектов (например, применение эритропоэтина при анемии), позволяют повысить частоту устойчивого вирусологического ответа, однако очевидно, что добиться значительного улучшения результатов лечения у больных с генотипом 1 *HCV* можно только путем разработки новых противовирусных препаратов [13].

Учитывая это, учеными всего мира ведется активный поиск новых лекарственных средств, с помощью которых удалось бы достичь эрадикации вируса. На сегодняшний день в клинических исследованиях изучаются десятки препаратов, непосредственно блокирующих репликацию *HCV*. В 2011 году после 20 лет затишья в области терапии гепатита С первые два из них — теллапревир и боцепревир — были зарегистрированы в США и Европе для лечения больных, инфицированных генотипом 1 вируса [14].

В России теллапревир под торговым названием Инсиво в лекарственной форме «таблетки, покрытые оболочкой» 375 мг, производства «Янссен-Силаг С.п.А.», Италия, был зарегистрирован в декабре 2012 года, боцепревир под торговым названием Виктрелис в лекарственной форме «капсулы» 200 мг, производства «Шеринг Плау Лабо Н.В.», Бельгия, был зарегистрирован в мае 2013 года.

Оба новых препарата относятся к группе ингибиторов протеазы. Они блокируют действие этого фермента, в результате чего нарушается процесс синтеза вирусных белков. Включение ингибиторов протеазы *HCV* в схему противовирусной терапии позволило увеличить частоту устойчивого вирусологического ответа у первичных пациентов в среднем до 70–80% [15, 16].

Очень хороших результатов удалось добиться и у пациентов, не ответивших на предыдущую стандартную противовирусную терапию. Например, в исследовании *REALISE* присоединение теллапревира к стандартным препаратам у таких больных привело к увеличению частоты устойчивого вирусологического ответа в среднем с 17% до 65% [14, 17].

Ответа на тройную терапию удалось добиться даже у трети пациентов, резистентных к интерферону («нулевой» ответ на предыдущую терапию). На основании результатов рандомизированных клинических исследований III фазы комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа, рибавирином и ингибитором протеазы была признана оптимальной схемой противовирусной терапии у пациентов с генотипом 1 *HCV* в рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени, опубликованных в 2011 году [17].

Таким образом, на сегодняшний день стандартом лечения ХГС является комбинация пегилированного интерферона альфа и рибавирина. Применение новых ингибиторов протеазы (теллапревира и боцепревира) в комплексном лечении вирусного гепатита расширяет возможности фармакотерапии пациентов, плохо поддающихся лечению стандартной терапией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты: Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. 160 с.
2. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. с соавт. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // РЖГК 2010 г. № 6.
3. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. 2013. // Вопросы и ответы по гепатиту [официальный сайт]. URL: [http://www.gepatit-c.ru/treatment/pdf/hcv\\_rek\\_2013.pdf](http://www.gepatit-c.ru/treatment/pdf/hcv_rek_2013.pdf) (дата обращения: 05.07.2013).
4. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. 2011. Vol.55. P. 245–264.
5. Nagata S, Mantei N, Weissmann C (October 1980). «The structure of one of the eight or more distinct chromosomal genes for human interferon-alpha». *Nature* 287 (5781): 401–8.
6. Патент США № 4656131. Method for producing interferons. МКИ С 12 Р 21/00, НКИ 435/68/.
7. Патент РФ № 2054041. С. 12. № 15/21. Рекомбинантная плазмидная ДНК рIF16, кодирующая зрелый лейкоцитарный интерферон альфа-2 человека, штамм *E. coli* – продуцент зрелого интерферона альфа-2 человека.
8. Авторское свидетельство СССР 1712416. С. 12. № 15/00. Способ получения человеческого лейкоцитарного интерферона альфа-2 рекомбинантными бактериями *Pseudomonas* species.
9. Garcia J.N., Aguiaret J.A.. al. // High level expression of human IFN-2b in *Pichia pastoris* // *Biotecnologia Aplicada*, 12(3), 152-155, 1995.
10. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (интераль и рибавег) хронического гепатита С // Фарматека. 2006. № 5. С. 28–32.
11. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Дубинина Н.В. и др. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном альфа // *Клин. Перспект. Гастроэнтерологии гепатологии*. 2011. № 6. С. 17–22.
12. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А. Заболевания печени (Обзор материалов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 10-12 октября 2011 г., Москва) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2012. Т. 22. № 3. С. 49–56.
13. Моисеев С.В. Тройная противовирусная терапия у больных выраженным фиброзом или циррозом печени, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С // *Инфекционные болезни*. 2012. Том 10. № 1.
14. Моисеев С.В., Абдурахманов Д.Т. Персонализированная терапия хронического гепатита С // *Клиническая гепатология*. 2012. 8(2). С. 44–48.
15. Jacobson I, McHutchison J., Dusheiko G. Et al; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previous untreated chronic hepatitis C virus infection. // *N. Engl. J. Med*. 2011. 364 (25). P. 2405–2416.
16. Poordad F, McCone J, Bacon B, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. // *N. Engl. J. Med*. 2011. 364. P 1195–1206.
17. Ghany M., Nelson D., Strader D. Et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. // *Hepatology*. 2011. 54 (4). P. 1433–1444.

# ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ СОВРЕМЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

С.Ю. Сереброва, А.В. Соколов, Л.М. Красных, В.В. Смирнов

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

**Резюме:** В обзоре представлены данные об изменении биодоступности ингибиторов протонной помпы при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и приведены собственные данные в виде соответствующих фармакокинетических показателей. Установлено, что снижение биодоступности эзомепразола и рабепразола в фазу неполной ремиссии язвенной болезни значительно менее выраженное, чем лансопризола. Приведены данные о продолжительности антисекреторного действия ингибиторов протонной помпы, что определяет различия клинической эффективности препаратов данной группы. Имеющиеся данные о лекарственном взаимодействии клопидогрела и ингибиторов протонной помпы не позволяют однозначно говорить о преимуществах того или иного ингибитора для достижения более благоприятных клинических исходов.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, фармакокинетика, фармакодинамика, время защелачивания, клопидогрел.

## PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS FEATURES OF MODERN PROTON PUMP INHIBITORS

S. Yu. Serebrova, A. V. Sokolov, L. M. Krasnykh, V. V. Smirnov

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

**Abstract:** This review presents the data on the changes in bioavailability of proton pump inhibitors in case of acute duodenal ulcer as well as the proprietary data in the form of relevant pharmacokinetic parameters. It was recognized that the bioavailability decrease for esomeprazole and rabeprazole in the phase of partial remission of peptic ulcer was much less intense than for lansoprazole. The review also provides the data on the duration of antisecretory activity of proton pump inhibitors, which determines the differences in clinical efficacy for the mentioned group of preparations. The available data on drug interactions between clopidogrel and proton pump inhibitors does not allow one to argue convincingly about the benefits of one or another inhibitor in order to achieve more favorable clinical outcome.

**Key words:** proton pump inhibitors, pharmacokinetics, pharmacodynamics, alkalization time, clopidogrel.

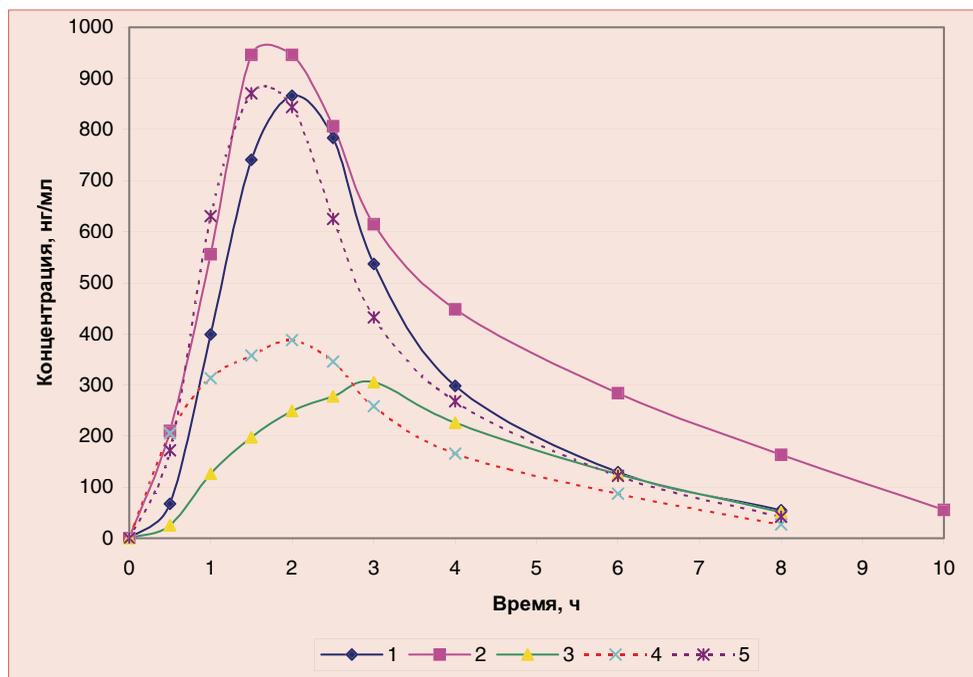
Ингибиторы протонной помпы сегодня представляют собой фармакологическую группу, обладающую наивысшей антисекреторной активностью в лечении заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с высокой интенсивностью образования *HCl* париетальными клетками. Несмотря на наличие альтернативных возможностей подавления секреции соляной кислоты посредством блокады гистаминовых *H<sub>2</sub>*-рецепторов и *m*-холинорецепторов (в основном, *m1*-подтипа), фармакологическая блокада *H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATФазы* считается наиболее специфическим методом воздействия на секреторный аппарат слизистой оболочки желудка из-за высокой частоты резистентности к действию современных блокаторов тех или иных рецепторов [1].

Имеются различные варианты классификации современных ингибиторов протонной помпы. Но по времени появления препараты данной фармакологической группы можно выстроить в ряд омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол.

Все ингибиторы протонной помпы являются производными бензимидазола и имеют близкое химическое строение. Они различаются только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Механизм действия различных ингибиторов протонной помпы одинаков, но все препараты имеют свои особенности фармакокинетики и фармакодинамики.

Были получены данные о снижении биодоступности лансопризола, эзомепразола и рабепразола различной степени выраженности при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [2]. Усредненные фармакокинетические кривые и фармакокинетические параметры препаратов представлены на рисунках 1–3 и в таблицах 1–3.

Представленные данные свидетельствуют о значительном снижении степени абсорбции лансопризола из желудочно-кишечного тракта при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, сохраняющемся в фазу неполной ремиссии. Феномен



**Рис. 1.** Динамика усредненных концентраций лансопризола в плазме крови здоровых добровольцев (1), больных гастродуоденитом (2), язвенной болезнью 12-перстной кишки в фазе обострения (3), неполной ремиссии (4) и ремиссии (5) после однократного приема 30 мг лансопризола

Таблица 1

### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛАНСОПРИЗОЛА

Параметры	Группы участников исследования				
	Здоровые лица	Гастродуоденит	Язвенная болезнь 12-перстной кишки		
			Фаза обострения	Неполная ремиссия	Ремиссия
	1	2	3	4	5
$C_{max}$ , нг/мл	1082 ± 42 * 3, 4	1184 ± 152 * 3, 4	443 ± 51 * 1, 2, 5	504 ± 37 * 1, 2, 5	1328 ± 146 * 3, 4
$T_{max}$ , час	2,0 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,5 ± 0,3 * 4	1,7 ± 0,2 * 3	1,9 ± 0,2
$AUC_{0-p}$ , нг*ч/мл	2607 ± 210 * 2, 3, 4	3719 ± 374 * 1, 3, 4, 5	1289 ± 227 * 1, 2, 5	1431 ± 158 * 1, 2, 5	2576 ± 223 * 2, 3, 4
$AUC_{0-\infty}$ , нг*ч/мл	2714 ± 219 * 2, 3, 4	4194 ± 369 * 1, 3, 4, 5	1465 ± 276 * 1, 2, 5	1546 ± 174 * 1, 2, 5	2693 ± 223 * 2, 3, 4
$Cl_r$ , л/ч	12,4 ± 1,7 * 2, 3, 4	8,0 ± 0,9 * 1, 3, 4, 5	32,8 ± 7,4 * 1, 2, 5	22,0 ± 2,2 * 1, 2, 5	12,0 ± 1,0 * 2, 3, 4
$T_{1/2}$ , час	1,5 ± 0,2 * 2	2,7 ± 0,4 * 1, 3, 4, 5	1,6 ± 0,2 * 2	1,6 ± 0,2 * 2	1,6 ± 0,1 * 2
$MRT$ , час	3,2 ± 0,1 * 2	4,5 ± 0,4 * 1, 4, 5	3,8 ± 0,3	3,1 ± 0,2 * 2	3,1 ± 0,3 * 2
$Vd$ , л	24,8 ± 2,9 * 3, 4	29,8 ± 4,8 * 3, 4	63,8 ± 11,7 * 1, 2, 5	48,4 ± 5,7 * 1, 2, 5	27,9 ± 4,5 * 3, 4
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$ , 1/час	0,436 ± 0,05 * 2	0,289 ± 0,03 * 1, 5	0,366 ± 0,04 * 5	0,350 ± 0,03 * 5	0,50 ± 0,05 * 2, 3, 4
$f$		154,5 %	54,0 %	57,0 %	99,2 %
$f'$		142,6 %	49,5 %	54,9 %	98,8 %
$f''$		109,4 %	40,9 %	46,5 %	122,7 %

\* - статистически достоверные различия по группам ( $p < 0,05$ )

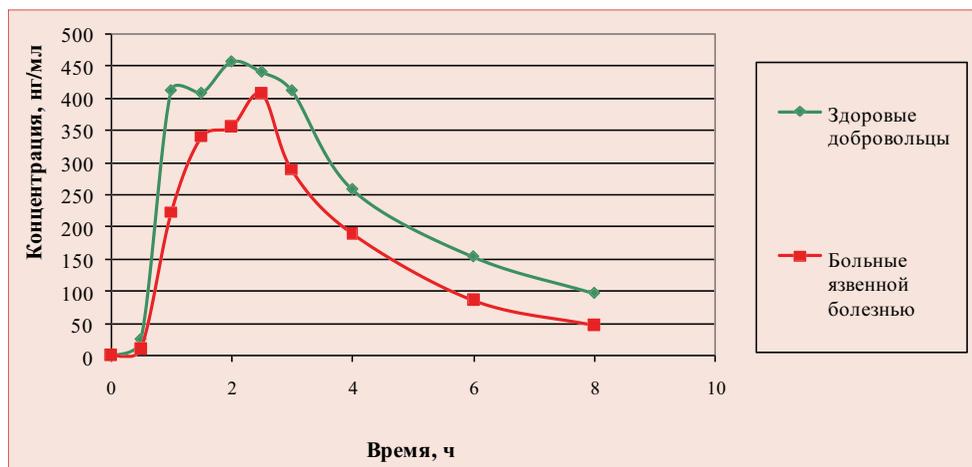


Рис. 2. Динамика средних значений концентрации эзомепразола в плазме крови здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью с неполной ремиссией заболевания после однократного приема 20 мг препарата

Таблица 2

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭЗОМЕПРАЗОЛА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И У БОЛЬНЫХ С НЕПОЛНОЙ РЕМИССИЕЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ (Mean ± SE)**

Параметры	Волонтеры	Больные с язвенной болезнью	p
$C_{max}$ , нг/мл	780±94	507±75	p<0,05
$T_{max}$ , час	2,2±0,3	1,9±0,2	p>0,05
$AUC_{0-7}$ , нг*ч/мл	1977±221	1389±339	p>0,05
$AUC_{0-\infty}$ , нг*ч/мл	2366±343	1573±441	p>0,05
$Cl_r$ , л/ч	11,6±1,5	21,4±3,7	p>0,05
$T_{1/2}$ , час	2,3±0,2	1,8±0,3	p>0,05
MRT, час	3,4±0,3	3,1±0,2	p>0,05
$V_d$ , л	38,8±6,5	47,3±11,8	p>0,05
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$ , 1/ч	0,41±0,03	0,43±0,05	p>0,05
f		66,5%	
f'		70,3%	
f''		65,0%	

зависящего от фазы язвенной болезни снижения абсорбции лансопразола был подтвержден повторными исследованиями фармакокинетики у одних и тех же пациентов.

Снижение биодоступности эзомепразола и рабепразола в фазу неполной ремиссии язвенной болезни значительно менее выраженное, чем лансопразола.

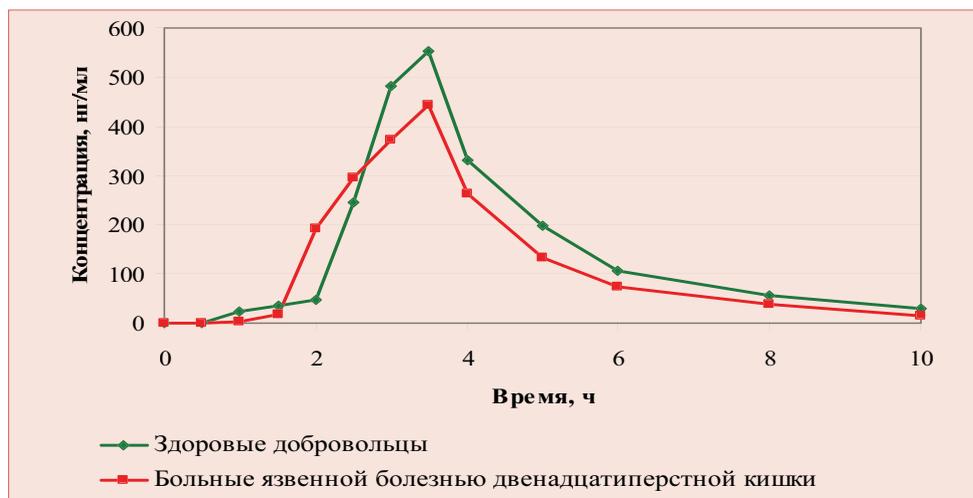
Сравнительное изучение продолжительности основного фармакодинамического эффекта ингибиторов протонной помпы имеет значение для оценки перспектив применения того или иного препарата данной фармакологической группы при различных вариантах кислотозависимой патологии верхних отделов пищеварительного тракта (Таблица 4). Известна прямая корреляция между временем удержания внутрижелудочного pH>4 и частотой заживления дефектов слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [3].

Интенсивность антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы в значительной степени зависит от значений pKa1 и pKa2. В таблице 5 пред-

ставлены эти значения и время активации половины молекул препаратов в секреторных канальцах париетальных клеток.

Чем выше значение pKa1, тем быстрее происходит первый этап протонирования (протонирование в пиридиновом кольце) молекул ингибитора протонной помпы в цитозоле париетальной клетки с pH=7,4, и тем больше препарата может вступить во вторую фазу активации (протонирование в бензимидазольном кольце). Чем ниже pKa2, по сравнению с pH в секреторных канальцах париетальных клеток (pH=1,2), тем меньше скорость протонирования в бензимидазольном кольце. Таким образом, в сильноокислой среде секреторных канальцев париетальных клеток быстрее активируется рабепразол, а наименьшая скорость активации у пантопразола. Различия фармакодинамических свойств определяют различия клинической эффективности ингибиторов протонной помпы.

