

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПЕЧАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ РЕАЛИЗУЕМЫЕ ФГБУ «НЦЭСМП»



Руководство по экспертизе лекарственных средств

Том I. — М.: Гриф и К, 2013. — 328 с.

Цена: 606,28 руб.

Руководство по экспертизе лекарственных средств

Том II. — М.: Гриф и К, 2013. — 280 с.

Цена: 575,58 руб.

(Цены указаны с учетом НДС)



Информацию о порядке приобретения можно получить по телефонам:

+7 (499) 241-90-73; +7 (964) 538-92-94; +7 (964) 538-92-95

или на официальном сайте ФГБУ «НЦЭСМП» www.regmed.ru

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

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

СОДЕРЖАНИЕ

№ 2 2015

ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Б.К. Романов, Н.Д. Бунятян, Ю.В. Олефир, В.П. Бондарев, А.Б. Прокофьев, Р.И. Ягудина, Р.Н. Аляутдин, Е.Л. Ковалева, А.П. Переверзев, К.Э. Затолочина, А.С. Казаков, А.В. Комратов, Е.Ю. Пастернак**
Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов 3
- Л.И. Митькина, Е.Л. Ковалева, И.А. Прокопов**
Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства 9
- В.С. Кузьмин, В.В. Чернышев, В.А. Яшкир, В.А. Меркулов**
Рентгеновская порошковая дифрактометрия. Практическое применение в экспертизе лекарственных средств 13
- О.В. Гунар, Н.Г. Сахно, В.Э. Григорьева, Г.М. Булгакова**
Антимикробная активность препаратов прополиса при проведении экспертизы качества лекарственных средств 17

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- М.В. Журавлева, В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьев, В.В. Архипов, Ю.В. Олефир, С.Ю. Сереброва, А.В. Соколов, Д.А. Сычев**
Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. 20
- А.А. Лиджиева, Е.А. Смолярчук**
Левосальбутамол – новые возможности лечения бронхиальной астмы (обзор исследований) 25

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

- В.В. Дудченко, А.Н. Яворский, Ю.В. Олефир, Н.Д. Бунятян**
Международные непатентованные наименования лекарственных средств: требования к формированию заявки и порядок экспертизы и регистрации Всемирной организацией здравоохранения. 29
- А.Н. Мурашев, В.С. Попов, М.С. Красильщикова, Т.Ю. Жармухамедова, Д.И. Ржевский, О.Н. Хохлова**
Национальные особенности доклинических исследований и использования лабораторных животных в России: проблемы и перспективы. 35
- Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, Т.А. Денисюк, И.М. Колесник, С.А. Алехин**
NO в сигнальном каскаде фармакологического preconditionирования при ишемии-реперфузии миокарда. 40
- К.А. Кошечкин, Е.В. Гладкая, Я.Ю. Кондратьева**
Валидация фармацевтических информационных систем: вычислительное программное обеспечение и персональные компьютеры. 45
- А.А. Елапов, А.П. Переверзев, Н.Д. Бунятян, И.В. Борисевич**
Изменения в правовой охране изобретений в Российской Федерации. 49

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ

- В.А. Меркулов, Е.И. Саканян, Т.Б. Шемерянкина, О.А. Мочкина, Н.Д. Бунятян**
Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания 54

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

- Н.В. Михеева, О.В. Решетько, С.И. Курносов**
Анализ структуры затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре в 2009–2011 гг. . . . 59

Главный редактор
Ю.В. Олефир

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

Ответственный секретарь
А.Н. Яворский

Редактор:
Н.В. Коробов

Редакционная коллегия:

Р.Н. Аляутдин
Т.Н. Боковикова
В.П. Бондарев
И.В. Борисевич
А.Н. Васильев
О.В. Гунар
Е.Л. Ковалева
В.Г. Кукес
В.К. Лепяхин
Н.В. Медуницын
А.А. Мовсесянц
Б.К. Романов
А.Б. Прокофьев
Е.И. Саканян
Р.И. Ягудина

Редакционный совет:

А.В. Алешкин (Москва)
Ш.А. Байдуллаева (Алматы)
А.Л. Гинцбург (Москва)
А.Д. Дурнев (Москва)
Э.Э. Звартау (Санкт-Петербург)
А. Зурдинов (Бишкек)
И.Г. Козлов (Москва)
В.И. Кочеровец (Москва)
А.Г. Муляр (Москва)
А.В. Наджарян (Минск)
В.И. Петров (Волгоград)
А.А. Свистунов (Москва)
Д.А. Сычев (Москва)
В.П. Чехонин (Москва)
Н.Л. Шимановский (Москва)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-53169 от 14 марта 2013 г.
© Вестомости 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@expmed.ru
http://www.regmed.ru