Одним из самых обсуждаемых фармакодинамических эффектов ингибиторов протонной помпы является блокада изоферментов цитохрома P450 CYP-



**Рис. 3.** Динамика концентрации рабепразола в плазме крови здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью с неполной ремиссией заболевания после однократного приема 20 мг препарата

Таблица 3

**ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ РАБЕПРАЗОЛА  
У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И У БОЛЬНЫХ С НЕПОЛНОЙ РЕМИССИЕЙ  
ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ (Mean ± SE)**

Параметры	Волонтеры	Больные язвенной болезнью	p
$C_{max}$ , нг/мл	668,0±46,3	540,4±34,1	p<0,05*
$T_{max}$ , час	3,10±0,12	3,30±0,11	p>0,05
$AUC_{0-t}$ , нг*ч/мл	1477,8±69,1	1204,9±143,6	p>0,05
$AUC_{0-\infty}$ , нг*ч/мл	1575,1±76,7	1291,7±172,2	p>0,05
$Cl_r$ , л/ч	13,0±0,7	18,6±2,9	p>0,05
$T_{1/2}$ , час	2,0±0,2	1,6±0,5	p<0,05
MRT, час	4,7±0,2	4,3±0,5	p<0,05
$V_d$ , л	36,5±3,4	33,9±5,6	p>0,05
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$ , 1/ч	0,43±0,03	0,49±0,08	p>0,05
f		82,0%	
f'		81,5%	
f''		80,9%	

\* p=0,05 (критерий Манна–Уитни); p<0,05 (модифицированный t-критерий Уэлча)

Таблица 4

**СРЕДНЕСУТОЧНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО pH И ДОЛЯ ВРЕМЕНИ УДЕРЖАНИЯ  
ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО pH>4 НА ФОНЕ ОДНОКРАТНОГО И КУРСОВОГО ПРИЕМА ИНГИБИТОРОВ  
ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ЗДОРОВЫМИ ДОБРОВОЛЬЦАМИ [4]**

Препарат	Доза, мг	pH		Время удержания pH>4	
		при однократном приеме	при курсовом применении	при однократном приеме, %	при курсовом применении, %
Омепразол	20	1,8	3,5	30,4	48,7
	40	3,8	4,6	?	63,2
Лансопразол	30	3,4	4,1	39,1	55,1
Пантопразол	20	?	3,2	?	42,4
	40	2,9	3,5	29,2	53,6
Эзомепразол	20	3,2	4,2	32,5	56,3
	40	3,6	4,8	43,1	64,6
Рабепразол	20	3,5	4,5	42,8	57,7
	40	?	4,9	?	70,8

**ПОКАЗАТЕЛИ ХИМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНОСТЬ  
АНТИСЕКРЕТОРНОГО ЭФФЕКТА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ [5, 6]**

Показатель	Омепразол	Пантопризол	Лансопризол	Рабепразол
<i>pKa1</i>	4,06	3,83	3,83	4,53
<i>pKa2</i>	0,79	0,11	0,62	0,62
Время, необходимое для 50%-й блокады Н <sup>+</sup> /К <sup>+</sup> -АТФазы, сек.	400	1100	400	90
Относительный потенциал антисекреторного эффекта ИПП*	1,00	0,23	0,90	1,82

\* В сравнении с омепразолом; рассчитано по данным 24-часовой *pH*-метрии (кавказская популяция)

*P2C19*, *CYP3A4*, *CYP2C9*. Среди различных вариантов лекарственного взаимодействия на уровне *CYP2C19* наибольшего внимания заслуживает замедление активации клопидогрела под влиянием препаратов рассматриваемой группы. Пантопризол, являясь наиболее слабым ингибитором *CYP2C19* в исследованиях *in vitro* [7], иногда рассматривается как оптимальный препарат при совместном назначении с клопидогрелом для коррекции кислотозависимых повреждений слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта при двойной антиагрегантной терапии. В тех же исследованиях *in vitro*, однако, продемонстрирована наивысшая ингибиторная активность пантопризола в отношении *CYP2C9*, субстратом которого являются, например, непрямые антикоагулянты, и *CYP3A4*, имеющего наибольшее количество субстратов среди всех изоферментов цитохрома *P450*. В 2009 году были опубликованы рекомендации *FDA* воздерживаться от применения омепразола больным, принимающим клопидогрел. Там же есть указание на

недостаток клинических данных о взаимодействии этих препаратов к моменту создания рекомендаций и анонсирована их актуализация по мере поступления новых сведений [8, 9]. За весь период наблюдений данные проведенных клинических исследований, в том числе тех, которые легли в основу рекомендаций *FDA*, не признаются достоверными [10–13]. В 2010 году Американской кардиологической ассоциацией был опубликован согласительный документ, в котором говорилось, что в случае с клопидогрелом и ингибиторами протонной помпы нельзя судить о влиянии их взаимодействия на клинические исходы по динамике использованных в проведенных исследованиях суррогатных точек. При этом отмечено, что ни для одного ингибитора протонной помпы не доказано отсутствие взаимодействия с клопидогрелом, при этом наиболее клинически значимые исходы могут зависеть от генетических особенностей пациента, в частности, медленного метаболизма с помощью *CYP2C19* [14].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wilder-Smith C.H., Merki H.S. Tolerance during dosing with H<sub>2</sub>-receptor antagonists // *Scand. J. Gastroenterol.* 1992. Vol. 27. P. 14–19.
2. Сереброва С.Ю. Сравнительная клиническая фармакология современных ингибиторов протонной помпы. – Дисс. докт. мед. наук. – Москва, 2009. – 249 с.
3. Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenum ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology.* 1990. Vol. 99. P. 345–351.
4. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH // *Eur J Clin Pharmacol.* 2009. Vol. 65. P. 19–31
5. Roche V.F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors // *American Journal of Pharmaceutical Education.* 2006. Vol. 70. № 5. P. 1–11.
6. Kusano M., Kuribayashi S., Kawamura O. et al. A Review of the Management of Gastric Acid-Related Diseases: Focus on Rabeprazole // *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology.* 2011. Vol. 3. P. 31–43.
7. Li X., Andersson T., Alstrom M. et al. Comparison of the inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome p450 activities // *Drug Metab Dispos.* 2004. Vol. 32. P. 821–827.
8. Public Health Advisory: Updated Safety Information about a drug interaction between Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC) : [сайт] [2009] URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm190825.htm> (дата обращения 15.09.2013).
9. Follow-Up to the January 26, 2009, Early Communication about an Ongoing Safety Review of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC) : [сайт] [2009] URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190784.htm> (дата обращения 15.09.2013).
10. Disney B.R., Watson R.D.S., Blann A.D. et al. Review article: proton pump inhibitors with clopidogrel – evidence for and against a clinically important interaction // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2011. Vol. 33. Vol. 758–767.
11. Siller-Matula J.M., Jilma B., Schror K. et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010. Vol. 8. P. 2624–2641.
12. Kwok C.S., Loke Y.K. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2010. Vol. 31. P. 810–823.
13. De Aquino Lima J.P., Brophy J.M.. The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review // *BMC Medicine.* 2010. Vol. 8. P. 81.
14. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 56. P. 2051–2066.

# ПРЕПАРАТЫ ЛЕЧЕБНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА, БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ

А.А. Солдатов, Н.В. Медуницын, Ж.И. Авдеева,  
В.П. Бондарев, А.Н. Миронов

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

**Резюме:** Аналитический обзор основных международных нормативных требований и рекомендаций, которые касаются оценки качества, безопасности и эффективности лечебных аллергенов, используемых для специфической иммунотерапии и диагностики аллергических заболеваний. Начиная с 2009 года в ЕМА были утверждены обновленные руководства для оценки качества и проведения доклинических и клинических испытаний аллергенных препаратов, введена новая редакция фармастатьи в Европейскую Фармакопею. Руководство для оценки качества данных препаратов дополнено новыми разделами: рекомбинантные аллергены, «гомологичные ряды (группы)», смесь аллергенов и рекомбинантных аллергенов, контрольные сыворотки и т.п. Методы оценки аллергенов по показателям качества, специфической активности и при стандартизации аллергенов должны проводиться при сопоставлении с международным стандартом, отсутствие международного стандарта позволяет разработчикам создавать свой внутрипроизводственный стандарт. В рекомендации для проведения клинических испытаний включены указания для изучения аллергенов, которые входят в состав «гомологичного ряда». Не допускается проведение I-й фазы исследований на здоровых добровольцах и включение детей в одно исследование с взрослыми.

**Ключевые слова:** экстракты аллергенов, рекомбинантные аллергены, смесь аллергенов, аллергоиды, гомологичные ряды (группы), специфическая иммунотерапия, оценка качества.

## THERAPEUTIC ALLERGENS: PROBLEMS AND WAYS TO IMPROVE QUALITY, SAFETY AND EFFICACY

A.A. Soldatov, N.V. Medunitsyn, J.I. Avdeeva, V.P. Bondarev, A.N. Mironov  
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 analytical review highlights basic international regulatory requirements and recommendations relating to the quality, safety and efficacy evaluation of therapeutic allergens used for specific immunotherapy and diagnosis of allergic diseases. Since 2009 EMA has approved updated guidelines for quality evaluation and pre-clinical and clinical trials of allergen preparations. EMA has also introduced a revised monograph into the European Pharmacopoeia. New chapters have been added to the Guideline for quality evaluation of allergen preparations such as: recombinant allergens, «homologous series (groups)», a combination of allergens and recombinant allergens, control sera, etc. Methods of allergen evaluation in terms of quality, specific activity and when performing standardization should be carried out by comparing to the international standard. If there is no international standard existing, developers are allowed to elaborate their own manufacturing standard. The recommendations for conducting clinical trials now comprise the indications for studying certain allergens which are a part of «homologous series». It is not allowed to conduct Phase I clinical trials in healthy volunteers and to include children in the same clinical trials with adults.

**Key words:** allergen extracts, recombinant allergens, combination of allergens, allergoid, homologous series (groups), specific immunotherapy, quality evaluation.

Аллергические болезни являются наиболее распространенными заболеваниями, по данным немецких специалистов в мире аллергией страдает около 300 миллионов человек, в Германии 12% населения болеют аллергическим ринитом, 10% бронхиальной астмой и около 9% контактным дерматитом. В основе развития данной патологии лежит I тип аллергических реакций, при котором развивается Th2 путь иммунного ответа, сопровождающийся гиперпродукцией специфических IgE антител. Наиболее

часто причиной развития заболевания являются аллергены: пыльца растений, домашняя и другие виды пыли, клещи, аллергены животных (эпидермис, перхоть и волосы), яды насекомых, продукты питания и др.

В 2011 году было отмечено 100-летие применения основного патогенетического метода лечения аллергических заболеваний — специфической иммунотерапии (СИТ), в основе которого лежит подкожное введение постепенно возрастающих доз причинно-

значимых аллергенов. Проведение СИТ позволяет не только ингибировать продукцию специфических *IgE* и снизить (исключить) основные симптомы аллергии, но и «переключить» иммунный ответ с *Th2* на *Th1* путь. Для проведения СИТ используются водно-солевые немодифицированные, модифицированные и конъюгированные экстракты, а в последние годы были разработаны аллергены, процесс получения которых основан на технологии рекомбинантной ДНК.

К 2000 году ВОЗ, ЕМА и FDA были подготовлены и утверждены основные документы и рекомендации, которые регламентировали оценку качества, проведение доклинических и клинических испытаний аллергенных экстрактов [1, 2]. В дальнейшем появились новые данные о механизмах развития аллергии, разработаны новые технологические процессы получения аллергенов и обоснованы новые методы СИТ (например, разработаны методы получения аллергенов на основе рекомбинантной ДНК, появились новые препараты для проведения пероральной СИТ и т.п.). Это потребовало серьезного пересмотра и дополнения нормативных требований и рекомендаций, регламентирующих процесс получения и оценку качества аллергенных препаратов. В 2007 году была начата работа по пересмотру и дополнению нормативных требований и рекомендаций для оценки качества и проведения доклинических и клинических исследований аллергенных препаратов. В ЕМА были подготовлены два документа – один для оценки качества, а второй для проведения доклинических и клинических исследований аллергенных экстрактов, параллельно с этим в 2010 году была пересмотрена фармастатья в Европейской фармакопее.

Наиболее распространенным методом лечения аллергии в нашей стране является СИТ с применением широкого спектра аллергенов. Основными препаратами для лечения и диагностики аллергии в нашей стране являются водно-солевые экстракты из материалов природного происхождения. В Ставропольском НИИВС была разработана отечественная технология одноэтапной модификации пыльцевых экстрактов формальдегидом для получения алергоидов и налажен их выпуск [3]. Получены и реализуются первые отечественные рекомбинантные препараты (например, рекомбинантный основной аллерген пыльцы березы *rBet v1*, предназначенный для диагностики в кожных тестах, производства холдинг «Алкор Био»). Среди последних отечественных лечебных препаратов следует выделить препараты, разработанные в институте иммунологии ФМБА России, которые представляют собой конъюгированные с полиоксидонием алергоиды из пыльцы растений [4]. В нашей стране фармастатья на аллергенные препараты пока отсутствует, однако уже разработана и будет включена в следующее издание отечественной Фармакопее. В целом, основные проблемы, касающиеся безопасности и эффективности аллергенных препаратов,

которые возникают у отечественных разработчиков и алергологов, те же самые, с которыми сталкиваются зарубежные специалисты [3–6].

### ГОМОЛОГИЧНЫЕ РЯДЫ (ГРУППЫ)

В обновленном руководстве ЕМА не только дополнены и расширены разделы предыдущих документов, но и включены новые разделы: смесь аллергенов, сопоставимость при внесении изменений в производственный процесс, гомологичные ряды (группы), рекомбинантные аллергены и требования для контрольных сывороток [7].

Введение «принципа гомологичных рядов (групп)» связано с тем, что пыльцевые экстракты и смеси экстрактов имеют не один, а несколько аллергенов, причем аллергены одного вида растений обладают высокой перекрестной реактивностью с алергенами других родственно близких видов растений, что затрудняет идентификацию и характеристику всех аллергенов, которые содержат пыльцевые экстракты. Прежнее деление пыльцевых аллергенов основывалось на таксономическом подходе, согласно которому выделялись следующие большие группы пыльцы растений: голосеменные, покрытосеменные однодольные и покрытосеменные двудольные, последние соответствуют пыльце злаковых трав и деревьев. Это позволяло результаты изучения аллергенов внутри таксономической группы широко экстраполировать на представителей данной группы.

А.Р. Лоренц с соавт. [8] провели обширный анализ литературы, посвященной перекрестной реактивности и гомологии аллергенов (пыльца, клещи, яды насекомых, перхоть, волосы и эпидермис животных и др.), который позволил выявить основные группы аллергенов, которые обладают достаточно высокой перекрестной реактивностью, что позволяет их объединить в «гомологичные ряды (группы)». Проведенные исследования позволили научно обосновать требования для составления гомологичных рядов (группы) аллергенных экстрактов и определить состав некоторых групп (табл. 1).

В результате проведенной работы внутри таксономических групп были выделены «гомологичные ряды», что, с одной стороны ограничило экстраполяцию по многим параметрам, которые предусматривались в предыдущих документах внутри таксономической группы. С другой стороны, несмотря на ужесточение требований к качеству аллергенов, расширило возможности экстраполяции изученных параметров внутри «гомологичного ряда (группы)».

Гомологичный ряд (группа) создается путем включения в нее экстрактов аллергенов различных видов, родов или семейств, которые применяются в клинике при соблюдении следующих условий:

- экстракты аллергенов должны иметь сходные физико-химические и биологические свойства исходного материала;

Таблица 1

## ПРИМЕРЫ ГОМОЛОГИЧНЫХ РЯДОВ (ГРУПП), РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ЕМА [7, 8]

Гомологичные ряды (группы)					
пыльца деревьев			пыльца трав семейства злаковых	пыльца сорных трав	домашняя пыль
группа березы	группа маслиновые	группа кипарисовые	группа трав семейства Poaceae (злаковые)	группа пыльцы сорных трав	группа клещей домашней пыли
Береза Ольха Граб Орешник Дуб Каштан Бук	Маслина Ясень Бирючина Сирень	Кедр Кипарис	Душица Овес Ежа сборная Овсяница луговая Йоркширская трава Ячмень Райграс пастбищ. Тимофеевка Мятлик Рожь Пшеница	Амброзия полыннолистная Полынь обыкновенная Постенница лекарственная	<i>Der. Pteronyssinus</i>  <i>Der. farinae</i>

- экстракты аллергенов должны обладать перекрестной реактивностью/структурной гомологией аллергенов;
- экстракты аллергенов должны иметь одинаковый состав в готовой форме препарата;
- экстракты аллергенов должны иметь идентичные процессы экстрагирования и получения готовой формы препарата.

Один из членов гомологичного ряда выбирается в качестве «представителя ряда» (образца). Для обоснования выбора «представителя» могут быть использованы свойства, связанные с его географическими особенностями, которые были охарактеризованы при исследовании в соответствующей популяции сенсibilизированных лиц. Создание гомологичного ряда позволяет оценить по показателям качества аллерген, который является «представителем ряда», а полученные результаты экстраполировать на аллергены, которые входят в состав гомологичного ряда. Все аллергенные экстракты, которые составляют гомологичный ряд, могут быть зарегистрированы на основе результатов изучения стабильности аллергена «представителя ряда» и для аллергенов, у которых не был еще изучен данный показатель, изучение стабильности может быть проведено в пострегистрационном периоде. Полное исследование безопасности и эффективности проводится для «представителя ряда», а для остальных аллергенов гомологичного ряда допускается изучение безопасности в пострегистрационном периоде. Кроме того, производитель имеет возможность проводить валидацию на этапе разработки препарата «представителя ряда» и эти результаты валидации экстраполировать на процессы получения остальных членов гомологичного ряда.

Примеры гомологичных рядов, представленные в руководстве ЕМА (2009) [7, 8] приведены в табл. 1.

Пыльца некоторых видов деревьев (европейский бук, клен, платан, тополь, белая акация, ива, липа,

вяз и японский кедр) не была включена в гомологичные ряды, ввиду недостаточности экспериментальных данных. Для того чтобы их включить в определенный гомологичный ряд требуются дальнейшие исследования и обоснования. Также не была включена в гомологичные ряды пыльца некоторых видов злаковых (пырей, полевица, лисохвост, ложный овес, костер и свинорой) и сорных (подорожник) трав и клещи (*Ac. Siro*, *Glyc. Domesticus*, *Lepid. Destructor*, *Thyr. entomophagus* и *Tyrop. Putrescentiae*). В рекомендациях ЕМА не представлены гомологичные группы для аллергенов эпителия, волос и перхоти животных (собаки, кошки, морской свинки, хомяка, лошади, мыши, кролика и крысы), грибов и яда насекомых, формирование которых планируется в будущем после проведения исследований и соответствующего обоснования.

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА

При оценке качества в первую очередь должны быть охарактеризованы три основных свойства аллергенного препарата: количество аллергенов (чтобы показать, что в препарате присутствуют все аллергены), уровень основных (соответствующих) аллергенов (характерных для данного аллергенного препарата) и общая аллергенная активность препарата.

Препараты аллергенов представляют собой особую группу препаратов, так как они используются одновременно для диагностики *in vivo* (в кожных или провокационных тестах) и специфической иммунотерапии (СИТ) аллергии. В то же время, для их получения используется сырье природного происхождения, которое имеет значительные вариации исходных показателей, что предъявляет повышенные требования к стандартизации данных препаратов. Поэтому на этапах производства и оценки качества для получения стандартных аллергенных

препаратов рекомендуется использование международных стандартов, а при их отсутствии производственного референс препарата (ПРП). Кроме того, в последних документах *ЕМА* представлены более жесткие требования для исходного сырья – необходимо проведение оценки его качества, а не только представление документов с описанием свойств исходного материала.

При производстве экстрактов аллергенов проводится характеристика и контроль качества активного вещества. Если определение некоторых показателей качества активного вещества невозможно, как, например, в алергоиде, то необходима их оценка на промежуточных стадиях производства. Исследование оценки качества активного вещества должно продемонстрировать, что производственный процесс получения препарата позволяет сохранить в экстракте основные аллергены. Это может быть продемонстрировано методами количественной оценки ингибирования связывания специфических *IgE* антител или методом масс-спектрометрии. Выполнение методик связывания специфических *IgE* антител, определения белкового профиля и оценка соответствующих аллергенов в экстрактах проводятся при обязательном сопоставлении с международным стандартом, а при его отсутствии – с ПРП. При определении аллергенной активности необходимо обосновать, какие аллергены должен содержать данный аллерген, и указать спектр определяемых аллергенов в экстракте. В случае, если общая аллергенная активность или безопасность препарата зависят от малых аллергенов, то они также должны быть определены и оценены.

Оценка специфической активности активного вещества аллергенов проводится разными методами, в зависимости от свойств самого препарата. В немодифицированных неочищенных и очищенных аллергенных экстрактах общая аллергенная активность оценивается методами конкурентного связывания *IgE* антител (например, *RAST*, *ELISA* с антителами, полученными в результате иммунизации животных, при этом реакция связывания изучаемого аллергена с антителом должна происходить в жидкой фазе).

Характеристика модифицированных аллергенов имеет отличия от оценки качества немодифицированных аллергенных препаратов. Аллергенные экстракты, полученные из сырья природного происхождения, в организме могут деградировать. Снижение деградации и аллергенности при повышении иммуногенности аллергена достигается в процессе модификации водно-солевых экстрактов (например, формализация или полимеризация глутаровым альдегидом). Для оценки качества активного вещества модифицированных аллергенов необходимо использовать методы, которые позволяют определить соответствующие аллергены в готовой форме модифицированного аллергена (например, пептидное картирование и масс-спектрометрия) и на этапах

производственного процесса охарактеризовать последовательность процесса модификации (например, гель-хроматография для оценки степени полимеризации).

Аллергенная активность в модифицированных экстрактах аллергенов (аллергоидах) проводится в два этапа, на первом этапе, перед этапом модификации, определяется активность нативных молекул экстракта (например, методом количественной *ELISA*) и затем в модифицированном экстракте (например, методом оценки медиаторов, выделяемых из клеток при инкубации с модифицированным аллергеном). Кроме того, для данной оценки может быть использован метод масс-спектрометрии или другие подобные методы.

В последних рекомендациях *ЕМА* указано, что для оценки специфической (биологической) активности аллергенных препаратов, их стандартизации и при разработке ПРП отсутствует альтернатива кожным тестам. Определение аллергенной активности проводится в прик-тесте на основе «скандинавского» подхода, при котором оценка активности проводится на 15-ти высокочувствительных к соответствующему аллергену больных, или «американского», который допускает проведение исследования на 20-ти высоко и средне (умеренно) чувствительных больных [5, 6].

Оценка качества конъюгированных аллергенных экстрактов проводится методами на основе растворимости, которые заключаются в оценки степени диссоциации в растворе (среде) конъюгированного препарата. Стабильность конъюгации оценивается по показателям, которые определяются в супернатанте после растворения (например, определение в супернатанте количества общего белка, аллергенной активности и др.).

### РЕКОМБИНАНТНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Использование технологии рекомбинантной ДНК для получения аллергенов позволяет получить препараты со «стандартными» свойствами основного аллергена или смеси определенных аллергенов. При данном процессе качество белка не зависит от качества отдельных исходных материалов. Оценка качества аллергенов, полученных с использованием рекомбинантной ДНК, проводится в соответствии с нормативными документами, разработанными для рекомбинантных белков [11]. При оценке качества и характеристике таких аллергенов прежде всего следует обратить внимание на характеристику многомерной структуры белка и её влияние на иммуногенность и безопасность препарата. При необходимости, проводится оценка посттрансляционных модификаций белковой молекулы, таких как гликозилирование.

Определение биологических свойств рекомбинантного аллергена, которые характерны для природного аналога (например, ферментативная актив-

ность) является косвенным показателем структурной целостности белка, но не является основным для оценки аллергенных и иммуногенных свойств препарата. Кроме того, необходимо обратить внимание на количественный и качественный состав примесей (в том числе и связанных с клеткой-продуцентом), которые могут оказать влияние на аллергенную активность и безопасность препарата. Количество активного вещества аллергена, полученного с использованием рекомбинантной ДНК, выражается в количестве массы белка на единицу объема. При этом должна быть изучена взаимосвязь между количеством рекомбинантного аллергена и биологической активностью препарата, для этого могут быть использованы методы *ELISA*. При оценке активности препаратов, которые содержат аллергены, обладающие высокой и низкой способностью связывать IgE, необходимо поэтапное проведение *ELISA*, вначале с одним аллергеном, а затем с другим. В смеси рекомбинантных аллергенов, содержание отдельных аллергенов оценивается методом *ELISA* непосредственно перед смешиванием, а затем после смешивания аллергенов.

### СМЕСЬ АЛЛЕРГЕНОВ

Для составления смеси аллергенов проводят смешивание экстрактов аллергенов, а не исходного сырья перед его экстрагированием. При этом перед смешиванием необходимо оценить специфическую активность каждого отдельного экстракта. Общая аллергенная активность определяется в готовой форме лекарственного препарата. Если оценка специфической активности отдельных аллергенов в готовой форме лекарственного средства невозможна из-за перекрестной реактивности, то проводится определение общей аллергенной активности готовой формы методами конкурентного связывания *IgE*.

При составлении смеси количество экстрактов аллергенов должно быть сведено к минимуму, вне зависимости от гомологии и перекрестной реактивности. Если в состав смеси планируется включение аллергена, который не принадлежит к данной гомологической группе, то его включение должно быть обосновано. Кроме того, не рекомендуется включение в состав смеси аллергенов, обладающих протеолитической активностью. Яды перепончатокрылых не следует смешивать с любыми другими экстрактами аллергенов и рекомбинантных аллергенов. Также не следует смешивать круглогодичные (например, домашняя пыль) и сезонные (например, пыльца) аллергены, вне зависимости от способа получения (из сырья природного происхождения или рекомбинантные аллергены).

### КОНТРОЛЬНЫЕ СЫВОРОТКИ

Экстракты аллергенов разных производителей могут сильно различаться, даже разные серии одного аллергена, выпускаемые одним производителем,

могут иметь отличия. Оценка специфической активности препарата в процессе производства и стандартизация выпускаемых серий проводится методами конкурентного торможения связывания аллергенспецифических *IgE* антител, с использованием международного стандарта или ПРП. При отборе сывороток для создания пула, содержащего специфические *IgE* антитела, необходимо учитывать географические особенности сенсibilизации пациентов и уровень *IgE* антител в сыворотке. Пул создается из сывороток, полученных от 10–15 человек, которые не получали СИТ препаратами, содержащими соответствующие или перекрестно реагирующие аллергены. Не следует включать в пул сыворотки, которые содержат антитела к бычьему сывороточному альбумину, белкам молока или желатина. После создания пула сывороток необходимо оценить содержание антител, которые способны связать соответствующие аллергены.

### ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ АЛЛЕРГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Предыдущие рекомендации *EMA* (2005) [2] по проведению клинических испытаний были разработаны для аллергенных экстрактов из природного материала, которые используются для СИТ риноконъюнктивита. Основными критериями отбора пациентов, эффективности и выбора конечных точек в данных рекомендациях были симптомы аллергического риноконъюнктивита. Обновленные документы *EMA* (2009) [12] были расширены, и в них включены дополнительные рекомендации.

При включении добровольцев в исследуемую популяцию необходимо оценивать симптомы, которые наблюдаются при контакте с аллергеном (например, в период пыления пыльцевых аллергенов). Для проведения СИТ с аэроаллергенами не рекомендуется включать в исследование пациентов, которые имеют сенсibilизацию к разным аллергенам (например, сенсibilизацию к сезонным и круглогодичным аллергенам) и больных, получавших курс СИТ в течение последних 5-ти лет (в предыдущих рекомендациях 2 года). Выбор пациентов для СИТ инсектной аллергии должен включать исключение мастоцитоза. Не допускается проведение первой фазы клинических испытаний на здоровых добровольцах, чтобы не вызвать их сенсibilизации, на данном контингенте допускается проведение только оценки местнораздражающего действия аллергенов.

Клинические исследования 2-й фазы, для оценки параметров зависимости «доза – эффект» рекомендуется проводить в краткосрочных исследованиях (в течение 2-4 месяцев), в качестве конечных точек могут быть использованы провокационные тесты и клинические симптомы. В данную фазу, за относительно короткий период СИТ, лабораторные иммунологические показатели (аллергенспецифические антитела, оценка клеточного звена, цитокинов и др.)

не могут служить критериями изменения аллергологического статуса.

Формально, фармакокинетические свойства аллергенных препаратов не могут быть охарактеризованы из-за невозможности определить уровень аллергенов в плазме. Однако в рекомендациях предлагается провести оценку фармакокинетических свойств по динамике косвенных показателей (например, определение уровня аллергенспецифических *IgG*, Т-клеточного ответа, уровня цитокинов и показателей провокационных тестов). Продолжительность исследований эффективности аллергенных препаратов зависит от цели исследования. Для оценки влияния СИТ на динамику аллергических симптомов достаточно несколько месяцев, для получения устойчивого клинического эффекта требуется 2–3 года, а для оценки долгосрочной эффективности – более длительные исследования. Первичной конечной точкой клинических исследований эффективности в популяции больных риноконъюнктивитом является снижение симптомов заболевания. К возможным вторичным конечным точкам относятся динамика симптомов, курсовая доза препарата, показатели иммунитета, характеризующие аллергический процесс, провокационные аллерготесты, оценка качества жизни и др. Отмечено, что оценка показателей эффективности должна проводиться в период аллергенной нагрузки на организм больного (например, при сенной лихорадке в период пыления растения).

В последнее руководство *ЕМА* включены разделы, содержащие указания для проведения клинических испытаний аллергенов, входящих в состав «гомологических рядов», аллергенов для лечения пищевой аллергии, рекомбинантных, очищенных аллергенов и изучения сопоставимости при внесении изменений в производственный процесс. Подчеркнуто, что исследования в популяции детей должны проводиться согласно специально разработанного плана, а не в комбинированных клинических исследованиях, включающих взрослых и детей. Для изучения безопасности аллергенов рекомендуется использование критериев оценки аллергических реакций, разработанных Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (*ЕААСИ*).

#### ПОСЛЕДНЯЯ РЕДАКЦИЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАТЬИ НА АЛЛЕРГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ (ЕФ)

Фармстатьи ЕФ являются основными стандартами качества лекарственных средств для стран единой Европы, которые обеспечивают разработку и выпуск высококачественных препаратов. Первая фармстатья на аллергенные препараты была опубликована в 1997 году, последняя редакция – в 2010 году. Фармстатья предназначена для характеристики немодифицированных и модифицированных

водно-солевых экстрактов из сырья природного происхождения и не распространяется на рекомбинантные аллергены [13].

В последнюю редакцию фармстатьи включены требования для исходного сырья, которые касаются в первую очередь идентичности, чистоты и условий хранения (например, для аллергенов грибковой природы включено требование для определения микотоксинов).

Очень важным новым пунктом фармстатьи в разделе производство является указание, что в процессе экстракции должны быть сохранены все компоненты, обладающие аллергенными свойствами. Производителю необходимо это подтвердить исследованиями, выполненными в условиях *in vitro* или *in vivo*. Внесены изменения, касающиеся допустимого предела отклонений показателя общей аллергенной активности, который составил 150% в тестах ингибции связывания аллергена с аллергенспецифическим *IgE*, в отличие от 200%, который указан в предыдущей фармстатье. Из последней версии фармстатьи исключен раздел «антигенный профиль», но включен новый раздел «микробиологическая контаминация».

#### НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

Последние обновления нормативной документации направлены на повышение уровня безопасности и эффективности применения аллергенных препаратов, однако остался ряд проблем, которые требуют дальнейшего решения. Прежде всего, следует отметить, что для аллергенных препаратов очень актуальным является вопрос разработки стандартных образцов. Экстракты аллергенов могут содержать большое количество аллергенов, которые обладают перекрестной реактивностью. В последние годы были разработаны и охарактеризованы многие основные аллергены экстрактов. В связи с отсутствием единых стандартов компании создают и используют свои собственные внутренние референс-препараты и собственные единицы оценки аллергенной активности, что затрудняет сравнение препаратов, полученных от разных производителей. Для решения данной проблемы под руководством *ЕМА* в 2001 году начаты работы по проекту «*CREATE*» (разработка стандартных образцов для аллергенных продуктов и валидация методов их количественной оценки). Основной целью проекта «*CREATE*» является разработка стандартов на основе рекомбинантных аллергенов [14]. Первые стандартные образцы на основе рекомбинантных аллергенов планировалось получить в 2012 году.

Следующей важной проблемой является применение для лечения детей препаратов аллергенных экстрактов, конъюгированных с адьювантами на основе алюминия. Как известно, алюминий в организ-

ме при длительном применении может вызывать развитие как местных реакций (гранулемы), так и общих (вплоть до поражения нервной системы). Использование в препаратах аллергенных экстрактов адьювантов регламентируется требованиями «Адьюванты для использования в вакцинах» [15]. Однако профилактическое применение вакцин значительно отличается от терапевтического введения препаратов аллергенов. Вакцины вводятся однократно (или несколько раз с продолжительными временными интервалами), в то же время проведение СИТ может включать от 3 до 6 еженедельных инъекций в течение нескольких лет. Препараты, предназначенные для СИТ детей, выпускаются и применяются в той же дозировке, что и для взрослых, поэтому с каждой инъекцией ребенок может получить до 0.5 мг алюминия. Учитывая, что вес ребенка значительно меньше, чем взрослого, предполагается, что токсическое действие алюминия на организм ребенка будет значительно более выраженным. Дискуссия и исследования по данной проблеме продолжаются.

Еще одна проблема связана с использованием аллергенов, которые изготовлены согласно индивидуальных показаний для конкретного больного. Например, в Германии выпускается более 240 препаратов для лечения аллергических заболеваний, что охватывает 80% всех выпускаемых аллергенов. В то же время, эффективность СИТ зависит от использования именно тех аллергенов, которые явились причиной развития заболевания. При этом спектр причинно-значимых аллергенов конкретного больного может быть индивидуальным и включать аллергены, которые не содержатся в зарегистрированных экс-

трактах аллергенов. Для проведения СИТ данной категории больных в Германии допускается изготовление индивидуальных препаратов для больного, которые называются «продукты для определенного больного» («*Named Patient Products*», *NPP*) [16]. Приготовление указанных препаратов регламентируется отдельными нормативными требованиями, не требует регистрации и производится в малом количестве. Производство *NPP* включает: получение экстрактов аллергенов из материалов, представляемых пациентом; получение экстрактов из доступного промышленного сырья (например, пыльца, шерсть животных и т.п.) на основе индивидуальных рецептов; создание смесей аллергенов, которые могут включать аллергены из вышеуказанных пунктов по индивидуальным рецептам.

Согласно данным литературы, около 50% больных в Германии получают СИТ с использованием *NPP* препаратов. В то же время ряд экспертов отмечает, что *NPP* препараты не проходят регистрации, выпускаются на предприятиях согласно сертификата *GMP* и не проходят сертификационный контроль в регуляторном органе. Отсутствие контроля качества может оказать влияние на эффективность и безопасность проводимой СИТ.

Таким образом, использование отечественными производителями и регуляторными органами последних международных документов и результатов научных достижений по оптимизации производственного процесса изготовления и оценки качества лечебных аллергенов позволит повысить эффективность применения препаратов для диагностики и лечения аллергических заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Note for guidance on allergen products (CHMP/BWP/243/96).
- Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Allergic Rhino-Conjunctivitis (CPMP/EWP/2455/02).
- Райкис Б.Н., Казиев А.Х. Настоящее и будущее лечебных аллергенов. М.: Триада-Х. 2001.
- Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Ред. Р.М. Хаитов и Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009.
- Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артамосова А.В. Аллергические заболевания. М.: Триада-Х. 2001.
- Радунская С.Ф., Невская Л.В., Лавренчик Е.И. Этапы развития производства аллергенов в России и современные требования к их качеству. Биопрепараты. 2010. № 3. С. 39.
- Guideline on allergen products: production and quality issues (EMA/CHMP/BWP/304831/2007).
- Lorenz A.R., Lüttkopf D., May S., Scheurer S., Vieths S. The Principle of Homologous Groups in Regulatory Affairs of Allergen Products // A Proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2009. 148:1-17.
- Nordic Council on Medicines (1989): Registration of Allergenic Preparations. Nordic Guidelines, Vol 23, 2nd ed. Uppsala, Sweden: NLN Publications: 1-34.
- Turkeltaub P.C. Biological Standardization of Allergen extracts // Allergol Immunopathol. 1989. 17: 53-65.
- ICH Q5B Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cell used for production of R-DNA derived protein products. 1998
- Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases (CHMP/EWP/18504/2006).
- Monograph: Allergen Products – Producta Allergenica 01/2010:1063. In: Council of Europe (ed.) European Pharmacopoeia, Strasbourg, ed. 6, 2010, supplement 6: 679-680, as implemented of 01. 01. 2010.
- van Ree R., Chapman M.D., Ferreira F., Vieths et al. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification // Allergy. 2008. 63(3):310.
- Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use (EMA/CHMP/VEG/134716/2004).
- May S., Kaul S., Lüttkopf D., Vieths S. Regulation, Role and Future of Named Patient Products in Germany. Arb. Paul Ehrlich Inst. Bd. 96, Verlag Chmielorz, Wiesbaden, Germany. 2009.

# СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЕДИНОГО ИНФОРМАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА ФГБУ «НЦЭСМП» МИНЗДРАВА РОССИИ

В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятыян, К.А. Кошечкин, Г.А. Сбоев

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

**Резюме.** В статье представлено текущее состояние вопросов, касающихся анализа возможностей построения единого информационного пространства в рамках работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Описан перечень основных регламентирующих документов, перечислены основные задачи учреждения в рамках автоматизации которых необходимо проведение работ, указаны информационные системы, применяющиеся в данный момент для автоматизации приоритетных направлений деятельности учреждения. Описаны планы по дальнейшему проведению работ и перечислены планируемые к разработке информационные системы, а также их значение для достижения общего результата в рамках формирования единого информационного пространства ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

**Ключевые слова:** информационная система, единое информационное пространство, автоматизированная информационная система, информатизация здравоохранения, система электронного документооборота

## CURRENT STATUS AND FUTURE DEVELOPMENT OF SINGLE INFORMATION SPACE OF THE FSBI «SCEMAP» OF THE RUSSIAN MINISTRY OF HEALTH

V.A. Merkulov, N.D. Bunyatyayn, K.A. Koshechkin, G.A. Sboev

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 highlights the current status of the issues related to the analysis of the possibilities of creating single information space within the FSBI «SCEMAP» of the Russian Ministry of Health. It describes a list of key regulatory documents, the main objectives of the institution which require automation maintenance, the information systems that are currently in use for automating the institution's priority areas of activity. It also describes further work performance plans and information systems development plans, as well as their importance to achieve a general result when developing single information space of the FSBI «SCEMAP» of the Russian Ministry of Health.

**Key words:** information system, single information space, automated information system, informatization of healthcare, electronic document management system

Спектр задач, стоящий перед Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (Научный центр), требует вовлечения в единый комплекс экспертных, научно-исследовательских и сопровождающих их административно-хозяйственных работ практических всех сотрудников Научного центра. В связи с этим, одной из первоочередных задач в организации производственного процесса в Научном центре является организация координации работы различных подразделений, с одновременно проводимой автоматизацией работы внутри самих подразделений. Для выполнения этой задачи с учетом современного технического состояния сферы информационных технологий необходимо создание единой информационной системы Научного центра. Эта система должна объединять руководство учреждения, контрольно-координационные подразделения, подразделения, выполняющие экспертизу материалов регистрационных досье

в рамках выполнения госзаданий, в частности, при формировании экспертных отчетов; обеспечить прослеживаемость движения образцов лекарственных средств при проведении экспертизы качества в лабораторно-исследовательских подразделениях Научного центра, а также обеспечить достоверность данных, получаемых в ходе проведения испытаний. Также, в рамках работы описываемой системы необходимо осуществить интеграцию деятельности подразделений, выполняющих административную работу по юридической экспертизе документации, по финансово-экономическому анализу затрачиваемых ресурсов Научного центра в ходе выполнения исследований, а также по материально-техническому обеспечению работы всех подразделений учреждения в ходе выполнения всех этапов как экспертной, так и административно-технической работы. Также необходимо упомянуть значимый участок предстоящего развития системы, заключающийся в ее подготовке к «электронному» формату взаимодействия с другими

ведомствами, учреждениями и коммерческими организациями как при получении необходимой для работы Научного центра информации, так и передаче ее во внешнюю среду.

Планируемая и проводимая в Научном центре работа по построению единого информационного пространства выполняется в рамках концепции развития системы здравоохранения, которая была описана в документе «Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г.», который был разработан специальной Комиссией Министерства здравоохранения и социального развития России в 2008-2009 годах [1], хотя упомянутый документ и не носит законодательного характера. В то же время, приказу «Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения», который обладает более узкой направленностью, правовой статус придан [2]. Эта концепция, утвержденная Министром, уже напрямую касается области фармацевтического обращения и регулирования. Например, в п. 3 предписывается необходимость совершенствования информационно-технологического обеспечения деятельности фармацевтических организаций, их персонала, учащихся медицинских и фармацевтических учреждений. В п. 9.3. указывается на необходимость стимулирования фармацевтических кадров к использованию информационных технологий в их деятельности, предусматривается, в частности, даже проведение мероприятий, направленных на популяризацию возможностей использования создаваемых фармацевтических информационно-телекоммуникационных ресурсов, а также электронного взаимодействия с медицинскими организациями и медицинскими работниками.

Организация и проведение работ по планированию, анализу и разработке компонентов для построения единого информационного пространства Научного центра возложена на Управление информатизации, в составе которого находятся подразделения как выполняющие системный анализ, необходимый для проектировки информационных систем, являющихся компонентами будущего единого информационного пространства, так и подразделения выполняющие собственно внутреннюю разработку наиболее критичных для работы учреждения информационных систем. Также в состав Управления информатизации Научного центра входят эксплуатационные подразделения, обеспечивающие построение и обеспечение работы вычислительных сетей, а также обеспечивающие работы как вычислительной техники пользователей, так и серверных вычислительных центров, выполняющих централизованную обработку данных.

Для достижения наибольшей эффективности при реализации поставленной цели построения единого информационного пространства в Научном центре эксплуатируется как значительный спектр информа-

ционных систем, разработанных внутри учреждения, так и ряд информационных систем и пользовательских приложений, разработанных сторонними организациями. Закупка и внедрение внешних информационных систем целесообразна в связи с тем, что ряд необходимого Научному центру функционала не является специфическим и может быть закуплен готовый продукт, апробированный и внедренный в ряде других организаций, где он показал свою эффективность. Однако, ряд задач выполняемых в Научном центре являются сугубо специфичными для данного учреждения. Например, автоматизация процессов документооборота внутри учреждения наиболее эффективно реализуется при помощи информационных систем внутренней разработки, в связи с тем, что задачи, возложенные на Научный центр, являются уникальными для Российской Федерации, в связи положениями определенными действующим законодательством [3]. Также, необходимо отметить возможность оперативной корректировки алгоритмов работы информационной системы созданной внутри организации, что является ключевым фактором принимая во внимание имеющуюся лабильность в алгоритмах работы внутри учреждения, обусловленную изменениями как в руководящих распоряжениях вышестоящих организаций, так и в регулярном проведении модернизации с целью повышения эффективности деятельности учреждения.

Для выбора направлений работ по формированию единого информационного пространства Научного центра был проведен ряд научно-исследовательских работ в рамках выполнения плана НИР Научного центра. Была проанализирована законодательная база, регулирующая процессы, лежащие в основе деятельности подразделений, для автоматизации которых разрабатываются информационные системы и их компоненты. Выбрана единая среда разработки и определены технические характеристики используемого при разработке и функционировании информационных систем программного обеспечения. Техническими характеристиками систем, которые формируют компоненты единого информационного пространства Научного центра являются: платформа *Microsoft Windows* с использованием компонентов *Microsoft Office* для пользовательских интерфейсов и серверные компоненты включающие в себя *Microsoft IIS 7.0-7.5*, *Microsoft SQL Server 2008 R2*. При разработке информационных систем используются следующие компоненты: *Microsoft .NET Framework 4.0-4.5*, *DevExpress 12*, *FastReport 1.8.99*. В системах используется логика работы «клиент-сервер», алгоритмы разделения полномочий пользователей реализованы в зависимости от их ролей, которые определяются на основе учетной записи пользователя [4].

На текущий момент большая часть направлений деятельности, выполняемых в Научном центре имеют информационную систему для их автоматизации и

контроля со стороны руководства учреждения. Перечислим основные из них в порядке их приоритетности: ведение перечней государственных заданий и учет работ выполняемых экспертными подразделениями Научного центра в ходе их выполнения, учет работ, проводимых в испытательных центрах учреждения, анализ данных, организация взаимодействия между подразделениями Научного центра, системы автоматизации административно-хозяйственной деятельности.

1. Ведение перечней государственных заданий и учет работ выполняемых экспертными подразделениями Научного центра в ходе их выполнения. Данная категория задач является основной для деятельности Научного центра. Их автоматизация на данный момент выполнена, однако требуется регулярная модернизация информационных систем, задействованных в рамках ее выполнения. Информационные системы, разработанные для автоматизации этого направления работ выполнены сотрудниками Управления информатизации Научного центра и обладают значительным спектром функциональных возможностей, а также автоматизированной системной логикой, выполняющей определенные действия при наступлении соответствующих условий. Данные системы могут быть квалифицированы как автоматизированные информационные системы, для помощи принятия экспертных решений.