Подписано в печать 24.05.2015.
Формат 60x90/8. Печ. л. 8,0
Бумага мелованная. Печать офсетная
Заказ № 54. Тираж 200 экз.
Отпечатано в ООО «ПОЛИГРАФ-ПЛЮС»
125438, г. Москва, ул. Автомоторная, дом 7, офис 312
тел.: +7 (499) 408-01-16
E-mail: rostest-iv@inbox.ru, www.poligraf-plus.ru



Editor in chief

Yu.V. Olefir

Deputy chief editors:

N.D. Bunyatyan

V.A. Merkulov

Executive editor

A.N. Yavorsky

Editor:

N.V. Korobov

Editorial staff:

R.N. Alyautdin

T.N. Bokovikova

V.P. Bondarev

I.V. Borisevich

A.N. Vasilyev

O.V. Gunar

E.L. Kovaleva

V.G. Kukes

V.K. Lepakhin

N.V. Medunitsyn

A.A. Movsesyants

B.K. Romanov

A.B. Prokofiev

E.I. Sakanyan

R.I. Yagudina

Editorial board:

A.V. Aleshkin (*Moscow*)

Sh.A. Baidullaeva (*Almaty*)

A.L. Gintsburg (*Moscow*)

A.D. Durnev (*Moscow*)

E.E. Zvartau

(*Saint-Petersburg*)

A. Zurdinov (*Bishkek*)

I.G. Kozlov (*Moscow*)

V.I. Kocherovets (*Moscow*)

A.G. Mulyar (*Moscow*)

A.V. Nadzharyan (*Minsk*)

V.I. Petrov (*Volgograd*)

A.A. Svistunov (*Moscow*)

D.A. Sychev (*Moscow*)

V.P. Chekhonin (*Moscow*)

N.L. Shimanovsky (*Moscow*)

EXPERT EVALUATION OF MEDICINES

B.K. Romanov, N.D. Bunyatyan, Yu.V. Olefir, V.P. Bondarev, A.B. Prokofyev, R.I. Yagudina, R.N. Alyautdin, E.L. Kovaleva, A.P. Pereverzev, K.E. Zatolochina, A.S. Kazakov, A.V. Komratov, E.Yu. Pasternak

Recommendations on the procedure for determining the interchangeability of medicinal products. 3

L.I. Mit'kina, E.L. Kovaleva, I.A. Prokopov

Stress studies and photostability as a part of pharmaceutical drug development data. 9

V.S. Kuzmin, V.V. Chernyshev, V.A. Yashkir, V.A. Merkulov

X-Ray powder diffraction. The practical application of the method in the pharmaceutical expertise 13

O.V. Gunar, N.G. Sakhno, V.E. Grigorieva, G.M. Bulgakova

Antimicrobial activity of propolis preparations when performing medicines quality evaluation. 17

CLINICAL PHARMACOLOGY

M.V. Zhuravleva, V.G. Kukes, A.B. Prokofiev, V.V. Arkhipov, Yu.V. Olefir, S.Yu. Serebrova, A.V. Sokolov, D.A. Sychev

Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical pharmacology. 20

A.A. Lidzhieva, E.A. Smolyarchuk

Levosalbutamol and new opportunities for the treatment of bronchial asthma (review of the related studies) 25

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

V.V. Dudchenko, A.N. Yavorskiy, Yu.V. Olefir, N.D. Bunyatyan

International nonproprietary names of drugs: requirements for an application and order of examination and registration of the world health organization 29

A.N. Murashev, V.S. Popov, M.S. Krasilshchikova, T.Yu. Zharmukhamedova, D.I. Rzhavskiy, O.N. Khokhlova

National characteristics of preclinical studies and use of laboratory animals in Russia: problems and prospects. 35

L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy, T.A. Denysyuk, I.M. Kolesnik, S.A. Alekhin

The role of NO in signaling pathway in cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury 40

K.A. Koschekhin, E.V. Gladkaya, Ya.Yu. Kondratieva

Validation of pharmaceutical information systems: computer software and personal computers. . . 45

A.A. Elapov, A.P. Pereverzev, N.D. Bunyatyan, I.V. Borisevich

Changes in the legal protection of inventions in the Russian Federation 49

STATE PHARMACOPOEIA

V.A. Merkulov, E.I. Sakanyan, T.B. Shemeryankina, O.A. Mochikina, N.D. Bunyatyan

General monographs and pharmacopoeial monographs of the State pharmacopoeia of Russian Federation XIII edition. 54

PHARMACOECONOMICS

N.V. Mikheeva, O.V. Reshetko, S.I. Kurnosov

Analysis of the cost of pharmacotherapy of ischemic stroke in hospital in 2009–2011 59



Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов

Б.К. Романов, Н.Д. Бунятян, Ю.В. Олефир, В.П. Бондарев,
А.Б. Прокофьев, Р.И. Ягудина, Р.Н. Аляутдин, Е.Л. Ковалева, А.П. Переверзев,
К.Э. Затолочина, А.С. Казаков, А.В. Комратов, Е.Ю. Пастернак

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

Резюме: Представлены разработанные авторами рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Взаимозаменяемость лекарственного препарата может быть установлена при государственной регистрации лекарственного препарата или при внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на лекарственный препарат. Рекомендуемая авторами очередность процедур определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов включает в себя четыре последовательных этапа. Проведение оценки соответствия воспроизведенного лекарственного препарата референтному препарату предложено проводить по шести параметрам, указанным в Федеральном законе № 429-ФЗ, в определенной последовательности («алгоритм оценки взаимозаменяемости»).