2. Учет работ, проводимых в испытательных центрах учреждения включает в себя как модули отвечающие за поступление заданий на проведение испытаний в рамках выполнения госзаданий, так и модули контролирующие перемещение образцов лекарственных средств внутри лабораторного комплекса. Для выполнения автоматизации данного участка деятельности учреждения потребовалось проведение значительного перечня работ, как по интеграции с системами внутреннего документооборота, так и разработка новых программных модулей информационных систем, обеспечивающих прослеживаемость образцов лекарственных средств, расчет требуемого количества для проведения лабораторной экспертизы, а также автоматизацию построения очереди на проведение сдачи/приемки образцов лекарственных средств от организаций-производителей или их представителей. Также для обеспечения контроля работы на местах проведения экспериментальных исследований по анализу качества образцов лекарственных средств потребовалось проведение закупки и последующего внедрения внешней лабораторной информационной системы. По результатам проведенных аналитических работ была выбрана лабораторная информационная система STARLIMS v.10. Данная информационная система в настоящий момент находится в опытной эксплуатации в ряде лабораторий Научного центра. Также были проведены работы по интеграции данной информационной системы с компонентами внутренних информационных систем, использующимися в подразделениях лабораторного центра [5].

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

4. Организация взаимодействия между подразделениями Научного центра, размещенными на различных площадках. В связи с территориальным разделением подразделений Научного центра, использование информационных систем является основным способом эффективного взаимодействия внутри учреждения. Наибольший приоритет в рамках этого направления работы носит организация единой вычислительной сети, что позволяет работать всем сотрудникам учреждения в общем «виртуальном» пространстве с едиными правилами доступа к информационным системам, с отсутствием задержек в актуализации информации, внесенной сотрудником на одной производственной площадке и затребованной сотрудником на другой производственной площадке (информационная система реального времени). Для обеспечения выполнения этой задачи используются услуги подрядных организаций, осуществляющих объединение площадок учреждения оптоволоконными структурированными сетевыми компонентами, которые обеспечивают наиболее высокую пропускную способность для передачи данных из доступных для реализации на текущий момент развития технологий.

5. Создание системы автоматизации административно-хозяйственной деятельности, включая бухгалтерское, кадровое, плановое и материально-техническое обеспечение. Для выполнения этого направления работ применяются как широко распространенные ERP (англ. Enterprise Resource Planning, планирование ресурсов предприятия) системы, например, группа программ 1С, так и решения основанные на собственных разработках. В последнее время особое значение приобрели вопросы интеграции данных систем с информационными системами, обеспечивающими автоматизацию работы экспертных подразделений с целью ускорения работы и уменьшению трудовых издержек при обеспечении взаимодействия экспертных подразделений с подразделениями осуществляющими поддержку [6].

Дальнейшие перспективы развития используемых информационных систем и планы по их интеграции в единое информационное пространство учреждения лежат в русле последовательного расширения информационно-технической инфраструктуры в рамках обозначенных основных задач. Многие используемые информационные системы требуют модернизации с учетом новых реалий деятельности Научного центра, а также с целью приведения к общей платформе

функционирования. Это позволит как улучшить интеграцию различных информационных систем, так и обеспечить единообразие интерфейсов с которыми приходится взаимодействовать пользователям. В планах по разработке и внедрению программного обеспечения Научного центра можно выделить следующие основные информационные системы или их компоненты:

- ИС «Документооборот сертификации МИБП» находится на этапе доработки с целью автоматизации согласования документации, формируемой в ходе проведения работ по сертификации МИБП с использованием электронных цифровых подписей сотрудников Научного центра. Работы проводятся сотрудниками Управления информатизации.
- АИС «Документооборот экспертизы ЛС», данная информационная система является ключевой для сопровождения выполнения госзаданий и запланирована ее модернизация для обеспечения электронного согласования, подготавливаемых в ней документов, а также для автоматизации текущих алгоритмов работы. Проведение работ планируется сотрудниками Управления информатизации Научного центра.
- АИС «Документооборот поставок НТП», данная информационная система проектируется в рамках проекта по оптимизации и развитию алгоритма процессов поставок научно-технической продукции внешним заказчикам. Для выполнения работ по созданию данной информационной системы рассматривается возможность привлечения внешнего исполнителя в связи с тем, что в рамках нее планируется создание интерфейса по взаимодействию с внешним заказчиком посредством сети интернет для формирования заказа на продукцию. Данный функционал доступен в ряде программных продуктов имеющихся на рынке информационных технологий и наиболее рациональным является закупка готового решения.
- АИС «Кабинет слушателя учебных программ», данная информационная система проектируется для обеспечения автоматизации работы Центра

образовательных программ Научного центра по взаимодействию со слушателями учебных программ. Аналогично предыдущей информационной системе ее реализация планируется с привлечением внешнего исполнителя.

Планируется обширный перечень дополнительных программных решений для объединения использующихся информационных систем экспертных подразделений с информационными системами подразделений обеспечивающих хозяйственно-административную деятельность, например, объединение лабораторной информационной системы и системы складского учета на базе 1С для автоматизации процессов выдачи реактивов, необходимых для работы в подразделениях испытательных центров учреждения.

Все информационные системы и их модули проектируются на основе единых типовых принципов, правил и алгоритмов и будут базироваться на идентичных аппаратно-программных комплексах. В зависимости от функциональной необходимости и сложности решаемых задач каждая подсистема может иметь сложную структуру и включать в себя несколько интегрированных модулей, каждый из которых выполняет самостоятельную задачу.

Единое информационное пространство Научного центра будет функционально объединять уже эксплуатируемые автоматизированные информационные системы, а также приобретенные прикладные программные продукты. Для этого в максимальной степени используется имеющийся опыт разработки и эксплуатации АИС в Научном центре. Конечной целью проведения описываемых работ является формирование единой информационной системы, обеспечивающей автоматизацию всех основных бизнес-процессов, построенных на основе единых системных подходов и принципов, объединенных единым информационным пространством. Все это, несомненно, позволит перевести выполнение поставленных перед Научным центром задач по осуществлению экспертизы лекарственных средств на качественно новый, современный уровень.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 05.02.2008 г. N 48 «О Комиссии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по разработке Концепции развития здравоохранения до 2020 года» (в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 24.06.2008 г. № 293) (цит. по правовой системе «Гарант», дата обращения: 14.08.2013 г.).
2. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 28.04.2011 г. № 364 «Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» // Бюллетень трудового и социального законодательства РФ, № 7, 2011 г.
3. Федеральный закон от 12.04.2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями от 27.07., 11.10. и 29.11.2010 г.) / Российская газета N 78 от 14.04.2010 г. // Собрание законодательства Российской Федерации от 19.04.2010 г., № 16, ст.1815 (цит. по правовой системе «Гарант», дата обращения: 14.08.2013 г.).
4. Аналитическая справка «Современное состояние достижений и проблем системной логики автоматизированного рабочего места эксперта ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России на основе опыта информатизации и автоматизации работы» по теме НИР «Научное обоснование методических подходов к информационному обеспечению процесса экспертизы, регистрации, обращения и рационального применения новых лекарственных средств». М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. 2013. 65 с.
5. Меркулов В.А., Сакаева И.В., Кошечкин К.А., Сбоев Г.А. Опыт создания системы управления качеством в лабораториях на примере практики внедрения Лабораторной информационной системы // Ведомости НЦЭСМП, 2012, № 4. С. 11–18.
6. Меркулов В.А., Кошечкин К.А., Яворский А.Н. Методические подходы к формированию информационной среды ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России // Ведомости НЦЭСМП, 2011, № 1. С. 49–53.

# АНАЛИЗ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРЕВОДНОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ, ОТНОСЯЩЕЙСЯ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТИТЕЛЬНЫМ СРЕДСТВАМ

Ю.К. Малкина, А.А. Матюшин, О.Н. Губарева, В.А. Бунятян

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

**Резюме:** В статье проводится анализ англоязычных и русскоязычных текстов, относящихся к области контроля качества лекарственных средств растительного происхождения, с точки зрения употребления в них специальных терминов. Отсутствие единого систематизированного подхода к переводу англоязычных понятий на русский язык, а также тенденция к дословному переводу терминов, схожих по звучанию и написанию с отдельными словами в русском языке, приводит к некорректному использованию ряда терминов в русскоязычных текстах, что, в свою очередь, ведет к искажению научных понятий и затрудняет восприятие специальных текстов. Для предупреждения возникновения подобных затруднений, в статье цитируются утвержденные эквиваленты англоязычных терминов, предлагаются и обосновываются наиболее корректные русские соответствия для основных терминологических единиц из области контроля качества лекарственных средств растительного происхождения.

**Ключевые слова:** лекарственные средства растительного происхождения, фармацевтическая терминология, заимствованные термины, перевод, гармонизация.

## ANALYSIS OF FUNCTIONING OF TRANSLATED TERMS RELATED TO HERBAL MEDICINAL PRODUCTS

Yu.K. Malkina, A.A. Matyushin, O.N. Gubareva, V.A. 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 article provides the analysis of specific texts in English and Russian related to quality control of herbal medicinal products. The lack of a common systemic approach to the translation of English terms into Russian as well as a tendency towards loan translation of consonant and separately spelled terms, result in improper use of some terms in Russian texts which leads to distortion of scientific ideas and hinders understanding of specialized texts. In order to prevent these problems the article cites Russian translations of English terms which are established in official documents and proposes and justifies proper Russian equivalents for basic terms used in the sphere of quality control of herbal medicinal products.

**Key words:** herbal medicinal products, pharmaceutical terminology, borrowed terms, translation, harmonization.

В контексте разработки единых общемировых стандартов фармацевтической отрасли, направленных на улучшение качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов, являются актуальными исследования, направленные на гармонизацию терминологического аппарата, используемого в данной сфере профессиональной деятельности [1].

Одной из наиболее широко используемых в мире групп препаратов являются препараты из лекарственного растительного сырья (ЛРС), число которых, в том числе на отечественном рынке, постоянно растет. В частности, по данным за 2012 г., в Российской Федерации было зарегистрировано более двухсот наименований ЛРС и препаратов на его основе [2]. При регулировании обращения и проведении испытаний качества указанных препаратов активно используются региональные, национальные и международные руководства, в частности руководства *European Medicines Agency (EMA)* и Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ); показатели каче-

ства ЛРС и препаратов растительного происхождения регламентируются ведущими фармакопеями мира, а также отражены в отечественной нормативной документации. В этой связи актуальны исследования по систематизации терминов, отражающих понятие «лекарственное растительное сырье» и смежных с ним, что является основой выработки единого терминологического аппарата в данной области фармации.

Проанализированная терминология, содержащаяся в отечественной и зарубежной нормативной документации, регламентирующей клиническое и доклиническое исследование препаратов растительного происхождения, их регистрацию, стандартизацию и контроль качества, и определяющая понятие ЛРС и сходные с ним, позволяет выделить три основных категории терминов: 1) определения, закрепленные отечественными законодательными и нормативными документами; 2) определения, содержащиеся в документах, полностью или частично гармонизированных с аналогичными зарубежными руководствами,

и 3) официальные переводы документов. В таблице 1 для каждой из трех категорий приведена обобщенная информация.

Однако в отечественной научной литературе встречается гораздо более широкое разнообразие терминов. Использование многочисленных синонимов, которое чаще всего имеет место при цитировании в русских научных статьях зарубежных источников, сопровождающееся авторским переводом встречающихся в оригинальном тексте англоязычных терминов, создает определенные сложности для правильного восприятия и толкования русского научного текста.

Проанализировав определения терминов, содержащихся в нормативных документах ЕС и руководствах *Food and Drug Administration (FDA)*, а также в официальных документах ВОЗ, можно сделать вывод о том, что установление жестких соответствий одних терминов другим зачастую некорректно и чревато возникновением потенциальных смысловых ошибок.

К примеру, при рассмотрении группы терминов, содержащих в своем составе слово «*substance*» (субстанция), можно увидеть, что, согласно Директиве 2001/83/ЕС с дополнениями, *herbal substance (растительное сырье)* «включает в себя, преимущественно, цельные, фрагментированные или измельченные растения, части растений, водоросли, грибы, лишайники в необработанном виде, а также определенные экссудаты без специальной обработки» [3]<sup>1</sup>. Напротив, аналогичное понятие, приводимое в руководстве FDA — *botanical drug substance (растительная лекарственная субстанция)* — определяется как «лекарственная субстанция, полученная из растительного сырья путём измельчения, отваривания, выжима, водной экстракции, спиртовой экстракции и др., в форме порошка, пасты, концентрированной жидкости, сока, камеди (смола), сиропа или масла» [4]. Как видно, во втором случае речь идет о продукте переработки ЛРС, а не о самом сырье, соответственно данные понятия не являются эквивалентными.

В свою очередь, термин *botanical drug substance*, предложенный FDA, в большей степени соответствует европейскому термину *herbal preparation (Промежуточный продукт из растительного сырья<sup>2</sup>)*, используемому в Директиве 2001/83/ЕС с дополнениями и ряде других основных документов ЕМА, поскольку представляет собой «продукт, который получен с помощью обработки лекарственного растительного сырья, такой как экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование или ферментация и включает в себя мелко измельченное или измельченное в порошок лекарственное растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные экссудаты».

Необходимо отметить, что термин *herbal preparation* также широко используется в ряде регуляторных документов ВОЗ [5] приблизительно в том же значении, что и аналогичный термин ЕМА. Однако в определении данного термина, согласно ВОЗ, включены жирные, а не эфирные масла и к способам приготовления препарата также отнесены пропитывание или термообработка растительного сырья спиртосодержащими напитками и/или медом или другими материалами. При этом в определении ВОЗ уточняется, что *herbal preparation* является основой для готовых растительных препаратов.

В документах ЕС и ЕМА, как правило, содержится примечание, что термин *herbal preparation* эквивалентен термину *herbal drug preparation* Европейской Фармакопеи, который, в свою очередь, в русскоязычном официальном переводе Европейской Фармакопеи 7.0 обозначен как *лекарственный препарат из лекарственного растительного сырья*. Однако, как видно из приведенных выше определений, термин *herbal preparation* не всегда можно соотносить с понятием «препарат», принятым в РФ, и подразумевающим лекарственные средства в виде лекарственных форм. В зависимости от контекста английскому термину *preparation* может соответствовать или русское понятие «промежуточный «продукт»/«полупродукт» или «препарат».

В качестве примера можно привести следующую терминологическую комбинацию со словом *preparation*, значение которой лучше передается на русский язык термином «препарат»: *Medicinal preparation of plant materials (Лекарственный препарат на основе растительного сырья)* — «лекарственный препарат, который содержит один или более из следующих компонентов: растительное сырье в виде порошка, экстракты, очищенные экстракты, или частично очищенные активные вещества полученные из растительного сырья. В определенных случаях материалы животного или минерального происхождения также могут быть включены в подобные препараты» [6].

Еще один англоязычный термин, перевод которого на русский язык вызывает сложности — это слово *product*, входящее в состав ряда английских терминологических сочетаний. Как было указано в таблице 1, в ГОСТ Р 52249-2009 за термином *herbal medicinal product*, включенным в глоссарий тома 4 Правил EudraLex, регулирующих оборот лекарственных средств в Европейском Союзе [7], закреплён перевод *лекарственное средство из растительного сырья* [8]. В Директиве 2001/83/ЕС с дополнениями термин *herbal medicinal product* используется в том же самом значении.

<sup>1</sup> Здесь и далее перевод терминов и определений, взятых из зарубежных источников, выполнен авторами статьи.

<sup>2</sup> Перевод на русский язык взят из ГОСТ Р 52249-2009 «Производство лекарственных средств из растительного сырья» со ссылкой на Директиву 2001/83/ЕС с дополнениями.

## СВОДНАЯ ТАБЛИЦА ТЕРМИНОВ

Термин	Определение	Источник
I. Определения, закрепленные отечественными законодательными и нормативными документами		
<i>Лекарственное растительное сырье</i>	Свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность	ФЗ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
<i>Лекарственный растительный препарат</i>	Лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке	ФЗ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
<i>Лекарственное растительное сырье (ЛРС)</i>	<...> части лекарственных растений, иногда целые растения, используемые в высушенном, реже в свежем виде в качестве лекарственного средства или для получения лекарственных средств	ОФС 42-0013-03 «Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб»
II. Определения, содержащиеся в документах, полностью или частично гармонизированных с аналогичными зарубежными руководствами		
<i>Лекарственное растение (medicinal plant)</i>	Растение или часть его, используемое для медицинских целей.	ГОСТ Р 52249-2009. «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Стандарт является идентичным переводом правил GMP Европейского Союза (GMP EC) «Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use» по состоянию на 31 января 2009 г.
<i>Растительное сырье (crude plant; vegetable drug)</i>	Сырые или высушенные лекарственные растения или их части.	ГОСТ Р 52249-2009. «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»
<i>Лекарственное средство из растительного сырья (herbal medicinal product)</i>	Лекарственное средство, содержащее в качестве активных ингредиентов только вещества растительного происхождения и/или препараты на их основе	ГОСТ Р 52249-2009. «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»
<i>Растительное сырье (Herbal substance)</i>	В основном, целое, разделенное и резаное растение, части растения, морских водорослей, грибов, лишайников в необработанной, обычно высушенной форме, но иногда в свежем виде. Некоторые эскудаты (выделения) из растений, которые не прошли специальную обработку, также относятся к растительному сырию. В наименовании растительного сырья должны быть точно указаны используемая часть растения и ботаническое наименование по биномиальной системе.	ГОСТ Р 52249-2009. Приложение 7 «Производство лекарственных средств из растительного сырья». Термины даны по Директиве 2004/24/ЕС от 31 марта 2004 г., дополняющей Директиву 2001/83/ЕС:
<i>Промежуточный продукт из растительного сырья (Herbal preparations)</i>	Продукт, полученный путем переработки растительного сырья, например экстракцией, перегонкой, отжимом, разделением на фракции, очисткой, концентрацией и ферментацией. К промежуточным продуктам относятся измельченное или превращенное в порошок растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла и вещества, выделенные в процессе переработки.	ГОСТ Р 52249-2009. Приложение 7 «Производство лекарственных средств из растительного сырья. Термины даны по Директиве 2004/24/ЕС от 31 марта 2004 г.», дополняющей Директиву 2001/83/ЕС:

Окончание таблицы 1

Термин	Определение	Источник
III. Официальные переводы документов, в частности фармакопейных монографий и общих глав.		
<i>Лекарственное растительное сырье (Herbal drugs)</i>	Преимущественно цельные, фрагментированные или измельченные части растений, морских водорослей, грибов или лишайников в переработанном виде, обычно высушенные, иногда свежие. Некоторые эксудаты, которые не были подвергнуты специальной обработке, также могут быть отнесены к ЛСР. ЛРС точно определяется по ботаническому научному названию в соответствии с биномиальной системой (род, вид, разновидность и автор).	Европейская фармакопея 7.0
<i>Лекарственный препарат из лекарственного растительного сырья (Herbal drug preparation)</i>	<...> получают путем экстрагирования, дистилляции, отжима, фракционирования, очистки, концентрирования или ферментации соответствующего лекарственного растительного сырья. К ним относятся измельченное и порошкообразное лекарственное растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, выжатые соки и обработанные эксудаты	Европейская фармакопея 7.0

В документе FDA «Руководство для индустрии. Растительные продукты» [4] приведены определение двух терминологических сочетаний со словом *product*:

- *Botanical Product* – «готовый продукт с этикеткой, содержащий вещество растительного происхождения, который может включать растительный материал, водоросли, грибы или их комбинации, который в зависимости от предполагаемого использования может быть продуктом питания, лекарством, изделием медицинского назначения или косметическим средством».
- *Botanical Drug Product; Botanical Drug* – «растительный продукт, предназначенный для использования в качестве лекарства; лекарственный продукт, полученный из растительной лекарственной субстанции. Растительные лекарственные продукты доступны в различных лекарственных формах, таких как растворы (например, чай), порошки, таблетки, капсулы, эликсиры и средства для местного применения».

В терминологической системе русского языка не существует дословных соответствий для данных словосочетаний, однако, с учетом их семантики и сферы употребления можно предположить, что в первом случае будет корректнее использовать для перевода термин «*растительный продукт*», а во втором случае – «*растительный лекарственный препарат*».

В документе ВОЗ «Общее руководство по методике исследования и оценки традиционных лекарственных средств» [5] термин *finished herbal product* определяется как «состоящий из промежуточных продуктов из растительного сырья, полученных из одного или более лекарственных растений». Адекватным переводом, на наш взгляд, в данном случае будет являться *готовый растительный препарат*. В определении также уточняется, что если в готовом растительном пре-

парате используется более одного вида растительного сырья, то такой препарат называется «смешанным». В состав готовых и смешанных растительных препаратов помимо растительных компонентов могут также входить действующие вещества с известным химическим составом, включая синтетические субстанции и/или отдельные составляющие растительного сырья, но в таком случае препарат не может считаться растительными.

Таким образом, анализ вышеприведенных примеров показывает, что слово *product*, используемое в различных терминологических сочетаниях, может переводиться на русский язык как «*продукт*», а также как «*препарат*» в зависимости от его значения и практики употребления в системе терминов того или иного регуляторного документа/органа.