Ключевые слова: рекомендации; взаимозаменяемость; лекарственное средство; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность.

Библиографическое описание: Романов БК, Бунятян НД, Олефир ЮВ, Бондарев ВП, Прокофьев АБ, Ягудина РИ, Аляутдин РН, Ковалева ЕЛ, Переверзев АП, Затолочина КЭ, Казаков АС, Комратов АВ, Пастернак ЕЮ. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 3–8.

RECOMMENDATIONS ON THE PROCEDURE FOR DETERMINING THE INTERCHANGEABILITY OF MEDICINAL PRODUCTS

B.K. Romanov, N.D. Bunyatyan, Yu.V. Olefir, V.P. Bondarev,
A.B. Prokofyev, R.I. Yagudina, R.N. Alyautdin, E.L. Kovaleva, A.P. Pereverzev,
K.E. Zatolochina, A.S. Kazakov, A.V. Komratov, E.Yu. Pasternak

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

Abstract: The authors developed and presented recommendations on the procedure for determining the interchangeability of medicinal products. Interchangeability of drugs determined at the state registration of the medicinal product or when amendments to the documents contained in the registration dossier for already medicinal product. Recommended by the authors of the sequence of procedures for determining the interchangeability of drugs includes four successive stages. The conformity assessment of generic medicinal product reference drug proposed by six parameters specified in the Federal Law N 429-FZ, in sequence («Algorithm for the assessment of interchangeability»).

Key words: recommendation; interchangeability; medicinal product; bioequivalence; therapeutic equivalence.

Bibliographic description: Romanov BK, Bunyatyan ND, Olefir YuV, Bondarev VP, Prokofyev AB, Yagudina RI, Alyautdin RN, Kovaleva EL, Pereverzev AP, Zatolochina KE, Kazakov AS, Komratov AV, Pasternak EYu. Recommendations on the procedure for determining the interchangeability of medicinal products. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 3–8.

Одним из способов снижения затрат на закупку лекарственных препаратов за счет бюджетных средств является использование воспроизведенных лекарственных средств. В Российской Федерации к 2020 году планируется реализовать программу импортзамещения воспроизведенными препаратами отечественного производства. В связи с этим возникла необходимость разработки концептуальных принципов определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Отсутствие законодательных основ данной проблемы было восполнено принятием Федерального закона от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (далее – Федеральный закон). Тем не менее, остается нерешенной разработка современной системы определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения.

Следовательно, научное обоснование, разработка и совершенствование методологии определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения является актуальной научно-исследовательской проблемой.

Целью настоящей работы стала разработка рекомендаций по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов, включающих предлагаемую авторами последовательность этапов регуляторного осуществления процедуры признания или непризнания лекарственного препарата взаимозаменяемым, и оценку параметров, по которым проводится определение взаимозаменяемости. Разработка и внедрение данных рекомендаций впервые в Российской Федерации позволит оптимизировать нормативное регулирование процедуры определения взаимозаменяемости, упорядочить процесс определения взаимозаменяемости, а также по-

зволит обеспечить минимизацию ошибок и потенциальных рисков для здоровья населения, обусловленных субъективными факторами, приводящими к неправильной оценке взаимозаменяемости.

Согласно Федеральному закону, новый термин «взаимозаменяемые препараты» будет использоваться в России с 1 июля 2015 года. Взаимозаменяемыми будут считаться лекарственные препараты с доказанной терапевтической или биоэквивалентностью, имеющие эквивалентный (или сопоставимый – для биоаналогов) качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и идентичные путь введения и способ применения, произведенные в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики [1]. При этом необходимо доказать возможность заменяемости воспроизведенного препарата (или биоаналога) по отношению к референтному препарату. Введение этого термина связано с возникшей необходимостью сокращения затрат на лекарственное обеспечение и преследует следующие цели:

- социально-экономические (снижение расходов бюджетных средств при закупке лекарственных средств, ценовая доступность, создание дополнительной конкуренции референтных и воспроизведенных (либо биоаналогичных) лекарственных препаратов в части объема рынка и совершенствования потребительских характеристик),

- фармако-терапевтические (возможность замены одного препарата на другой, сравнимость показателей эффективности, безопасности и качества) [2].

Согласно экспертному мнению, в Российской Федерации, в отличие от других стран, термин «взаимозаменяемость лекарственных препаратов» является социально-экономическим воплощением их терапевтической, биологической и фармацевтической эквивалентности [3]. Согласно Федеральному закону, решение о взаимозаменяемости лекарственных препаратов будет приниматься Минздравом России на основании заключения комиссии экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России при государственной регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации, либо при внесении изменений в нормативные документы уже зарегистрированного лекарственного препарата, либо при проведении повторной оценки взаимозаменяемости [1].

По мнению авторов, подготовке экспертного заключения должна предшествовать экспертиза документов заявителя, требующая единого, обоснованного и регламентированного законодательством порядка действий при определении взаимозаменяемости лекарственных препаратов, учитывающего требования новой нормативно-правовой базы [1, 2, 4].

При разработке рекомендаций по данному порядку авторами был использован Федеральный закон [1], учтен опыт организации работы экспертной организации и экспертные мнения [3, 5], данные научной литературы [6], передовой зарубежный опыт оценки биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости лекарственных средств, прежде всего США и Европейского союза [6, 7, 8].

ЭТАПЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЗАИМОЗАМЕЯМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Согласно Федеральному закону, с 1 июля 2015 года до 31 декабря 2016 года держатели или владельцы реги-

страционных удостоверений лекарственных препаратов для медицинского применения имеют право подать заявления об определении взаимозаменяемости в порядке, установленном для внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный до 1 июля 2015 г. лекарственный препарат. В отношении этих препаратов с 1 июля 2015 года до 31 декабря 2017 года Минздрав России выдает задание экспертному учреждению на 2015–2017 годы по определению их взаимозаменяемости [1]. Кроме того, с 1 июля 2015 года при подаче заявителем в Минздрав России материалов в составе регистрационного досье на впервые регистрируемые лекарственные препараты, определение их взаимозаменяемости будет осуществляться в рамках процедуры их государственной регистрации [1]. Подобный подход к определению взаимозаменяемости используется и в других странах, но при этом в них могут отличаться некоторые параметры сравнения препаратов. Например, в некоторых странах дополнительно оцениваются сроки годности и условия хранения препаратов, их стоимость, габариты, вес и внешний вид их упаковок и другие показатели.

Рекомендуемая авторами очередность процедур определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов включает в себя 4 последовательных этапа.

Первый этап определения взаимозаменяемости начинается с выдачи Минздравом России задания федеральному экспертному учреждению на проведение оценки соответствия референтного и воспроизведенного (или биоаналогового) лекарственного препарата предъявляемым к ним законодательным требованиям и в проведении проверки комплектности представленных заявителем документов. На момент подготовки статьи еще не было определено, будет ли выдача этого задания осуществляться на основании обращений от владельцев или держателей регистрационных удостоверений на лекарственные препараты (далее – заявители), или формирование этого задания будет осуществляться иным способом. По мнению авторов, задания должны формироваться на основании обращений от заявителей, а проведение проверки комплектности документов должно осуществляться и в Минздраве России, и в федеральном экспертном учреждении.

Также на первом этапе руководством федерального экспертного учреждения решается вопрос о том, в какие подразделения экспертного учреждения (по принадлежности к той или иной группе лекарственных средств) следует направить материалы, подлежащие дальнейшей оценке.

Авторы допускают возможность проведения на первом этапе определения взаимозаменяемости проверки в Минздраве России соответствия производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики в ходе проведения оценки комплектности представленных заявителем документов. По мнению авторов, результаты этой проверки должны быть отражены в письме, направляемом из Минздрава России в экспертное учреждение.

Согласно Федеральному закону, определению взаимозаменяемости не подлежат референтные лекарственные препараты, лекарственные растительные препараты, гомеопатические лекарственные препараты, лекарственные препараты, которые разрешены для медицинского применения в Российской Федерации более двад-

цати лет, и в отношении которых невозможно проведение исследования их биоэквивалентности [1].

По мнению авторов, проверку на возможную принадлежность лекарственного препарата к вышеперечисленным лекарственным средствам (референтным, лекарственным, гомеопатическим и др.) и/или к условиям его производства должна осуществляться и в Минздраве России, и в федеральном экспертном учреждении, а результаты этой проверки должны быть отражены в письме, направляемом из Минздрава России в экспертное учреждение.

Согласно Федеральному закону, оценка параметров взаимозаменяемости лекарственных препаратов в ходе регистрации, а также при пересмотре или подтверждении взаимозаменяемости проводится комиссией экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Авторами предполагаются ситуации, при которых может возникнуть необходимость проведения проверки представляемых референтного и воспроизведенного (или биоаналогового) лекарственных препаратов на их соответствие требованиям к таким препаратам, установленным Федеральным законом. Такие ситуации возможны на этапе получения разрешения на проведение клинического исследования, на этапе регистрации препарата, и в процессе определения взаимозаменяемости препаратов зарегистрированных до вступления в силу Федерального закона (для данного варианта авторами предлагаются второй и третий этапы определения взаимозаменяемости).