Предпринятая в настоящей статье попытка проанализировать базовые понятия, имеющие отношение к лекарственным растительным средствам, их обозначения в русском и английском языках, а также термины, возникающие в результате перевода отдельных понятий на русский язык, позволяет сделать заключение, что фармацевтическая терминология в русском языке представляет собой сложную систему, в которой на равных правах соседствуют аутентичные русскоязычные и переведенные с английского языка специальные термины.

Вместе с тем, необходимо указать на то, что некорректное использование переводных терминов может привести к затруднению понимания научного текста и потенциальному искажению понятий. В качестве примера можно привести фрагмент из статьи «Регуляторный статус и проблема безопасности средств растительного происхождения», опубликованной в 2010 г. в журнале «Ремедиум» [9], в котором приводится определение термина *herbal medicinal product*, взятого из регуляторного документа ЕМА. При этом

сам термин переводится авторами статьи как «лекарственный растительный продукт», а его дефиниция — как «продукт, состоящий исключительно из растительного материала или растительного препарата». Как было отмечено ранее, в данном контексте предложенный перевод не является корректным, поскольку в оригинальном тексте термины употребляются в несколько ином значении, а именно: «лекарственный растительный препарат — лекарственное средство, содержащее в качестве активного вещества только лекарственное растительное сырье или промежуточные продукты, полученные из лекарственного растительного сырья».

Другим примером некорректного перевода английского термина на русский язык может служить достаточно частое употребление русского слова «травяной» для перевода английского термина *herbal* [10], хотя, на наш взгляд, более удачным ва-

риантом было бы использование термина «растительный».

В заключение необходимо отметить, что гармонизация и стандартизация терминологической системы в отдельной области фармацевтической науки невозможна без тщательного контроля ее функционирования. Одним из способов защиты системы терминов от некорректных переводов является анализ основных понятий и определений, представленных в зарубежных официальных источниках, сопоставление англоязычной и русскоязычной специальной лексики и разработка рекомендаций по переводу базовых понятий. При этом, учитывая комплексный характер терминологического аппарата фармацевтической науки, оправданной является работа с отдельными тематическими сферами, например со сферой лекарственных средств растительного происхождения, что и было продемонстрировано в данной статье.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов, А.Н. К вопросу о гармонизации фармацевтической терминологии / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян, Е.И. Саканян и др. // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013. № 2. С. 33-37.
2. Реестр зарегистрированных лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» [Электронный ресурс]. «C:\Program Files (x86)\Microsoft Office\OFFICE11\MSACCESS.EXE" C:\RegWork\regwork.adp
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 with amendments. Official Journal L – 311, 28/11/2004, p. 67-128
4. Guidance for Industry. Botanical Drug Products [Электронный ресурс]. – Rockville: FDA (CDER), 2004. 52 p. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070491.pdf>
5. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine [Электронный ресурс]. Geneva: WHO, 2000. 80 p. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip42e/>
6. Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines. Manila: WHO Regional office for the Western Pacific. 1993. URL: <http://whqlibdoc.who.int/wpro/-1993/9290611103.pdf>
7. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Brussels: European Commission. 2010. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/>
8. ГОСТ Р 52249-2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP). М.: Стандартиформ, 2009. 132 с.
9. Решетько, О.В. Регуляторный статус и проблема безопасности средств растительного происхождения / О.В. Решетько, Н.В. Горшкова, К.А. Луцевич, и др. // Ремедиум. 2010. № 5. URL: <http://www.remidium.ru/bad/field/detail.php?ID=38771>
10. Евросоюз принял решение о запрете свободной продажи аюрведических и растительных лекарственных средств // VladMedicina.ru. Медицинский портал Приморского края [Электронный ресурс]. 2011. URL: <http://vladmedicina.ru/news/world/2011-02-12-evrosoyuz-prinyal-reshenie-o.htm>
11. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 02.07.2013) // Собр. законодательства. 2010. №16. Ст. 1815
12. ОФС 42-0013-03 Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2003.
13. The International Pharmacopoeia (incl. First and Second Supplements) [Электронный ресурс]. Fourth Edition. 2013. URL: <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>
14. Европейская Фармакопея 7.0. М.: Ремедиум, 2011. Том 1. 1812 с.
15. European Pharmacopoeia. EDQM, 2013. Seventh Edition. Supplement 7.6. 5102 p.
16. United States Pharmacopoeia, 36<sup>th</sup> edition [Электронный ресурс]. URL: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДСОРБЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ

Е.П. Герникова, А.И. Лутцева, Т.Н. Боковикова,  
Е.А. Мамашина, Ю.Р. Биглова

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

**Резюме:** Приведены данные о современных энтеросорбентах – классификации, некоторые характеристики. Представлены результаты сравнительного анализа методов определения адсорбционной активности энтеросорбентов, включенных в зарубежные фармакопеи. Определен приоритет спектрофотометрического метода и обозначены основные параметры спектрофотометрических методик определения адсорбционной активности энтеросорбентов, которые могут быть рекомендованы для включения в Общую фармакопейную статью.

**Ключевые слова:** энтеросорбенты, адсорбционная активность, спектрофотометрический метод.

## EVALUATION OF THE ADSORPTION ACTIVITY OF ENTEROSORBENTS

E.P. Gernikova, A.I. Lutseva, T.N. Bokovikova, E.A. Mamashina, Yu.R. Biglova  
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Abstract:** The scope of the article refers to the modern enterosorbents specifically their classification and certain characteristics. It provides the results of comparative analysis of the methods for the evaluation of the adsorption activity of enterosorbents included in foreign pharmacopoeias. The priority of spectrophotometric method was identified and the main parameters of spectrophotometric methods for the evaluation of the adsorption activity of enterosorbents that can be recommended for inclusion in the General pharmacopoeia monograph were defined.

**Key words:** enterosorbents, adsorptive activity, spectrophotometric method.

Энтеросорбенты (ЭС) – это лекарственные средства, способные адсорбировать в пищеварительном тракте различные токсичные вещества и микроорганизмы эндо- и экзогенного происхождения, не вступая с ними в химическую реакцию. Метод энтеросорбции является одним из самых безопасных, практически не имеющих противопоказаний и при этом высокоэффективным методом очищения организма.

Относительной количественной характеристикой функциональной активности сорбентов является адсорбционная активность (АА; адсорбционная способность, сорбционная емкость, емкость адсорбции), определяющая количество вещества (реагента, красителя – имитирующего токсические факторы со средней молекулярной массой), которое может поглотить сорбент на единицу своей массы.

Целью работы является сравнительный анализ методик определения и норм АА, включенных в зарубежные фармакопеи и утвержденные нормативные документы (НД) на энтеросорбенты для подготовки проекта Общей фармакопейной статьи «Определение адсорбционной активности энтеросорбентов спектрофотометрическим методом».

В настоящее время на рынке лекарственных средств обращается значительное количество сорбентов, зарегистрированных как медицинские пре-

параты. В литературе имеются разнообразные классификации сорбентов по различным признакам:

- по лекарственной форме – порошки, гранулы, таблетки, пасты, гели, взвеси, коллоиды;
- по механизмам сорбции – адсорбенты, абсорбенты, ионообменные материалы, сорбенты с сочетанным механизмом действия, сорбенты с каталитическими свойствами;
- по селективности – неселективные, селективные монофункциональные, селективные би- и полифункциональные.

По механизму воздействия на организм энтеросорбенты подразделяются на:

- поглощающие токсические продукты, образующиеся в кишечнике; используются для лечения острых и хронических отравлений, инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- оказывающие контактное воздействие на структуры ЖКТ; используются для лечения нарушения пищеварения неинфекционной этиологии, хронических заболеваний ЖКТ;
- усиливающие выведение в полость кишечника эндотоксинов из внутренних сред организма;
- оказывающие опосредованное усиление метаболизма и выведение эндотоксинов естественными органами детоксикации.

Исходя из целей данной работы рассмотрим классификацию по химической структуре:

- углеродные энтеросорбенты — подразделяются на сорбенты из древесного угля (активированный уголь на основе березовой древесины), косточковые активированные угли на основе костей животных, косточек фруктов и скорлупы орехов;
- кремнийсодержащие энтеросорбенты — кремния диоксид коллоидный, гидрогель метилкремниевой кислоты;
- природные органические энтеросорбенты на основе гидролизного лигнина.

В медицинской практике, наряду с перечисленными, также используются отдельные препараты, обладающие способностью защищать поверхность слизистой оболочки пищеварительного канала от агрессивных механических и химических воздействий, а также от влияния патогенной микрофлоры; они применяются, в первую очередь, как антацидные и антидиарейные препараты. Несмотря на слабо выраженные сорбционные свойства, эти препараты не относятся к классу собственно энтеросорбентов, хотя в утвержденных НД имеют показатель «Адсорбционная активность». К таким препаратам относятся, например, алюмосиликаты, препараты целлюлозы.

Активированные угли (АУ), применяющиеся для медицинских целей, имеют поверхность с разнообразной структурой и величиной пор в зависимости от природы сырья, из которого изготавливаются. Например, АУ на основе скорлупы кокоса характеризуются большей долей микропор с диаметром до 2 нм, соизмеримых с размерами адсорбирующихся молекул токсических факторов. Большая доля макропор характерна для активированных углей на основе древесины. Также в угле присутствуют переходные (мезо-) поры размером 2–50 нм и более крупные макропоры размером более 50 нм. В АУ, как правило, существуют все разновидности пор. Микропоры особенно хорошо адсорбируют молекулы небольшого размера, а мезопоры — более крупные органические молекулы.

Таким образом, АУ являются неселективными сорбентами и выводят из организма как токсические вещества, так и минералы, витамины и т.д.

Кремнийорганический энтеросорбент (Энтеросгель) представляет собой гидрогель полиметилсилоксана — пространственно сшитой пористой матрицы с жесткой глобулярной структурой, образованной силоксановой цепью, содержащей у атомов кремния метильные и гидроксильные группы. Наличие углеродных радикалов в структуре молекулы обеспечивает высокое сродство с органическими веществами (токсическими метаболитами различной природы), а присутствие гидроксильной группы обуславливает ионообменные свойства данного соединения. Благодаря указанным свойствам энтеросгель избирательно сорбирует токсические мета-

болиты: вещества с молекулярной массой (М.м.) от 70 до 1000 ат.ед. (мочевина, холестерин, билирубин, среднемoleкулярные пептиды) сорбируются активно; вещества с М.м. менее 70 и более 1000 ат.ед. (ионы металлов, минеральные соли) сорбции не подвергаются, т.е. препарат является селективным энтеросорбентом. В связи с этим обстоятельством АА препарата определяется по двум красителям — метиловому оранжевому (МО) с М.м. 327,0 ат.ед. и конго красному (КК) с М.м. 696,7 ат.ед. Поскольку молекулярные массы красителей отличаются более чем в два раза относительный уровень сорбции оценивается не в миллиграммах, а в микромолях на грамм препарата [1, 2, 3].

Энтеросорбент полисорб-МП — высокодисперсный полимерный диоксид кремния с гидрофильной сорбционной поверхностью частиц, имеющий высокое сродство к органическим соединениям за счет расположения на поверхности кислородсодержащих групп ( $=O=O$ ;  $=C-OH$ ;  $=CHO$ ). Средний размер частиц 4–40 нм. Является неселективным энтеросорбентом, легко связывает и выводит из организма не только токсины, но и биологически-активные вещества, антигены, в том числе аллергены, избыток нормальных метаболитов (билирубин, креатинин, аммиак, холестерин и липиды) и др. Поскольку механизм действия полисорба-МП основан на его высокой способности адсорбировать белки, в качестве реагента для определения АА спектрофотометрическим методом применяется желатин с последующим прибавлением биуретового реактива.

Содержание желатина в растворе до и после взаимодействия с препаратом определяется по оптической плотности продукта реакции, образованного в результате взаимодействия желатина с биуретовым реактивом (комплекс ионов двухвалентной меди с пептидными связями белка фиолетового цвета) [2, 4, 5].

Лигнин гидролизный — высокоэффективный энтеросорбент, природный полимер растительного происхождения, макропористый (размеры частиц лигнина от нескольких миллиметров до микронов), получаемый путем глубокой переработки древесины хвойных пород. Молекулярная масса 5000–10000. Содержание в гидролизном лигнине собственно лигнина колеблется в пределах 40–88%, трудногидролизуемых полисахаридов от 13 до 45% смолистых и веществ лигноуминового комплекса от 5 до 19% и зольных элементов — от 0,5 до 10%. Сорбционная способность связана не только с развитой внутренней поверхностью, но и с наличием в его макромолекулах различных функциональных групп. Это позволяет выводить энтеральным путем газы, алкалоиды, бактериальные клетки и продукты их жизнедеятельности, экзогенные и эндогенные токсины, проникающие в желудочно-кишечный тракт, холестерин, би-

лирубин, а также биологически активные вещества – серотонин, гистамин, продукты тучных клеток, т.е. также является неселективным ЭС. Адсорбционные свойства оценивают с помощью красителя метиленового синего [6].

В нормативные документы на сорбенты включены показатели качества в соответствии с их химической природой и способом получения.

Нормативные документы на энтеросорбенты-субстанции содержат такие показатели качества, как *pH* (кислотность или щелочность), хлориды, сульфаты, сульфиды, железо, железо металлическое, цианиды, сульфатная зола, тяжелые металлы, вещества растворимые в спирте, кислотах или щелочах, мышьяк, микробиологическая чистота, размер частиц; для таблетированных или капсулированных сорбентов предусмотрены показатели: распадаемость, средняя масса; для кремнийсодержащих ЭС – количественное определение кремния и другие физико-химические показатели [5, 7].

Специфическим показателем качества для всех препаратов класса энтеросорбентов является АА. В частной фармакопейной статье на конкретный препарат указывается метод определения АА в зависимости от химической структуры препарата. Практически все методы основаны на адсорбции реагента (красителя) единицей массы препарата до полного насыщения при взаимодействии в течение определенного времени с последующим определением избытка неадсорбированного реагента.

В качестве методов определения АА сорбентов применяют:

**Спектрофотометрический метод (СФМ)** – используют в качестве реагентов:

- краситель метиленовый синий (НД на зарегистрированные препараты угля активированного, гидролизного лигнина, некоторые алюмосиликаты);
- красители конго красный (КК) и метиловый оранжевый (МО) – НД на сорбенты на основе кремния (Энтеросгель – гель и суспензия);
- 0,6% раствора желатина с биуретовым реактивом – НД на диоксид кремния коллоидный (Полисорб МП) [5].

В методиках на указанные соединения оценка АА проводится по разнице оптической плотности растворов указанных красителей до и после контакта с навеской препарата.

**Титриметрический метод** – определение избытка реагента (неадсорбированное количество):

- йодометрическое титрование избытка красителя МС [8];
- бромат-бромидное титрование избытка реагента феназона (антипирин) [9].

**Визуальный метод** – определение избытка реагента раствора стрихнина сульфата по отсутствию помутнения после прибавления раствора ртути-калия йодата к навеске угля [8]:

- по исчезновению окраски раствора красителя МС после контакта с испытуемым препаратом. Данный метод является полуколичественным и не позволяет объективно оценить АА.

Для активированных углей, алюмосиликатов, препаратов на основе гидролизного лигнина наиболее часто используется метод СФМ с применением в качестве исходного раствора красителя метиленового синего различных концентраций.

Анализ фармакопейных методик определения АА показал, что для АУ и некоторых сорбентов угольной природы (алюмосиликаты, лигнины) в основном используется 0,15% раствор МС при различных соотношениях объема указанного раствора и навески испытуемого препарата: от 24 мг до 75 мг МС на 100–300 мг препарата или соотношение между количеством препарата и метиленового синего – от 33 мг до 3750 мг красителя на 1 г препарата. Разброс значений регламентированных норм АА – от 30 мг/г до 560 мг/г, т.е. разброс величины адсорбции МС различными препаратами до полного насыщения находится в пределах от 7% (Карболонг) до 90% (Полифепан). Для энтеросгеля эти значения составляют около 5% при использовании МО и около 12% – при КК; для полисорба-МП – около 30%.

Способы контакта раствора реагента (красителя) с препаратом практически во всех методиках аналогичны – встряхивание на автоматическом встряхивателе, которое варьирует от 50 кол/мин до 130 кол/мин.

Время, необходимое для установления адсорбционного равновесия, в системе «реагент–препарат» также варьирует от 20 мин до 1 часа при СФМ и от 5 мин до 6 час – при визуальном определении окраски фильтрата или центрифугата.

Способы отделения раствора реагента от сорбента после их контакта также различаются. Используется центрифугирование с числом оборотов от 800 до 8000 об/мин, фильтрование через бумажный фильтр «синяя лента» или стеклянный фильтр ПОР 40. В некоторых методиках рекомендуется фильтрование под вакуумом через мембранные фильтры с размером пор 0,45–1 мкм [10]. Следует учитывать, что при фильтровании через бумажный фильтр происходит также сорбция МС на фильтре, что может исказить результаты определения АА [2]. Для угольных сорбентов и некоторых сорбентов другой природы используется, в основном, центрифугирование от 3000 до 8000 об/мин.

СФМ метод оценки АА является количественным методом и, соответственно, наиболее информативным по сравнению с визуальным методом и менее трудоемким по сравнению с титриметрическим. Анализ спектров МС с рабочей концентрацией 0,003 мг/мл показывает, что в области от 220 до 800 нм наблюдаются максимумы поглощения при длинах волн 247 нм, 292 нм, 664 нм и «плечо» – при 630 нм. При увеличении концентрации МС до 0,15 мг/мл в обла-

сти от 350 нм до 500 нм наблюдается гиперхромный эффект – обнаруживается еще один максимум при длине волны 396 нм [2]. Однако последний является наименьшим по величине и расположен в области фонового поглощения, поэтому его использование находится под вопросом. В большинстве утвержденных НД используется максимум поглощения при длине волны 664 нм.

Рабочая концентрация стандартного раствора сравнения (раствор реагента до взаимодействия с препаратом) варьирует от 0,003 мг/мл до 0,15 мг/мл для МС и 0,55 ммоль/л для МО и КК.

Таким образом, многообразие сорбентов различной природы, разнообразие методов и разнородные методики определения АА, различные ее нормы и различия в типах красителей не позволяют унифицировать методику определения АА энтеросорбентов, но дают возможность обозначить основные параметры методики определения данного показателя, т.е. в частной фармакопейной статье на конкретный препарат должно быть указано:

- метод – спектрофотометрический;
- величина навески препарата;
- исходная концентрация раствора реагента (красителя);
- концентрация раствора РСО реагента (красителя);
- условия встряхивания (прибор, число колебаний/мин, время);
- условия центрифугирования (число об/мин, время) или фильтрования (тип фильтра);
- объемы раствора красителя до и после контакта с препаратом;
- область длин волн, максимум поглощения.

На основании проведенного обзора источников литературы, зарубежных фармакопей, утвержденных нормативных документов на препараты из группы энтеросорбентов подготовлен проект ОФС «Определение адсорбционной активности энтеросорбентов спектрофотометрическим методом» для Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Герникова Е.П., Шевченко Ю.Н., Жилиева М.А. Совершенствование методик анализа и стандартизации препарата «Энтеросгель». / Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 1998. С. 648.
2. Жилиева М.А. Автореф. диссертации канд. фарм. наук «Разработка и усовершенствование методов контроля и стандартизации лекарственных препаратов из группы энтеросорбентов (энтеросгель, полисорб МП, таблетки угля активированного)», Москва, 2000.
3. Шевченко Ю.Н. Кремнийорганические сорбенты. Свойства и область применения // Сб. работ по применению препарата «Энтеросгель» в медицине. – Москва, 2002. С. 3-12.
4. Герникова Е.П., Луцюк Н.Б., Жаркова И.В., Боковикова Т.Н. Фотометрический метод определения адсорбционной активности Полисорба МП // Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» – М., 2000. С. 313.
5. ФСР Р № 001140/01-100908 «Полисорб МП, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь». Утверждена 10.09.08. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2008.
6. ФСР 42-0236094006 Фильтрум® – СТИ, таблетки 400 мг (гидролизный лигнин). Утверждена 29.12.06. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2008.
7. Герникова Е.П., Боковикова Т.Н., Евтушенко Н.С., Чичиро В.Е., Шевченко Ю.Н., Жилиева М.А. Определение кремния в кремний-содержащих лекарственных препаратах из группы энтеросорбентов. // Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. 2001. № 3. С. 89.
8. United States Pharmacopeia 36<sup>th</sup> edition (USP 36-NF 31, электронный ресурс). Монография «Уголь активированный».
9. European Pharmacopoeia, 7<sup>th</sup> edition (электронный ресурс).
10. Решетников В.И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм // Химико-фармацевтический журнал. 2003. № 5. С. 28-32.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ: ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

И.В. Сакаева, Н.Д. Бунятян, Е.И. Саканян, Л.И. Шишова,  
Л.В. Корсун, О.А. Мочикина, А.Г. Ложкин

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

**Резюме:** Лекарственные средства растительного происхождения являются востребованной на отечественном фармацевтическом рынке продукцией, о чем свидетельствует постоянно протекающий процесс их регистрации и перерегистрации. Количество лекарственных форм, в виде которых происходит регистрация лекарственных средств растительного происхождения, значительно. Вместе с тем, на некоторые виды указанных лекарственных форм стандарты качества, представленные общими фармакопейными статьями в отечественной фармакопее и/или монографиями в зарубежных фармакопеях, либо отсутствуют, либо их содержание существенно отличается. Данная статья содержит обзор данных отечественной и зарубежных фармакопей, нормативных документов и Государственного реестра лекарственных средств по характеристике и классификации лекарственных форм, в которых могут быть представлены современные лекарственные средства растительного происхождения.