Во второй этап определения взаимозаменяемости авторы рекомендуют выделить проведение оценки правильности выбора референтного лекарственного препарата.

Согласно Федеральному закону референтный лекарственный препарат должен отвечать двум требованиям: это должен быть препарат, зарегистрированный в Российской Федерации впервые (первым из всех возможных аналогов), и его качество, эффективность и безопасность должны быть доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями части 3 ст. 18 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1, 4]. Если оба этих требования выполнены, то препарат может быть признан референтным и может быть использован для оценки терапевтической или биоэквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата на следующем третьем этапе определения взаимозаменяемости. При невыполнении этого условия Минздравом России и комиссией экспертов может даваться заключение о невазимозаменяемости.

На третьем этапе определения взаимозаменяемости авторами предлагается проведение оценки соответствия воспроизведенного (или биоаналогового) лекарственного препарата требованиям к таким препаратам, указанным в Федеральном законе. Согласно этим требованиям, воспроизведенный лекарственный препарат – это препарат, который должен иметь такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат. Его терапевтическая или биоэквивалентность референтному лекарственному препарату должна быть подтверждена клиническим иссле-

дованием. Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) должен быть сходен с референтным биологическим лекарственным препаратом по параметрам качества, эффективности и безопасности. Кроме того, он должен производиться в такой же лекарственной форме и иметь идентичные путь введения и способ применения с препаратом сравнения [1].

Авторы считают, что только при условии положительных результатов проведения проверки и референтного и воспроизведенного (или биоаналогового) лекарственных препаратов, однозначно указывающих на их соответствие предъявляемым к ним Федеральным законом требованиям, может производиться дальнейшая оценка взаимозаменяемости этих препаратов на четвертом этапе. При невыполнении этого условия Минздравом России или комиссией экспертов может быть выдано заключение о невазимозаменяемости.

На четвертом этапе определения взаимозаменяемости авторы рекомендуют проведение сравнения референтного и воспроизведенного (или биоаналогового) препаратов по следующим шести параметрам, указанным в Федеральном законе в следующей, предлагаемой авторами последовательности («алгоритм оценки взаимозаменяемости»).

1. Отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или в случае невозможности проведения этого исследования отсутствие клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности лекарственного препарата при проведении исследования терапевтической эквивалентности.

По мнению авторов, до 01.01.2016 г. оценка данного параметра должна осуществляться в первую очередь (при условии предварительно проведенной оценки соответствия условий производства требованиям надлежащей производственной практики на первом этапе), поскольку, согласно Федеральному закону, положительный результат при оценке этого параметра служит обоснованием допустимости наличия различий качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственной формы, поскольку в данном случае они не могут являться препятствием для определения взаимозаменяемости.

Начиная с 01.01.2016 г. оценке данного параметра должна предшествовать проверка на возможное предназначение лекарственного препарата для парентерального (подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутриглазного, внутрисуставного, внутрисуставного, внутрикоронарного) введения и на проверку его принадлежности к водным растворам, растворам для перорального применения, к порошкам или лиофилизатам для приготовления раствора, к газам, ушным или глазным лекарственным препаратам, произведенным в форме водного раствора, или к предназначению для местного применения и приготовлению в форме водного раствора, или водного раствора для использования в форме ингаляции с помощью небулайзера или в качестве назального спрея, применяемого с помощью сходных устройств [1, 4].

Исключение составляют биоаналоги, в отношении которых в любом случае должны быть представлены данные (с соответствующим выводом (заключением) в отчете о клиническом исследовании) об отсутствии клинически значимых различий показателей безопасности,

эффективности и иммуногенности лекарственного препарата по результатам проведения клинических исследований [1].

По мнению авторов, в представленном заявителем для оценки взаимозаменяемости отчете о результатах клинического исследования терапевтической эквивалентности должны содержаться обоснованные заключения (выводы) об отсутствии достоверных различий показателей безопасности и эффективности воспроизведенного и референтного лекарственных препаратов.

Авторы считают, что в даже том случае, если Минздравом России проводилась на первом этапе предлагаемого порядка оценка соответствия условий производства лекарственного препарата требованиям надлежащей производственной практики, то четвертый этап алгоритма следует начинать именно с этого параметра (соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики), поскольку при его невыполнении заявителем Минздравом России или комиссией экспертов может быть выдано заключение о невзаимозаменяемости.

2. Проверка наличия лицензии на производство или заключения о соответствии условий производства лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики [1], выданных уполномоченным органом страны производителя.