**Ключевые слова:** лекарственная форма, лекарственное средство растительного происхождения, лекарственное растительное сырье, общая фармакопейная статья/монография, классификация, характеристика, гармонизация.

## HERBAL MEDICINES IN MODERN DOSAGE FORMS: CHARACTERISTICS AND CLASSIFICATION

I.V. Sakaeva, N.D. Bunyatyan, E.I. Sakanyan, L.I. Shishova,  
L.V. Korsun, O.A. Mochikina, A.G. Lozhkin

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

**Abstract:** Herbal medicines are in demand in the domestic pharmaceutical market, as evidenced by the amount of marketing authorization and renewal applications. The number of dosage forms of herbal medicines applied for the marketing authorization is significant. However, for some types of the mentioned formulations the quality standards, represented by the general pharmacopoeia monographs in the national pharmacopoeia and/or in foreign pharmacopoeias, are either missing or their content significantly differs. The present article provides an overview of the information on characteristics and classification of the dosage forms of modern herbal medicines, represented in the national and foreign pharmacopoeias, as well as in the regulations and in the State Register of medicinal products.

**Key words:** dosage form, herbal medicine, herbal substance, general pharmacopoeia monograph, classification, characteristics, harmonization.

Необходимый лечебный эффект лекарственного препарата (ЛП), его биологическая доступность обеспечиваются не только фармакологическим действием ЛП, но и лекарственной формой (ЛФ), выбранной для их создания и применения.

Лекарственная форма – состояние ЛП, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта [1].

Лекарственные средства (ЛС), полученные на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) принято называть «лекарственными средствами растительного происхождения» (ЛСРП). Зарубежные фармакопей и нормативные документы различных стран устанавливают собственные, не идентичные между собой, определения терминов «растительные ЛС», «растительные ЛП», «растительные лекарственные продукты» и т.д.

ЛРС, используемое в качестве исходного материала для получения ЛСРП, представляет собой цельные, фрагментированные или измельченные (резанные, порошкообразные) растения или части растений, морских водорослей, грибов или лишайников, обычно высушенные, а иногда свежие [2–6], в отдельных случаях – замороженные [7]. Некоторые экссудаты (выделения) из растений, которые не были подвергнуты специальной обработке, могут быть отнесены к ЛРС [3, 6]. В качестве исходных материалов при производстве ЛСРП, в ряде случаев, регламентируется использование «промежуточных продуктов из растительного сырья» – продуктов, полученных путем переработки растительного сырья, например, экстракцией, перегонкой, отжимом, разделением на фракции, очисткой, концентрацией или ферментацией. К таким продуктам относят измельченное или

превращенное в порошок ЛРС, настойки, экстракты, эфирные масла и вещества, выделенные в процессе переработки [2].

Полная информация о ЛП, зарегистрированных в Российской Федерации (РФ), представлена в Государственном Реестре лекарственных средств (Реестр) [8]. Общее количество ЛФ, в виде которых зарегистрированы ЛС, представленные на отечественном фармацевтическом рынке, составляет 41 наименование [9], но внутри каждой группы ЛФ имеется значительное число подгрупп, обозначающих способ введения или место нанесения ЛП, агрегатное состояние, скорость высвобождения действующего вещества и предназначение, наименование корригентов и другие характеристики ЛФ.

ЛСРП внесены в Реестр как «средства растительного происхождения» с указанием фармакологического действия: «желчегонное средство растительного происхождения», «седативное средство растительного происхождения» и т.д. ЛСРП имеются более чем в 50 фармакологических группах Реестра, в числе которых: отхаркивающие, общетонизирующие, спазмолитические, седативные, слабительные, желчегонные, диуретические, вяжущие и др. Представленные в этих группах ЛС зарегистрированы в виде различных ЛФ.

В Реестре имеется группа ЛС, которые фактически являются исходными материалами, включая промежуточные продукты, предназначенными для получения ЛСРП. Эти ЛС, тем не менее, внесены в Реестр с обозначениями, включающими указание ЛФ «Сырье растительное» или «Сырье растительное» с добавлением дефиниций: «Сырье растительное – измельченное», «Сырье растительное – порошок», «Сырье растительное – порошок и резано-прессованное», «Сырье растительное – экстракт жидкий», «Сырье растительное – экстракт густой», «Сырье растительное – экстракт сухой», «Сырье растительное – масло для приготовления ЛФ», «Сырье растительное – сок для приготовления ЛФ» [8].

Наиболее простым, в отношении его производства, лекарственным растительным препаратом (ЛРП) является расфасованное в потребительскую (вторичную) упаковку ЛРС одного вида. Расфасованное ЛРС может быть дозированным и недозированным и иметь различную измельченность: цельное, измельченное, шинкованное, в виде порошка. Отдельные требования к качеству конкретных наименований расфасованного ЛРС указаны в частных фармакопейных статьях (ФС) на ЛРС, включенных в Государственную Фармакопею СССР X изд. (ГФ X) [10], Государственную Фармакопею СССР XI изд. (ГФ XI) [11, 12], в нормативной документации (НД) производителей.

В ГФ XI имеется ОФС «Сборы», введенная взамен статьи ГФ X «Сборы лекарственные». Сборы представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного, ЛРС, иногда с добавлением солей, эфирных масел. В ОФС не обозначено, что сборы пред-

ставляют собой ЛФ, нет четких указаний в отношении способа применения – одного из основных параметров ЛФ, но в Отраслевом стандарте «91500.05.001.00 – Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» (ОСТ) ЛФ «Сборы лекарственные» четко определена [13]. ЛРП, представляющие собой расфасованное ЛРС или сборы, согласно требованиям частных ФС, упаковывают в пачки картонные или пакеты бумажные с последующим вложением в пачки картонные или пакеты полиэтиленовые.

Ведущие зарубежные фармакопеи не дают характеристику ЛФ, полученным на основе одного или нескольких видов ЛРС. Подобная информация содержится только в Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ). В ОФС ГФ РБ «Лекарственное растительное сырье цельное или измельченное фасованное» приведено определение: «Лекарственное растительное сырье цельное или измельченное фасованное представляет собой измельченное, реже цельное, ЛРС, иногда с добавлением солей, эфирных масел, с определенным действием, предназначенное для применения в лечебных целях после изготовления водных извлечений, как указано в статье «Настои, отвары и чаи», расфасованное в соответствующую товарную упаковку» [14]. ОФС на «Сборы» содержатся в ГФ РБ и Государственной фармакопее Украины (ГФУ), текст их аналогичен статье ГФ XI. Дополнительно в ГФУ приведена информация о том, что сборы для внутреннего применения аналогичны растительным чаям, а в ГФ РБ уточнено, что сборы предназначены для применения в лечебных целях после изготовления водных извлечений, как указано в статье «Настои, отвары и чаи», а также то, что сборы могут быть дозированными и недозированными.

В Европейской Фармакопее (ЕФ), Британской Фармакопее (БФ), а также в ГФУ и ГФ РБ содержится ОФС «Растительный чай». По характеристике растительный чай близок к расфасованному ЛРС и сборам, предназначенным для приготовления водных вытяжек для внутреннего применения [3, 6, 14, 15].

Согласно НД для упаковки дозированных ЛРС и сборов используют, как правило, фильтр-пакеты. Некоторые источники позиционируют упаковку «фильтр-пакет» как один из видов ЛФ. Отечественная фармакопея не содержит информации о фильтр-пакетах, показателях качества содержимого фильтр-пакетов и о правилах получения водных вытяжек из них. Согласно МР 64-03-004-2004 «Графическое оформление лекарственных средств. Общие требования» фильтр-пакет представляет собой пакет, изготовленный из пористого материала, который при погружении в горячую воду обеспечивает проникновение ее внутрь пакета и извлечение действующих веществ из сбора или ЛРС, помещенного в пакет. Для ЛРС и сборов измельченных или порошкованных используют двухсторонний фильтр-пакет из термосвариваемой непромокаемой бумаги. Содержимое фильтр-пакетов чаще всего представляет собой из-

мельченное в порошок ЛРС — одного вида или в виде сбора, в количестве 1,5–4 г. Для любых фильтр-пакетов, независимо от измельченности содержащегося в нем ЛРС или сборов (порошок, измельченное, резано-прессованное), числовые показатели измельченности, указанные в НД, являются постоянными, а именно: фильтр-пакеты должны содержать не более 10% частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм и не более 10% частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм [8].

Рассматривая выполняемую фильтр-пакетом функцию первичной упаковки, помещенной во вторичную (пакет, пачка), необходимо учитывать, что на качество получаемых водных вытяжек, например, на полноту извлечения действующих веществ и др. показатели, могут оказывать влияние различные характеристики материала, из которого изготовлен фильтр-пакет.

В Японской Фармакопее (ЯФ) приведено описание препаратов из лекарственного сырья, подобное фильтр-пакетам. Эти препараты обозначены в ЯФ как «Чайные пакетики» (*Teabags*): «Чайные пакетики — препараты, как правило, представляющие собой однодневную или однократную дозу лекарственного сырья, степень измельченности которого варьируется от крупнозернистого порошка до крупноизмельченного сырья, упакованного в бумажные или матерчатые пакетики». Указано, что чайные пакетики обычно используются согласно способу приготовления, приведенному в разделе «Настои и отвары» [16].

Расфасовка и упаковка ЛРС и сборов в форме брикетов в настоящее время в РФ теряет актуальность: дата последней регистрации ЛСРП в виде брикетов — 1999 год. Характеристика брикетов приведена в ОСТ: «Брикеты — твердая дозированная ЛФ, получаемая прессованием измельченного ЛРС или смеси различных видов растительного сырья без добавления вспомогательных веществ и предназначенная для приготовления настоев и отваров». Из зарубежных фармакопей только в ГФУ имеется национальный стандарт на «Брикеты», содержащий определение: «Брикеты представляют собой ЛРС или сборы, спрессованные в брикет и используемые в качестве ЛС. Они должны выдерживать требования, приведенные для ЛРС или сборов соответственно» [15].

Требования к ЛФ, представляющими собой водные вытяжки из ЛРС, установлены отечественной и некоторыми зарубежными фармакопеями. В ОФС «Настои и отвары» ГФ XI дано следующее определение: «Настои и отвары — жидкие ЛФ, представляющие собой водные извлечения из ЛРС, а также водные растворы сухих и жидких экстрактов (концентратов)». К водным извлечениям могут быть добавлены лекарственные вещества, сиропы, настойки, жидкие экстракты, при необходимости — разрешенные к применению консерванты [12].

В ГФ РБ включена ОФС «Настои, отвары и чаи», имеющая национальный статус и характеризующая

указанные ЛФ, как: «...свежеприготовленные водные извлечения из ЛРС, сборов, растительных чаев», а также как «...водные растворы сухих или жидких экстрактов (концентратов) для внутреннего и наружного применения» [14]. ЯФ характеризует настои и отвары, как жидкие препараты, получаемые, как правило, методом мацерации лекарственного сырья в воде и приводит специфическую, отличающуюся от отечественной, технологию их приготовления.

В ЕФ 7.6 имеется общая монография 01/2013:2620 «Быстрорастворимые растительные чаи» (*Herbal teas, instant*), согласно которой «...быстрорастворимые растительные чаи состоят из одного или более растительных препаратов (в первую очередь экстрактов с добавлением или без добавления эфирных масел) и предназначены для приготовления раствора для приема внутрь непосредственно перед употреблением. Могут также содержать в дополнение к растительным лекарственным препаратам, подходящие наполнители, такие как мальтодекстрин, и ароматизаторы». Согласно ГФУ: «...растворимые лекарственные растительные чаи состоят из порошка или гранул одного или нескольких видов ЛРС, предназначенных для приготовления водного раствора для внутреннего применения непосредственно перед использованием». Фактически быстрорастворимые растительные чаи можно отнести к представителям следующей группы ЛФ — экстрактам.

Экстракты обеспечивают необходимое фармакологическое действие ЛП растительного происхождения за счет активных действующих веществ, извлеченных из ЛРС (или экссудатов) различными методами экстракции ЛРС одним или несколькими экстрагентами. В качестве последних, как правило, применяются водно-спиртовые смеси различных концентраций. Для их получения используются различные варианты экстракции: мацерация (настаивание), перколяция (вытеснение), реперколяция, противоточная и циркуляционная экстракция и др. ЛФ этой группы по консистенции могут быть жидкими (жидкие экстракты, настойки, эликсиры и др.), вязкими (густые экстракты, смолы и др.) или сухими (сухие экстракты).

ОФС (общие монографии) на «Экстракты» включены во все фармакопеи. Вместе с тем, только в отечественной фармакопее экстракты позиционируются как ЛФ, в других (ЕФ, БФ, ГФУ, ГФ РБ, Фармакопеи США (ФСША), ЯФ) — как ЛП или ЛС. ГФ XI и ОСТ определяют экстракты как концентрированные извлечения из ЛРС, представляющие собой подвижные, вязкие жидкости или сухие массы. Другие фармакопеи, исключая ЯФ, не акцентируют внимания на том, что извлечения являются концентрированными. Согласно монографии ЕФ 7.0 04/2008:0765 «Экстракты» (*Extracts. Extracta*), а также аналогичным монографиям БФ, ГФУ и ГФ РБ, они представляют собой ЛП (или ЛС), получаемые из ЛРС или материалов животного происхождения, как правило, в высу-

шенном виде. В монографии «Растительные экстракты» (*Botanical extracts*) ФСША экстракты определены как продукты, полученные экстракцией из продуктов растительного происхождения.

В ОФС (общих монографиях) имеются указания касательно производства экстрактов. Измельченность ЛРС, предназначенного для получения экстрактов, должна соответствовать требуемой в частных ФС (частных монографиях). Для извлечения действующих веществ из ЛРС ГФ XI рекомендует использовать воду, этиловый спирт различной концентрации и др. экстрагенты различной степени полярности, иногда с добавлением кислот, щелочей, глицерина, хлороформа и др. Отечественная и зарубежные фармакопеи приводят развернутую характеристику экстракционного процесса продуктов растительного происхождения, технологии их получения методами перколяции и мацерации, отмечают особенности процесса производства. Следует заметить, что одинаковые названия методов в фармакопеях («перколяция», «мацерация»), не всегда означают соответствие именно этим методам получения извлечений из ЛРС. В ГФ XI указано, что если в полученных экстрактах содержание действующих веществ выше норм, регламентируемых частными ФС, то экстракты разбавляют веществами, разрешенными к медицинскому применению.

Основные классификации экстрактов, приводимые в фармакопеях — по агрегатному состоянию и по виду активного вещества. Для указания консистенции фармакопеи используют индивидуальные термины: экстракты могут быть жидкими, густыми (мягкими, полутвердыми) или твердыми (сухими, порошкованными).

В зависимости от вида активного вещества различают экстракты:

- стандартизованные — экстракты, в которых содержание компонентов с известной терапевтической активностью регулируется в определенных пределах. Стандартизация достигается смешиванием экстракта с инертным материалом или другими сериями экстракта;
- количественные (квантифицированные) — экстракты, имеющие определенный количественный состав компонентов, их стандартизацию проводят смешением различных серий экстрактов;
- остальные экстракты, которые характеризуются процессом их производства (состоянием используемого ЛРС, экстрагентом, условиями экстракции) и спецификацией на них [3–5].

В процессе производства стандартизованных и количественных экстрактов могут быть использованы методики очистки, которые увеличивают содержание активных компонентов по сравнению с ожидаемыми значениями. Такие экстракты называют «очищенными» [3]. Частные ФС на 13 наименований экстрактов были включены в ГФ X.

Следующей, не менее распространенной ЛФ являются настойки. Согласно определению, включенному в соответствующую ОФС ГФ XI: «Настойки представляют собой окрашенные жидкие спиртовые, или водно-спиртовые извлечения из ЛРС, получаемые без нагревания и удаления экстрагента». В ОСТ уточнено, что настойки являются жидкой ЛФ, но ЕФ, БФ, ГФУ и ГФ РБ рассматривают настойки как ЛП (ЛС) и классифицируют настойки как разновидность жидких экстрактов. В ФСША раздел «Настойки» включен в общую монографию «Растительные экстракты» (*Botanical extracts*), согласно которой настойки представляют собой «жидкие препараты, которые обычно готовятся экстракцией растительных материалов спиртом или водно-спиртовыми смесями». Определение настоек в ЯФ аналогично ФСША.

БФ содержит также общую монографию «Настойки Британской Фармакопеи» (*Tinctures of British Pharmacopoeia*), в которой приведена информация о том, что определенные препараты, обозначенные как «Настойки БФ», не имеют строгого соответствия определению настоек в ЕФ для данного ЛП, вследствие чего применение некоторых требований ЕФ для них является некорректным. Несоответствия в требованиях указаны в частных монографиях на настойки БФ [6].

В ГФ X содержались частные ФС на 10 наименований настоек, на некоторые настойки ФС были пересмотрены, но не были включены в последующие издания фармакопеи. В ЕФ содержится 15 частных монографий на настойки. В Реестр включено значительное количество ЛП в виде ЛФ «Настойка». В основном это спирто-водные извлечения из одного вида ЛРС (валерианы настойка, пустырника настойка и т.д.), а также немногочисленные настойки, получаемые из смеси ЛРС: комплексная настойка «Кристина», настойка «Герботон» и т.п.

К категории густых экстрактов, помимо самих экстрактов, ЕФ, БФ и ГФУ относят смолы и определяют «Смолы» (*Oleoresins — oleoresina*), как густые экстракты, состоящие из смолы в растворе эфирного и (или) жирного масла, полученные путем выпаривания растворителя(-лей), используемых при их получении. Указано, что требования статьи не распространяются на смолы, которые получают экстракцией, а также натуральные смолы. Отечественная фармакопея, ФСША не дают определения смолам.

Близкой к ЛФ «Настойка» в отношении производства и требованиям к качеству, в соответствии с ОСТ, является ЛФ «Эликсир». Согласно ОСТ: «Эликсир — жидкая ЛФ, представляющая собой прозрачную смесь спирто-водных извлечений из ЛРС с добавлением лекарственных веществ, сахаров и ароматизаторов». Отечественная фармакопея ЛФ «Эликсир» не характеризует. Частные ФС на эликсиры были включены в ГФ VII. Это статьи на «Сложный померанцевый эликсир», «Лакричный эликсир» и «Галлеров эликсир». Первые два эликсира содержат

спирто-водные извлечения или экстракты из ЛРС с добавлением ароматических веществ; последний эликсир представляет собой смесь серной кислоты со спиртом. ФС на указанные эликсиры в последующие годы не пересматривались.

В отличие от отечественных подходов к определению ЛФ «Эликсиры», ФСША и ЯФ не рассматривают их как препараты, полученные путем извлечения из ЛРС, а относят их к растворам или жидким препаратам для внутреннего применения. ФСША указывает, что большое количество растворов для внутреннего применения, содержащих спирт в качестве соразвителя, издавна называют эликсирами. В монографии <1151> «Фармацевтические лекарственные формы» (*Pharmaceutical dosage forms*) ФСША приведено следующее определение эликсира (*Elixir*): «Эликсир – препарат, который обычно представляет собой прозрачный ароматизированный подслащенный водно-спиртовой раствор, предназначенный для орального применения». Указано, что термин «Эликсир» обычно используется в аптечной практике и что данный термин не является предпочтительным по отношению к термину «Раствор» и данный термин не следует использовать в новых статьях ФСША. Тем не менее, ФСША подчеркивает, если «Раствор для внутреннего применения» заявлен как «Эликсир», то он в обязательном порядке должен содержать спирт. В ЯФ определение термина «Эликсиры» (*Elixirs*) дано в подразделе «Жидкости и растворы для орального применения» раздела «Монографии на препараты»: «Эликсиры представляют собой чистые, подслащенные и ароматические жидкие препараты, содержащие этиловый спирт и предназначенные для приема внутрь. Эликсиры готовят путем растворения твердой активной субстанции(ий) или экстрактивных веществ в этаноле и воде очищенной с добавлением ароматических веществ и сахарозы, других сахаров или подсластителей».

ЛФ «Сиропы» отечественная фармакопея не рассматривает как ЛФ, полученную только на основе ЛРС. В ГФ XI сиропы характеризуются как концентрированные водные растворы сахарозы, представляющие собой густые, прозрачные жидкости, содержащие лекарственные вещества, фруктовые пищевые экстракты и имеющие, в зависимости от состава, характерный вкус и запах. Вместе с тем, исходя из положения ГФ XI о том, что готовят сиропы растворением сахара при нагревании в воде или извлечениях из ЛРС и о том, что лекарственные сиропы можно получить добавлением лекарственных веществ (настойки, экстракты) к сахарному сиропу, то такую группу сиропов, названную в фармакопее «лекарственными сиропами», можно отнести к ЛФ, содержащим извлечения из ЛРС или промежуточные продукты, полученные из ЛРС. В состав сиропов, аналогично эликсирам, может также входить ароматизатор, эликсирный колер и др. вспомогательные вещества. Сиропы, которые в качестве действующих активных веществ содержат извле-

чения из ЛРС или промежуточных продуктов, полученных из ЛРС, являются аналогами эликсиров.

ФСША и ЯФ характеризуют сиропы как «Растворы для внутреннего применения». В монографии «Фармацевтические ЛФ» ФСША указано, что термин «Сироп» (*Syrup*) обозначает раствор, содержащий высокие концентрации сахарозы или других сахаров и используется в основном в аптечной практике. Так же, как в случае эликсиров, в ФСША указано, что вместо термина «Сироп» предпочтительнее использовать термин «Раствор». Сироп также может быть составной частью любой другой ЛФ для внутреннего применения, полученной с использованием сладкого и вязкого растворителя, в том числе суспензий для внутреннего применения. В ЯФ характеристика сиропам дана в подразделе «Препараты для внутреннего применения» раздела «Монографии на препараты»: «Сиропами являются вязкие жидкости или твердые препараты, содержащие сахара или подсластители, и предназначенные для приема внутрь». Сиропы, согласно ЯФ, готовятся путем растворения, смешивания, суспендирования или эмульгирования активной субстанции(ий) в растворе сахарозы, других сахаров или подсластителей, или в сахарном сиропе. ЯФ выделяет группу «Сухие сиропы», к которым отнесены препараты в форме гранул или порошков, предназначенные для приготовления сиропов после растворения или суспендирования их в воде.

Следующим, достаточно распространенным классом ЛС, полученных на основе ЛРС, являются масла – эфирные масла и растительные жирные масла. Масла чаще всего используются в качестве исходного или промежуточного продукта для производства ЛСРП и характеризуются как фармацевтические субстанции или фармацевтические вспомогательные вещества.

В отечественной фармакопее характеристика эфирных масел приведена в статье 471 ГФ X «Масла эфирные» (*Olea aetherea*): «Эфирные масла представляют собой смесь летучих душистых веществ, принадлежащих к различным классам органических соединений. Главной составной частью эфирных масел являются терпены и их кислородосодержащие производные, реже ароматические и алифатические соединения. Эфирные масла получают из различных органов растений путем отгонки с водой или водяным паром, экстракцией органическими растворителями, прессованием и другими способами».

В ЕФ имеется общая монография ЕФ 01/2008:2098 «Эфирные масла» (*Essential oils. Aetherolea*); монографии БФ и ГФУ идентичны ЕФ. Согласно этой монографии: «Эфирные масла – это пахучие ЛС, обычно сложного состава, полученные из ЛРС путем перегонки с водяным паром, сухой дистилляцией или подходящими механическими воздействиями без нагревания» [3]. В ГФ X были включены три частных ФС на эфирные масла: эвкалиптовое, мяты перечной, масло терпентинное очищенное (скипидар).

Эфирные масла являются исходным материалом для получения ЛФ «Ароматные воды». Отдельные фармакопеи указывают, что ароматные воды могут быть изготовлены и не на основе эфирного масла. Кроме того, ароматные воды могут использоваться не только из-за содержащихся в них действующих веществ – эфирных масел, но и из-за своих ароматических свойств, что является причиной для рассмотрения возможности их использования в качестве вспомогательных веществ – корригентов. Общая статья на ЛФ «Воды» (*Aquae*) была включена в ГФ VIII. В ГФ IX была представлена только частная ФС на «Воду горько-миндальную». В последующих изданиях отечественной фармакопеи статьи на ЛФ «Ароматные воды» не содержались. В настоящее время в отечественной фармакопии ЛФ «Ароматные воды» сохранилась только в аптечной практике.

В зарубежных фармакопеях представлены монографии на ароматные воды. Согласно общей монографии БФ «Ароматные воды» (*Aromatic Waters*), ароматные воды представляют собой: «...насыщенные растворы эфирных масел или других ароматических веществ в воде; которые обычно используются из-за их ароматических, а не медицинских свойств». Указано, что ароматные воды обычно готовят путем разбавления концентрированного спиртового раствора ароматического вещества водой, поэтому ароматные воды содержат небольшое количество этанола. ФСША дает следующее определение: «Ароматная вода (*Aromatic water*) – прозрачный насыщенный водный раствор эфирных масел или других ароматических или летучих веществ» и указывает, что предпочтительнее использовать для таких ЛФ термин «Растворы». Идентичная характеристика ароматных вод приведена в ЯФ.

К числу ЛСРП следует также отнести масла жирные. Общая характеристика жирных масел, полученных на основе ЛРС, дана в статье 472 ГФ X «Масла жирные» (*Olea pinguia*), в соответствии с которой «... жирные масла представляют собой смеси глицеридов различных высокомолекулярных жирных кислот. Жирные масла получают прессованием из семян и плодов. Для приготовления инъекционных растворов применяют масла, получаемые холодным прессованием из свежих семян».

Согласно общей монографии ЕФ 01/2008:1579 «Растительные жирные масла» (*Vegetable fatty oils. Olea herbaria*) и аналогичных монографий БФ, ГФУ и ГФ РБ: «Растительные жирные масла представляют собой главным образом твердые или жидкие триглицериды жирных кислот. Они могут содержать небольшие количества других липидов, таких как воски, свободные жирные кислоты, частичные глицериды или неомыляемые вещества. Растительные жирные масла получают из семян, плодов или косточек/зерен/ядер различных растений путем отжима и/или экстракции растворителями и затем, по возможности, последующей очистки. В ЕФ и гармонизиро-

ванных с ней фармакопеях подробно описаны этапы производства жирных масел, такие как получение сырого масла, очистка, охлаждение, гидрирование, хроматографическая очистка. Из растений с высоким содержанием масел жирные масла обычно получают путем отжима при нагревании с последующей экстракцией. Из растений с низким содержанием масел масла обычно получают путем прямой экстракции. В ФСША имеется общая монография <401> «Жиры и жироподобные вещества» (*Fats and fixed oils*), требования которой, как указано, применимы к жирам, жироподобным веществам, воскам, смолам, бальзамам и подобным веществам. Характеристики указанных групп ЛС, включая растительные жирные масла, отсутствуют.

Частные ФС на 4 наименования жирных масел включены в ГФ X: миндальное, персиковое, касторовое и масло какао. Частные монографии на растительные жирные масла имеются в ЕФ, БФ, ГФ, ГФ РБ и ФСША.

В Реестр включены несколько ЛСРП, зарегистрированных в виде ЛФ «Бальзамы». Частные ФС на бальзамы были представлены в ГФ VII: «Бальзам Гофмана», представляющий собой раствор шести эфирных масел и перуанского бальзама в 90° спирте; «Веймарский бальзам» – извлечение из шпанских мушек экстрагентом, содержащим скипидар, камфорный спирт, мыльный спирт и раствор аммиака. В последующие издания фармакопеи ЛФ «Бальзамы» не включались и определение ЛФ «Бальзамы» в отечественных НД отсутствует. Анализ НД на ЛП, включенные в Реестр, показал, что в виде ЛФ «Бальзам» зарегистрированы: «Винилин, бальзам» (Бальзам Шостаковского), «Бальзам «Золотая звезда»; «Бальзам «Золотая звезда», бальзам жидкий» и «Оригинальный большой бальзам Биттнера®». Активными компонентами бальзамов «Золотая звезда» являются четыре эфирных масла из ЛРС и две фармацевтические субстанции (левоментол и камфора), доведенные вспомогательными веществами (жидкий парафин, парафин, ланолин, воск пчелиный, вазелин) до определенной консистенции. Согласно НД Бальзам «Золотая звезда» представляет собой «...бальзам твердой однородной консистенции...», а жидкий бальзам «Золотая звезда» – прозрачную жидкость. ЛП «Оригинальный Большой Бальзам Биттнера®» является спирто-водным извлечением из 23 видов ЛРС, мирры с добавлением фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ; представляет собой прозрачную жидкость, содержащую не менее 35% спирта этилового.

Таким образом, проведенный анализ не выявил наличия единого подхода к определению ЛФ «Бальзам». В ФСША термин «бальзамы» упоминается в общей монографии <401> «Жиры и жироподобные вещества» (*Fats and fixed oils*) в том контексте, что к качеству бальзамов применимы те же требования, что и к качеству жиров, жироподобных веществ, восков, смолам и подобным веществам.

В фармацевтической практике термин «бальзам» употребляется также для обозначения некоторых природных продуктов жизнедеятельности деревьев (выделений, истечений, экссудатов и т.п.), зарегистрированных в качестве ЛС. В ГФ VII дана характеристика и регламентированы методы контроля качества бальзамов копайского и перуанского. Оба бальзама представляют собой жидкости маслянистой (копайский бальзам) или густой консистенции (перуанский бальзам), добываемые из различных видов деревьев. В последующих изданиях отечественной фармакопеи ФС на бальзамы не пересматривалась. В ЕФ включены частные монографии на толуанский бальзам (01/2008:1596) и на перуанский бальзам (01/2008:0754), которые являются исходным сырьем растительного происхождения для получения ЛФ.

В некоторых фармакопеях указано, что к ЛСРП относятся также соки (выжатые соки, обработанные соки), однако фармакопеи, в т.ч. и отечественная, не дают определение этому виду ЛФ. Вместе с тем в Реестр включено несколько ЛСРП в виде ЛФ «Сок»: сок алоэ, сок подорожника большого, сок эхинацеи и др. Обобщая данные НД на такие ЛСРП, можно заключить, что ЛФ «Сок» представляет собой сок, получаемый из свежего ЛРС, содержащий в качестве консерванта спирт этиловый в установленной концентрации (не менее 18%) [8].

В разделе ЯФ «Монографии препаратов на основе лекарственного сырья», в котором содержатся, в том числе, монографии на препараты, полученные на основе ЛРС, включены монографии на «Пилули» (*Pills*) и «Спирты» (*Spirits*). Относятся ли данные монографии к ЛФ, полученным на основе ЛРС, не указано. В монографиях пилули определены как препараты сферической формы, предназначенные для внутреннего применения, спирты – как жидкие препараты, которые получают путем растворения лекарственных субстанций, содержащих летучие вещества, в этаноле или в смеси этанола и воды.

Для следующей группы ЛСРП в качестве исходных материалов могут быть использованы все вышеуказанные промежуточные продукты из ЛРС: измельченное и порошкованное ЛРС, экстракты любой консистенции, настойки, эфирные масла, раститель-

ные жирные масла, соки и т.д. Такие ЛСРП, содержащиеся в качестве активных ингредиентов вещества растительного происхождения и/или препараты на их основе, представлены в Реестре всем многообразием современных ЛФ. Отдельными представителями ЛФ, в виде которых указаны ЛСРП в Реестре, являются: гранулы (например, «Мукофальк»), таблетки («Септилин плюс»), капсулы («Миртиллен форте»), драже («Синупрет®»), пастилки («Доктор МОМ®», растительные пастилки от кашля»), капли («Циклодинон»), мазь («Хелепин-Д»), крем («Румалайя крим»), линимент («Алоэ линимент»), эмульсия («Аурон»), суппозитории («Бетиол»), пленки («Облекол»), пластыри («Перцовый пластырь»), жидкость (Берестин®), раствор для приема внутрь («Доппельгерц Виталотоник»), раствор для инъекций («Алоэ экстракт жидкий для инъекций», «Панавир®, раствор для внутривенного введения») [8].

Таким образом, в соответствии с данными Реестра, специфическими видами ЛФ для ЛСРП являются «экстракты», «настойки», «сборы растительные» и «сырье растительное». Значительное число ЛСРП отмечено среди таких видов ЛФ, как: «сиропы», «эликсиры», «бальзамы», «соки». Удельный вес ЛСРП в остальных видах ЛФ небольшой, но включает практически всю номенклатуру современных ЛФ.

Требования и основные характеристики традиционных ЛФ для ЛСРП, к которым можно отнести экстракты, настойки, настои, отвары, сборы установлены фармакопеями, включая ГФХІ. Вместе с тем, некоторые ЛСРП в Реестре зарегистрированы в виде таких ЛФ, на которые отсутствуют ОФС как в отечественной, так и в зарубежных, фармакопеях – эликсиры, бальзамы, соки. Представляется целесообразным уточнение классификационных признаков для ЛФ «Масла» и определения необходимости наличия подклассификаций этой ЛФ.

Проведенный анализ данных нормативных документов, отечественной и зарубежных фармакопей и Реестра выявил необходимость актуализации и разработки фармакопейных требований к ЛСРП и отдельным видам ЛФ, предназначенных для создания современных ЛРП и гармонизации их с аналогичными требованиями зарубежных фармакопей.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 25.12.2012).
2. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52249-2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)
3. Европейская Фармакопея 7.0. Том 1. – М.: Ремедиум, 2011. – 1812 с.
4. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [Электронный ресурс]. – London: European Medicines Agency, 2011. – 13 p. – Режим доступа: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/09/WC500113209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113209.pdf)
5. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products [Электронный ресурс]. – London: European Medicines Agency, 2011. – 25 p. – Режим доступа: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/09/WC500113210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113210.pdf)
6. British Pharmacopoeia. V. 1-4. – British Pharmacopoeia Commission, 2012. – P.15455.
7. Guidance for Industry. Botanical Drug Products. – U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2004. – P. 52. [Электронный ресурс] URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070491.pdf>
8. Реестр зарегистрированных лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/09/WC500113210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113210.pdf)
9. И.В. Сакаева, А.Н. Васильев, Н.Д. Бунятян, Е.И. Саканян, Л.А. Колганов «Современное состояние вопроса классификации и стандартизации

- лекарственных форм в Российской Федерации». Ведомости научного центра экспертизы лекарственных средств. 2012, №2.с.52-55
10. Государственная фармакопея СССР: X издание. Сборник обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств, под ред. Машковского М.Д. // М.: Медицина. 1968. – 1078 с.
  11. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
  12. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/ МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
  13. Отраслевой стандарт «91500.05.001.0. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения».
  14. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 1–3. – Минск: УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», 2009.
  15. Государственная фармакопея Украины. Дополнения 1.0–1.4. – Харьков: Научно-экспертный фармакопейный центр. 2012 г.
  16. The Japanese Pharmacopeia Sixteenth Edition. – Pharmaceuticals and medical devices agency, 2011. – p. 2320
  17. United States Pharmacopeia, 36<sup>th</sup> edition. – United States Pharmacopeial Convention, 2013. [электронный ресурс] URL: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>. Доступ по подписке.

## ИТОГИ АУДИТА ЛАБОРАТОРИЙ ИСПЫТАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ФГБУ «НЦЭСМП» МИНЗДРАВА РОССИИ

В период с 15 по 17 октября 2013 года четыре лаборатории Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России проходили внешний аудит со стороны представителей Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению (*EDQM*) Совета Европы на подтверждение соответствия требованиям международного стандарта *ISO/IEC 17025 «General requirements for the competence of testing and calibration laboratories»* (Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий).

Создание Европейской сети официальных лабораторий по контролю лекарств (*Official Medicines Control Laboratories network*, сети *OMCL*) было инициировано в 1994 году на встрече руководителей лабораторий по контролю лекарств Европы, организованной *EDQM* при поддержке Совета Европы. Работа Сети *OMCL* координируется *EDQM*, при этом на сегодняшний день в ее состав входят лаборатории не только стран Европейского союза и Европейской экономической зоны, но также стран Центральной и Восточной Европы. На текущий момент в ее состав входят 57 полноправных, 7 ассоциированных и 3 ограниченных члена Сети *OMCL*. Ориентируясь на создание источника информации относительно технической компетенции и общих положений Системы менеджмента качества, работа Сети *OMCL* направлена на гармонизацию технических и административных аспектов деятельности лабораторий *OMCL* и выработку стратегии дальнейшего развития.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России является ассоциированным членом Сети *OMCL* и с 2010 года две лаборатории Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств (далее Центра) – лаборатория химико-фармацевтических препаратов № 2 (начальник – Е.Б. Нечаева) и лаборатория антибиотиков (начальник – С.И. Кулешова) были аккредитованы на соответствие требованиям стандарта *ISO/IEC 17025*. Однако в этом году помимо повторного аудита указанных лабораторий впервые был проведен аудит лаборатории нанолечектв, препаратов для клеточной и генотерапии (начальник – В.А. Яшкир), а также лаборатории биотехнологических препаратов (начальник – О.А. Ваганова).

В группу аудиторов лабораторий Центра входили: Ульрих Роуз – научный сотрудник *EDQM* и руководитель группы аудиторов; Жак де Бир – руководитель научной службы медицинского контроля Научного института общественного здоровья Бельгии; Тумир Хрвое – заместитель генерального директора по лекарственным препаратам, изделиям медицинского назначения и управлению качеством Хорватского Агентства по лекарственным препаратам и изделиям медицинского назначения; Ханна Кружевска – сотрудник польского Национального института медицины.

На протяжении трех дней аудиторы всесторонне изучали аспекты функционирования вышеупомянутых лабораторий. Помимо проверки организации проведения испытаний лекарственных средств с использованием различных методов физико-химического анализа соответствующего лабораторного оборудования, в задачи аудита входила проверка испытания лекарственных средств по показателю «микробиологическая чистота», а также документации системы менеджмента качества Центра. В этой связи следует особо подчеркнуть слаженную работу специалистов Управления обеспечения качества (начальник – Е.В. Гладкая) и других структурных подразделений, которые принимали участие в аудите в качестве опрашиваемых лиц.

В целом, результаты аудита, которые были оглашены после окончания мероприятия, являются положительными. Более того, по словам аудиторов, некоторые сферы деятельности лабораторий Центра, в частности, управление стандартными образцами для проведения сравнительных испытаний качества лекарственных препаратов, реализуются на исключительно высоком уровне, который редко удается встретить при аудите зарубежных лабораторий. В процессе работы аудиторами был выявлен ряд несоответствий, однако Ульрих Роуз особо отметил, что несоответствия не являются принципиальными и существенными, и после их устранения Центр подтвердит свой статус в качестве ассоциированного члена сети *OMCL* уже в составе четырех лабораторий.

Большую работу в организации подготовки аудита и его проведения выполнили сотрудники отдела международного сотрудничества, которые на этапе подготовки осуществили перевод всех требуемых материалов. Во время проведения аудита сотрудники отдела обеспечивали двухстороннюю коммуникацию между экспертами Испытательного центра и аудиторами и сопровождали аудиторов при их участии в различных мероприятиях.

После завершения работы группы аудиторов генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России А.Н. Мионов поблагодарил команду аудиторов за проделанную работу и всех сотрудников, принимавших участие в подготовке и успешному проведению аудита, и выразил надежду, что при проведении следующей процедуры аккредитации список лабораторий будет расширен, и Испытательный центр экспертизы качества лекарственных средств по праву будет являться аккредитованным ассоциированным членом Европейской сети официальных лабораторий по контролю лекарств.

*А.А. Матюшин,  
Отдел международного сотрудничества  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России*

# АНДРАГОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ВЫСШЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ОБРАЗОВАНИИ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Р.И. Ягудина, Е.Г. Зеленова, В.Г. Серпик, Д.Г. Карапетян,  
С.Б. Курбанова, Н.Г. Голоенко

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

**Резюме:** В Российской Федерации принята Государственная программа «Развитие образования» на 2013–2020 г.г. Цель программы — обеспечение высокого качества российского образования в соответствии с перспективными задачами развития общества, экономики, здравоохранения. В период масштабной модернизации системы здравоохранения и фармацевтической отрасли актуальной задачей является обеспечение современного уровня профессиональных знаний специалистов, занятых в сфере обращения лекарственных средств. В статье показана важность формирования системы непрерывного образования (обучения на протяжении всей жизни — *life-long learning*) в РФ и ее взаимосвязь с высшим постдипломным образованием специалистов фармацевтической отрасли. На данном этапе велика роль инновационных педагогических технологий (модульный принцип обучения, различные методы дистанционного обучения, практическая направленность образовательного процесса) в процессе обучения квалифицированных специалистов по образовательным программам дополнительного профессионального образования. Проведен социологический опрос слушателей, позволяющий оценить удовлетворенность специалистов имеющимися программами повышения квалификации, выявить предпочтительные для них формы, направления и мотивацию обучения. Проанализированы вопросы по профессионально-андрагогической диагностике слушателей, особенно их отношение к андрагогическим принципам обучения и востребованность повышения квалификации в современных условиях.

**Ключевые слова:** постдипломное дополнительное высшее профессиональное образование, сфера обращения лекарственных средств, современные методы обучения, андрагогика.

## ANDRAGOGICAL APPROACHES IN HIGHER VOCATIONAL PROFESSIONAL EDUCATION FOR EXPERTS IN DRUG CIRCULATION

R.I. Yagudina, E.G. Zelenova, V.G. Serpik, D.G. Karapetyan, S.B. Kurbanova, N.G. Goloenko  
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Abstract:** The State programme «Education Development» for 2013–2020 has been adopted in the Russian Federation. The goal of the programme is to ensure the high quality of Russian education in accordance with the perspective tasks of the development of society, economy and health. During a large-scale modernization of the healthcare system and pharmaceutical industry the providing of modern level professional knowledges to specialists engaged in the drug circulation is the actual task. The article shows the importance of creating a system of continuous education (*lifelong learning*) in the Russian Federation and its relationship with the post-graduate education of pharmaceutical specialists. At this stage the role of innovative pedagogical technologies (*modular training, various methods of distance learning, practical orientation of the educational process*) during training of qualified specialists in educational programs of additional vocational education is very important. A sociological survey among students to assess satisfaction with specialists available advanced training programs, identify preferred forms, directions and motivation training was conducted. Different aspects of andragogical professional training were reviewed among the post-graduate students, especially their relationship to andragogical principles of teaching and the demand for training in modern conditions.

**Key words:** additional higher post-graduate professional education, drug circulation sphere, modern methods of teaching, andragogy.

В настоящее время в фармацевтической отрасли Российской Федерации происходит целый комплекс процессов, определяющих рост потребности в квалифицированных специалистах, хорошо знающих нормативные требования и практические аспекты разработки, испытаний и производства лекарственных средств (ЛС). С одной стороны, это усилия государства по стимулированию развития отечественного фармацевтического производства, разработка рос-

сийских инновационных препаратов, импортозамещение, с другой — локализация зарубежных компаний. Кроме того, продолжается совершенствование законодательной базы в сфере обращения ЛС, ее гармонизация с международными подходами также требует постоянного обновления знаний специалистов.