3. Идентичность пути введения и способа применения референтного и воспроизведенного препаратов.

По мнению авторов, идентичность подразумевает собой полное дословное совпадение описаний пути введения и способа применения в тексте инструкций по применению.

При этом результаты проведенного авторами опроса экспертов экспертного учреждения показали, что в случае положительных результатов полученных на предыдущих этапах определения взаимозаменяемости и положительных результатов при оценке биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, а также при соответствии производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики, допустимо наличие лексических, синтаксических и пунктуационных различий, не влияющих на понимание информации об идентичности пути введения и способа применения.

Авторы считают, что в данном случае также может использоваться процедура запроса, а решение может приниматься на основании экспертного заключения. Если, по мнению экспертов, различия носят такой характер, то заявителю будет направлен запрос о необходимости приведения указания пути введения и способа применения соответствующему референтному препарату.

4. Эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций, за исключением биоаналогов, для которых допустима их сопоставимость. В соответствии с требованиями, установленными Федеральным законом, использование различных солей, эфиров, комплексов, изомеров, кристаллических форм и других производных одного и того же действующего вещества не является препятствием для взаимозаменяемости лекарственных препаратов, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или, в случае невозможности проведения этого исследования, при проведении исследования терапевтической эквивалентности лекарствен-

ного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) безопасности и эффективности лекарственного препарата для медицинского применения.

5. Эквивалентность лекарственной формы референтного и воспроизведенного препаратов. Согласно Федеральному закону под эквивалентными лекарственными формами понимаются разные лекарственные формы (одинаковые лекарственные формы принято называть идентичными), имеющие одинаковые путь введения и способ применения, обладающие сопоставимыми фармакокинетическими характеристиками и фармакологическим действием и обеспечивающие достижение необходимого клинического эффекта. Различия лекарственных форм не являются препятствием для признания препаратов взаимозаменяемыми, если при проведении исследования биоэквивалентности, или, в случае невозможности проведения этого исследования, при проведении исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) безопасности и эффективности референтного и воспроизведенного препаратов.

Авторы считают необходимым сделать следующее дополнение – положительное заключение при оценке взаимозаменяемости может быть выдано и в том случае, если лекарственные формы референтного и воспроизведенного препарата идентичны друг другу (одинаковые).

6. Эквивалентность или сопоставимость состава вспомогательных веществ референтного и воспроизведенного препаратов. В соответствии с требованиями, установленными Федеральным законом, различия в составе вспомогательных веществ референтного и воспроизведенного препаратов не являются препятствием для признания их взаимозаменяемыми, если при проведении исследования биоэквивалентности, или, в случае невозможности проведения этого исследования, при проведении исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) безопасности и эффективности референтного и воспроизведенного препаратов. При этом никакие различия в составе вспомогательных веществ не должны приводить к возникновению серьезных нежелательных реакций при проведении предрегистрационных или пострегистрационных клинических исследований и при пострегистрационном мониторинге эффективности и безопасности у отдельных групп пациентов, то есть пациентов с определенным заболеванием или состоянием, обуславливающим риск развития таких реакций.

При проведении сравнения пяти из шести параметров (за исключением соответствия производителя требованиям надлежащей производственной практики) потенциально возможны две ситуации: теоретически возможная полная идентичность заявленных параметров референтного препарата с параметрами представленного для оценки препарата, либо (для большинства случаев) наличие несущественных различий параметров, связанных со стилем изложения текста, и т.п.

Авторы считают, что при первой ситуации, в случае полной идентичности всех параметров сравнения комиссией экспертов экспертного учреждения и Минздравом России может быть выдано положительное заключение.

По мнению авторов, основанному на результатах опроса экспертов экспертного учреждения, при второй ситуации оценка степени допустимости имеющихся различий может проводиться на основании экспертного мнения. Если, по мнению экспертов, различия несущественны, то заявителю может быть направлен запрос о необходимости приведения указания пути введения и способа применения, соответствующему референтному препарату.

Наличие существенных различий недопустимо и может являться основанием для заключения комиссии экспертов экспертного учреждения и Минздрава России о невзаимозаменяемости. При наличии замечаний к представленным документам заявителю могут быть направлены запросы, на которые необходимо представить полную и достоверную информацию в разрешенные сроки [4].

Авторы считают, что положительное заключение о взаимозаменяемости воспроизведенного (или биоаналогового) и референтного препарата должно быть сделано при положительных результатах оценки на всех этапах определения взаимозаменяемости, проведенного в соответствии с предложенными рекомендациями. Выявление несоответствия на любом (даже на одном) из этапов определения взаимозаменяемости может являться основанием для отказа в признании препарата взаимозаменяемым с референтным.

В соответствии с Федеральным законом, в случае несогласия заявителя с заключением эксперта должна быть проведена повторная оценка представленной документации и препарата комиссией экспертов в соответствии с предложенным алгоритмом [1].

На основании полученного в соответствии с предлагаемыми авторами рекомендациями положительно заключения комиссии экспертов экспертного учреждения Минздрав России принимает решение о взаимозаменяемости. В соответствии с Федеральным законом информация о взаимозаменяемости лекарственных препаратов подлежит включению в государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 года, а использование результатов определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения допускается с 1 января 2018 года [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе проведенного авторами анализа нормативно-правовой базы, результатов собственных исследований и передового опыта работы зарубежных научных, экспертных и регуляторных организаций были разработаны предлагаемые рекомендации по определению взаимозаменяемости лекарственных препаратов, внедрение которых позволит оптимизировать нормативное регулирование процедуры определения взаимозаменяемости, упорядочить процесс определения взаимозаменяемости, а также позволит обеспечить минимизацию ошибок и потенциальных рисков для здоровья населения, обусловленных субъективными факторами, приводящими к неправильной оценке взаимозаменяемости.

В дальнейшем авторами планируется разработка алгоритма оценки параметров взаимозаменяемости на четвертом этапе процедуры определения взаимозаменяемости и его совершенствование и внедрение в практику экспертного учреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"».
2. Сводный отчет о проведении оценки регулирующего воздействия. Available from: <http://regulation.gov.ru/project/22466.html> (cited 2015 Jan 12).
3. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 22.10.2014) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп.).
4. Миронов АН, Васильев АН, Гавришина ЕВ, Ниязов РР. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и становления концепции в России, роль научной экспертизы. *Ремедиум* 2013; (10): 8–17.
5. Лепяхин ВК, Романов БК, Никитина ТН, Снегирева ИИ. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2012; (2): 19–21.
6. Truus Jansse-de Hoog. Interchangeability of generics. *European Medicines Agency*. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107873.pdf (cited 2015 Jan 12).
7. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 34nd (2014) [Orange Book]. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob> (cited 2015 Jan 12).
8. Guidance for Industry on Biosimilars: Q & As Regarding Implementation of the BPCI Act of 2009 (Draft Guidance Updated for 508 on 3/22/12). Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm259797.htm> (cited 2015 Jan 12).

ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

REFERENCES

1. The Federal law 22.12.2014 № 429-FZ «On amending the Federal law "On circulation of medicinal products"» (in Russian).
2. Summary report of the evaluation of regulatory impact. Available from: <http://regulation.gov.ru/project/22466.html> (cited 2015 Jan 12) (in Russian).
3. The Federal law 12.04.2010 № 61-FZ (as amended on 22.10.2014) "On circulation of medicinal products" (var. and additional) (in Russian).
4. Mironov AN, Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR. Interchangeability of drugs: international experience, the obstacles and the establishment of the concept in Russia, the role of scientific expertise. *Remedium* 2013; (10): 8–17 (in Russian).
5. Lepakhin V.K., Romanov B.K., Nikitina T.N., Snegiryova I.I. Expert evaluation of risk-benefit analysis of drugs. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2012; 2: 19-21 (in Russian).
6. Truus Jansse-de Hoog. Interchangeability of generics. *European Medicines Agency*. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107873.pdf (cited 2015 Jan 12).
7. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 34nd (2014) [Orange Book]. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob> (cited 2015 Jan 12).
8. Guidance for Industry on Biosimilars: Q & As Regarding Implementation of the BPCI Act of 2009 (Draft Guidance Updated for 508 on 3/22/12). Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm259797.htm> (cited 2015 Jan 12).

AUTHORS:

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

Romanov BK. Director of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Doctor of Medical Sciences.

Bunyatyay ND. Deputy Director General for Scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Bondarev VP. Director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Прокофьев Алексей Борисович. Директор Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор.

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

Аляутдин Ренат Николаевич. Заместитель директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

Ковалева Елена Леонардовна. Заместитель директора Центра экспертизы и контроля ГЛС, д-р фарм. наук.

Переверзев Антон Павлович. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Казаков Александр Сергеевич. Заместитель начальника научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Комратов Алексей Владимирович. Начальник отдела научно-методического обеспечения экспертизы лекарственных препаратов и иммунобиологических препаратов Центра планирования и координации научно-исследовательских работ, канд. мед. наук.

Пастернак Евгения Юрьевна. Младший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Prokofyev AB. Director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

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

Alyautdin RN. Deputy Director of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Doctor of Medical Sciences.

Kovaleva EI. Deputy Director of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Pereverzev AP. Head of Scientific and Methodological Department of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Candidate of Medical Sciences.

Zatolochina KE. Head of Scientific and Analytical Department of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Candidate of Medical Sciences.

Kazakov AS. Deputy head of Scientific and Methodological Department of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Candidate of Medical Sciences.

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

Pasternak EYu. Junior researcher of Scientific and Methodological Department of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Романов Борис Константинович; Romanov@exrmed.ru

Статья поступила 29.04.2015 г.