Заявленная потребность в поддержании профессиональной квалификации специалистов отражена в Государственной программе (далее — Программа)

«Развитие образования» на 2013-2020 гг., утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 22 ноября 2012 года. Одна из целей Программы – обеспечение высокого качества российского образования в соответствии с меняющимися запросами населения и перспективными задачами развития российского общества и экономики [1].

В разделе 1. Общая характеристика сферы реализации Программы указано, что в настоящее время все развитые государства мира реализуют программы формирования **системы непрерывного образования** (*обучения на протяжении всей жизни – life-long learning*). Ведущие страны Евросоюза смогли обеспечить массовое участие взрослого населения в программах обучения и устойчивую положительную динамику в этой сфере. Доля экономически активного населения развитых европейских стран, участвующего в дополнительном профессиональном образовании, достигает 60–70%. В России доля экономически активного населения, участвующего в непрерывном образовании, в настоящее время не превышает 22,4% [1].

Важное значение в связи с этим имеет непрерывное высшее постдипломное образование (дополнительное профессиональное образование) специалистов системы здравоохранения и фармацевтической отрасли по дополнительным образовательным программам, в ходе которого можно обеспечить повышение профессиональных знаний и компетенций по новым модулям, которые не входили в курс вузовского образования пять – шесть лет назад или были представлены в обзорном виде. В системе высшего постдипломного образования происходит переход на образовательные стандарты третьего поколения, при реализации которых намечено значительное увеличение доли практической подготовки специалистов, внедрение модульного принципа обучения, инновационных технологий и методов дистанционного обучения и т.д. [2, 3].

Поскольку по дополнительным образовательным программам обучаются взрослые люди (персонал предприятий-производителей ЛС, научные сотрудники, участвующие в испытаниях, регистрации и экспертизе ЛС, сотрудники российских и зарубежных фармацевтических фирм), то обучение должно осуществляться с учетом их возрастных, социально-психологических особенностей, и должно быть непрерывным и адаптивным [3, 4, 5]. Слушатели программ повышения квалификации – это люди, обладающие значительным профессиональным и жизненным опытом, соответственно, успешная реализация образовательного процесса данной категории обучающихся не может основываться на традиционной педагогической модели. Все это учитывает современная педагогическая наука – андрагогика (от гр. *aner, andros* – взрослый мужчина, зрелый муж + *ago* – веду): отрасль педагогической науки, раскрывающая теоретические и практические проблемы обучения, воспитания и образования взрослого человека

в течение всей его жизни. Андрагогика определяется как наука об обучении взрослых, обосновывающая деятельность взрослых обучающихся и обучающихся по организации процесса обучения [5]. Одно из основных начал андрагогики – принцип приоритетности самостоятельного обучения, опора на опыт обучающегося, системность обучения, актуализация результатов обучения [4, 6, 7].

Андрагогические принципы обучения возможно использовать, когда у обучающегося имеется значительный жизненный опыт, профессиональная подготовленность, достаточный уровень самосознания и ответственности, а также мотивация обучения – постановка определенной конкретной цели: достичь более высокого профессионального и социального статуса.

Следовательно, чтобы практически использовать эти принципы, необходима значительная предварительная подготовка – составление программ обучения, создание учебно-методических комплексов, разработка обучающих компьютерных программ. Основным смыслом этого принципа – опора на личный профессиональный опыт и максимальное его использование. Следует сказать, что это весьма непростая задача, так как при этом должен быть достигнут оптимальный баланс между теоретической частью и практическим наполнением, позволяющим раскрыть как достижения, так и проблемные зоны профессиональной деятельности.

Способность к постоянному наращиванию квалификации и уровня профессиональной компетентности в рамках некогда приобретенной профессии или приобретаемой новой – необходимое качество современного специалиста. Направления, виды, формы образования, ориентированные как на повышение профессиональной компетентности специалиста, так и на его личностное развитие, четко обозначены в Федеральном законе «Об образовании в Российской Федерации» № 273-ФЗ от 29.12.2012 г., который вступил в действие с 1 сентября 2013 года [3, 7]. Человек, имеющий за плечами значительный опыт профессиональной деятельности, испытывает не только потребность поделиться своими знаниями, умениями с коллегами [7], но и получить теоретические знания о новых инновационных технологиях, которые так активно внедряются в здравоохранение, в сферу обращения лекарственных средств. Известно, что сфера обращения лекарственных средств и организация лекарственного обеспечения населения качественными лекарственными препаратами предполагает решение целого ряда последовательных задач, а именно, организация производства лекарственных препаратов на всех предприятиях фармацевтической отрасли в Российской Федерации по стандарту GMP, обеспечение доклинических и клинических испытаний ЛС по международным правилам с использованием инновационных медицинских технологий, изучение

действующей нормативно правовой базы, организационной структуры системы доведения ЛС до потребителя, фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии, тенденций развития отрасли, планирование и моделирование наиболее оптимальной системы лекарственного обеспечения, адекватной поставленным в этой области целям.

В центре образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в 2011–2012, 2013 (1 полугодие) гг. в социологическом исследовании участвовали слушатели программ повышения квалификации «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств – GMP», «Правила организации и проведения доклинических исследований лекарственных средств – GLP», «Правила организации и проведения клинических исследований – GCP», «Экспертиза и регистрация лекарственных средств».

Из данных, представленных на рис. 1 следует, что в течение этого периода наибольший интерес к программе повышения квалификации и семинарам проявляли слушатели, в чьи должностные обязанности входит регистрация и сертификация ЛС: их доли от всех анкетированных составили в 2011, 2012 и первой половине 2013 года 44%, 30% и 43% соответственно. В пределах от 20% до 24% за наблюдаемый временной период составила доля слушателей, занимающихся контролем качества ЛС и валидацией. Доля анкетированных, ответственных за проведение доклинических и клинических испытаний ЛС, от общего числа посетивших программы повышения квалификации и семинары в 2011 году была 16%, в 2012 году – 12%, а по итогам первой половины 2013 года – 18%. Слушателей, работающих на производстве ЛС в 2011 году было 13%, в 2012 году и в первой половине 2013 года – 15% от общего числа анкетированных за год. Доля специалистов административной сферы, принявших участие в программах повышения квалификации и семинарах, в 2011 году составляла 4%, в 2012 году – 8%, а в первой половине 2013 года – 5%.

С позиции видов деятельности организаций, в которых работали респонденты (рис. 2), наибольшей долей характеризовались производители ЛС, сотрудниками которых в 2011 году было 57% слушателей, в 2012 – 69%, а в первой половине 2013 года – 54%. Слушатели из представительств фармацевтических компаний в 2011 году составляли 26% от общего числа анкетированных, в 2012 году – 20%, а в первой половине 2013 года – 22%. В 2011 году и первой половине 2013 года доля сотрудников НИИ составляла 8%, а в 2012 году – 3%. Из представленных на рисунке данных следует, что в 2011 и первой половине 2013 года слушатели, являющиеся сотрудниками компаний-дистрибьюторов, составляли 5% от общего числа анкетированных, а в 2012 году – 3%.

По итогам анкетирования за наблюдаемый период (рис. 3) было установлено, что доля слушателей мо-

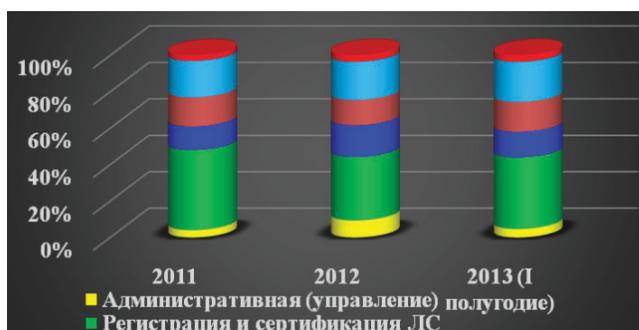


Рис. 1. Распределение респондентов в зависимости от занимаемой должности

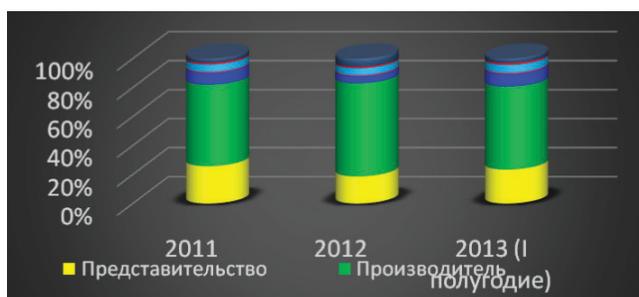


Рис. 2. Распределение респондентов в зависимости от вида деятельности их предприятий

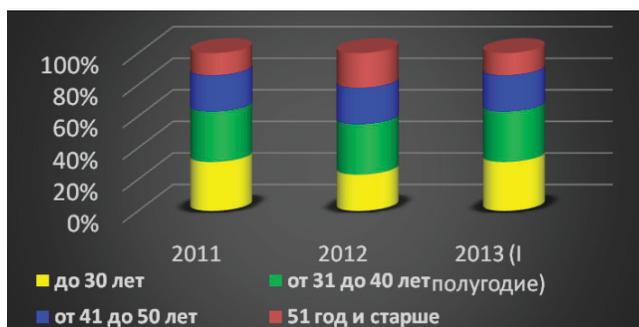


Рис. 3. Результаты сравнения показателей распределения респондентов по возрасту

ложе 30 лет в 2011 году и первой половине 2013 года составила около 31%, а в 2012 году было отмечено сокращение этой возрастной группы до 23%. Самая «юная» группа была представлена слушателями программы повышения квалификации «Экспертиза и регистрация лекарственных средств» в июле 2013 года, где 50% слушателей были в возрасте до 30 лет. Возрастная группы 31–40 лет была самой многочисленной и на протяжении всех 2,5 лет наблюдения составляла 32%. Также постоянным значением 23% характеризовалась группа слушателей в возрасте от 41 до 50 лет. Было отмечено существенное увеличение доли респондентов старше 51 года, составившей в 2012 году 22%, тогда как в 2011 году и первой половине 2013 года, она не превышала 14%.

Показатель, характеризующий среднее значение общего стажа в области обращения ЛС составил 11 лет.

Учитывая данные анкет, следует, что циклы повышения квалификации каждый год повышают качество знаний специалистов, занятых на производстве, в области регистрации ЛС, что подтверждается увеличением среднего стажа занимаемой должности респондента в изучаемый период времени.

На данных обучающих программах НЦЭСМП используются андрагогические принципы повышения квалификации специалистов, занятых в сфере обращения ЛС:

- приоритет самостоятельности обучения;
- совместная деятельность слушателя с преподавателем и другими слушателями по реализации, оценке и коррекции повышения квалификации;
- профессиональный опыт слушателя в сфере обращения ЛС;
- индивидуализация обучения (основные элементы самостоятельной работы слушателя определяются исходя из профессионального опыта и должностных обязанностей);
- системность обучения – обеспечение логического соответствия целей, функционального содержания, форм, средств и методов повышения квалификации;
- актуализация результатов обучения, т.е. возможность непосредственного применения полученных в процессе повышения квалификации знаний и умений в реальной профессиональной деятельности [4, 5, 8].

Проведенные нами социологические исследования подтвердили высокую востребованность дополнительных образовательных программ по темам, затрагивающим сферу обращения лекарственных средств: производство качественных и безопасных ЛС по стандарту GMP, доклинические и клинические испытания лекарственных препаратов в соответствии с правилами GLP и GCP, и особенно современные требования к экспертизе и регистрации ЛС в России.

Используемая при социологическом опросе анкета содержала не только структурно-организационные блоки вопросов, позволяющие оценить удовлетворенность специалистов, имеющимися программами повышения квалификации, выявить предпочтительные для них формы, направления и мотивацию обучения, также в анкету были введены вопросы по профессионально-андрагогической диагностике специалистов – их отношение к инновационным методам обучения и проблемам самостоятельности, самоконтроля обучаемого, взаимоотношениям обучающихся и обучающихся, активной позиции обучающихся в образовательном процессе. Отношение слушателей программ повышения квалификации к дистанционному обучению, моделированию практических ситуаций, и интерактивному тестированию по основным учебным вопросам.

Приоритет самостоятельности обучения слушателей относится к одному из основных принципов

андрагогики. Важно выяснить до начала конкретной программы, что хотели бы услышать на лекциях и практических занятиях слушатели, которые сами уже являются специалистами в своей отрасли.

При анализе и оценке вопроса о частоте обучения специалистов по программам постдипломного профессионального образования было показано, что 78% респондентов периодически посещают циклы повышения квалификации. Из них основную часть (40%) составили слушатели, которые на момент анкетирования прошли обучение 1-2 раза, 23% респондентов обучались 2-3 раза и 15% специалистов – 5 и более раз. Впервые проходили обучение по программе дополнительного профессионального образования 22% слушателей.

Результаты сравнения по количеству пройденных курсов у респондентов 2011 и 2012 гг. показывают стабильно высокую (75% и 78% соответственно) заинтересованность в повышении профессиональной компетенции. Однозначно, что данный аспект обусловлен высокой мотивацией для удовлетворения собственных потребностей.

При анализе форм дополнительного постдипломного образования, по которым повышали свой профессиональный уровень специалисты до обучения по дополнительным образовательным программам ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, было выявлено, что 25% респондентов проходили повышение квалификации в объеме 144 часа и более, 21% слушателей обучались по интенсивным программам, 6% слушателей проходили стажировки. Очень многие занимались самообразованием (32% респондентов) и только 6% специалистов участвовали в образовательных мероприятиях с использованием интерактивных программ и дистанционных технологий.

В процессе дальнейшей обработки данных анкетирования нами было установлено, что 77% слушателей имеют высокую потребность в обучении по программам повышения квалификации, в небольшой степени – 22% и только у 1% респондентов такая потребность отсутствовала (рис. 4.)

В сравнении с 2011 г. в 2012 г. число специалистов с высокой потребностью увеличилось на 6%, что повлияло на одновременное снижение числа специалистов с небольшой степенью потребности в обучении на 7%.

Важное значение для формирования адекватной андрагогической модели имеет выявление мотивации специалистов в повышении квалификации. Однозначно высокое стремление было выявлено у специалистов в отношении возможности повысить свой профессиональный статус – 80%. В равной степени разделились мнения между получением более высокой должности, повышением зарплаты и возможностью для перехода на другую должность по 5% соответственно. И только 1% респондентов ответили, что их обучение инициировало руководство. Иную мотивацию отметили 4% слушателей.

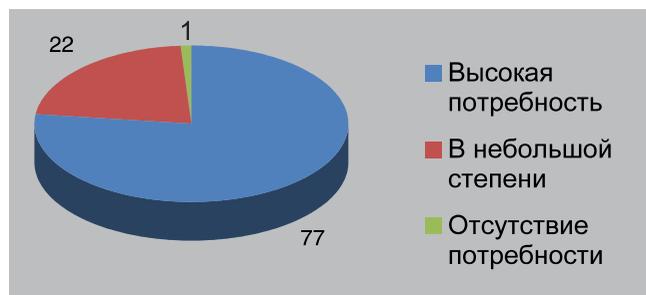


Рис. 4. Распределение респондентов по показателю потребности обучения в 2012 г.



Рис. 5. Распределение респондентов по мотивации в обучении

Таким образом, на основании рассмотренных трех критериев нами была установлена стабильно положительная тенденция востребованности слушателей в обучении, основанной на личной мотивации, определяющей их потребность в повышении профессионального статуса и компетенций.

При обсуждении принципа самостоятельности в обучении специалистов, которые уже способны к постоянному наращиванию квалификации и уровня профессиональной компетентности, оказалось, что около 75% респондентов готовы к самостоятельной деятельности и самоконтролю в процессе обучения, у 22% данный вопрос вызвал затруднения, они не были готовы ответить на него и только 3% слушателей ответили отрицательно. Представление слушателей о процессе обучения по программам дополнительного профессионального образования следующее: написание курсовой работы и защита ее (10%); наличие методических разработок для слушателей по определенным темам программы (30%); входное тестирование (решение контрольных тестов он-лайн) для определения исходного уровня знаний (12%); решение (разбор) практических примеров (10%); личное общение с преподавателями на лекциях и семинарах (38%). Анализ процесса обучения «глазами слушателей» до начала занятий в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, показал, что в настоящее время представления респондентов в большинстве случаев о классических методах обучения, но хотели бы обучаться с применением инновационных моделей.

В образовательном процессе очень важна позиция самих слушателей. При анализе результатов анкетирования по вопросу участия обучающегося в образовательном процессе были получены следующие ответы:

- слушатели должны занимать в процессе обучения активную позицию (42%);
- принимать обязательное участие в дискуссиях (45%);
- пассивное прослушивание лекций одобрило только 7% респондентов;
- 6% слушателей затруднились ответить на данный вопрос.

Проведенное исследование показало, что с учетом специфики преподавания по дополнительным образовательным программам ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, практической направленности тематического материала и высокой квалификации преподавателей, когда к чтению лекций и проведению семинаров привлекаются эксперты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, отказываться от классической методики обучения (чтение лекций, проведение семинаров и занятий с разбором производственных ситуаций и вопросов, возникающих при производстве, испытаниях, экспертизе качества и безопасности ЛС) нецелесообразно.

При анализе ответов слушателей после пройденного курса обучения по образовательным программам ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России большинство специалистов были уверены, что полученные знания и навыки повлияют значительно на дальнейшую практическую работу (82%), повлияют в некоторой степени (15%), вероятно, повлияют или почти не повлияют (3%). Самостоятельная деятельность слушателей в процессе обучения лучше проявляется в моделировании практической ситуации и ее разборе с преподавателем (85%) и решении тестовых контролей для закрепления полученных теоретических знаний (10%). Совместная деятельность слушателей с преподавателем подразумевает создание конкретных ситуаций и их разбор, анализ и решение на занятиях (68%), дискуссию по профессиональным вопросам (19%), также работу через Интернет с преподавателями (консультации по написанию курсовой работы, решению тестовых контролей) – 13%. По мнению слушателей, моделирование конкретных ситуаций и их разбор при обучении взрослых используется с целью обмена практическим опытом и определения оптимального выхода из создавшейся ситуации. При оценке самостоятельной деятельности слушателей в процессе повышения квалификации по 5-бальной шкале многие специалисты выставили оценки «4» и «3». При оценке роли профессионального опыта при обучении на курсах повышения квалификации 20% специалистов ответили, что опыт помогает в некоторой степени, значительно помогает – 60%, были затруднения в ответе по данному вопросу у 4% слушателей.

лей. При анализе компетенций, которыми современные специалисты должны обладать и использовать в профессиональной деятельности, значительное количество слушателей обратили внимание на умение работать в команде, способность применять знания на практике и при работе в команде, некоторые респонденты отдают должное способности работать самостоятельно. Большинство слушателей сделали вывод, что включение новых модулей по инновационным технологиям в программы дополнительного профессионального образования имеет положительное значение (86%) и не затрудняют восприятие учебного материала, способствуя постановке новой цели в профессиональной деятельности. При оценке по 5-бальной системе психологического климата в группе на лекциях и практических занятиях слушатели назвали атмосферу хорошей (рабочей) – 4 бала, благоприятной – 5 баллов в 90% случаев.

Таким образом, реализация масштабных задач по внедрению системы обеспечения качества ЛС на всех этапах ее функционирования требует наличия квалифицированных компетентных специалистов, владеющих необходимыми знаниями и практическими навыками в этой области. Роль Центра образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава Рос-

сии на первоначальном этапе – выявление наиболее актуальных (востребованных) направлений повышения квалификации специалистов сферы обращения лекарственных средств, определение степени потребности в образовательных услугах специалистов данной отрасли, разработка дополнительных образовательных программ с практической направленностью.

Использование в социологическом опросе специалистов вопросов профессионально-андрагогической профиля и результаты проведенного анкетирования способствуют разработке предложений по совершенствованию и модернизации дополнительных образовательных программ и организации процесса повышения квалификации специалистов с учетом их возрастных, социально-психологических особенностей, приоритетности самостоятельного обучения и профессионального опыта, возможности актуализации результатов обучения в практической деятельности каждого слушателя.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России как учреждение, имеющее в своем составе Центр образовательных программ, планирует в дальнейшем принять участие в разработке андрагогической модели повышения квалификации специалистов, занятых в сфере обращения ЛС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 22 ноября 2012г. №2148-р «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие образования» на 2013–2020 годы»
2. Федеральный закон от 29.02.2012 «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «Об образовании» в части применения электронного обучения и дистанционных образовательных технологий»
3. Федеральный закон от 29.12.2012 г. № 273 –ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»
4. Хабриев Р.У. Андрагогическая модель повышения квалификации специалистов, занятых в сфере обращения лекарственных средств / Р.У. Хабриев, Р.И. Ягодина // Фармация. – 2003. №4. – С. 36–39
5. Ягодина Р.И. Реализация андрагогических принципов обучения с помощью интерактивной образовательно-аналитической программы «СОЛО» / Р.И. Ягодина, Е.Г. Зеленова //Сборник материалов: Российской научно-методической конференции с международным участием «От качества преподавания к качеству образования: Современные тенденции и новации в подготовке преподавателей высшей школы» – Издательство КГМУ – Курск. 14–16 мая 2012 . – С.166-168
6. Змеёв С.И. Андрагогика: основы теории, истории и технологии обучения взрослых. – М.: ПЕР СЭ, 2007. – 272 с.
7. Основы андрагогики: Учебное пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений / И.А. Колесникова, А.Е. Марон, Е.П. Тонконогая и др.; Под. ред. И.А. Колесниковой. – М.: Издательский центр «Академия», 2003. – 240 с.
8. Змеёв С.И., Соколова А.С. Андрагогические основы организации обучения в высшей школе. Теория и практика: Монография. – М.: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 2011. – 228 с.