Принята к печати 05.05.2015 г.

Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства

Л.И. Митькина, Е.Л. Ковалева, И.А. Прокопов

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

Резюме: Стресс-исследования лекарственных средств проводят с целью установления продуктов деградации лекарственных веществ под действием стресс-условий. Характер стресс-исследований зависит от свойств действующего вещества. Используют факторы, ускоряющие химические реакции: температуру, свет, влагу, pH среды, кислород, углекислый газ. Представленные данные необходимы для разработки методик определения посторонних примесей и количественного определения, для выбора надлежащих условий производства и хранения лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственные средства; стресс-исследования; деградация; фотостабильность.

Библиографическое описание: Митькина ЛИ, Ковалева ЕЛ, Прокопов ИА. Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 9–12.

STRESS STUDIES AND PHOTOSTABILITY AS A PART OF PHARMACEUTICAL DRUG DEVELOPMENT DATA

L.I. Mit'kina, E.L. Kovaleva, I.A. Prokopov

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

Abstract: Drug stress studies are conducted in order to identify drug degradation products under the influence of stress conditions. The principles of stress studies depend on characteristics of an active substance. The following factors accelerating chemical reactions are being used: temperature, light, moisture, pH, oxygen, carbon dioxide. The obtained results are required for the development of impurity identification and assay methods as well as for the choice of appropriate conditions for drug manufacture and storage.

Key words: drugs; stress studies; degradation; photostability.

Bibliographic description: Mit'kina LI, Kovaleva EL, Prokopov IA. Stress studies and photostability as a part of pharmaceutical drug development data. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 9–12.

Данные по исследованию стабильности лекарственных средств (ЛС) являются неотъемлемой частью регистрационного досье, представляемого регуляторным органам. Стресс-исследования – испытания стабильности в стресс-условиях, проводимые с целью изучения вынужденного процесса разложения (установления продуктов и механизмов разложения) ЛС. Данные стресс-исследований также позволяют оценить влияние кратковременных отступлений от заявленных условий хранения (например, при транспортировке). Эти исследования в большей степени относятся к данным по разработке ЛС и не являются основными данными по стабильности, требующимися для обоснования заявляемого срока годности.

Стресс-исследования позволяют выявить возможные продукты деградации для установления механизмов разложения действующих веществ, разработки и валидации соответствующих аналитических методик [1–3]. Информация об устойчивости фармацевтических субстанций по отношению к воздействию химически активных компонентов воздуха может оказаться необходимой для организации целенаправленного поиска стабилизаторов, разработки оптимальной технологии производства как фармацевтических субстанций, так и лекарственных форм, и для определения основных требований к первичной упаковке.

Цель настоящей публикации – дать рекомендации по условиям проведения стресс-исследований и оценке полученных результатов.

Одним из наиболее значимых практических аспектов применения данных, полученных по результатам проведенных стресс-исследований, является использование приема «искусственного старения» при оценке содержания родственных соединений и продуктов деградации в ЛС. При использовании хроматографических методов анализа возможно применение частичной деградации действующего вещества в стрессовых условиях, например при повышенной температуре, или его модификации в результате реакций гидролиза, окисления, галоидирования, термо- и фотодеструкции и т.п. (в зависимости от химической природы действующего вещества) [4]. Цель такой обработки:

– получить возможные продукты разложения действующего вещества и/или соединения, близкие по химической структуре к действующему веществу, которые затем можно использовать для проверки разделительной способности хроматографической системы;

– избежать использования дорогостоящих и труднодоступных стандартных образцов примесей.

Такой прием описан в некоторых фармакопейных статьях Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания (ГФ XII) [5]: при определении посторонних примесей в фармацевтической субстанции «Анальгин» получают продукт гидролиза – метиламиноантипирин, такой же прием использует и Европейская фармакопея [6]; при определении посторонних примесей методом ВЭЖХ в фармацевтической субстан-

ции «Дротаверин» для оценки пригодности хроматографической системы получают продукт его окисления калия перманганатом в кислой среде [5].

Согласно ОФС 42-0075-07 ГФ XII «Сроки годности лекарственных средств» [5], изучение стабильности ЛС позволяет установить наиболее вредные влияния внешних факторов (высоких или низких температур, света, влаги, кислорода и других компонентов воздуха и т.п.) в зависимости от времени и условий их воздействия. При этом обязательно определяют:

а) степень изменения физических и химических свойств ЛС (внешний вид, температура плавления или кипения, химический состав или содержание компонентов и т.д.) при нагревании и охлаждении, при взаимодействии с влагой, кислородом и другими компонентами воздуха, при воздействии прямого и рассеянного света;

б) гигроскопичность ЛС;

в) токсичность или другой показатель вредного физиологического воздействия на организм.

Перечень свойств ЛС и внешних факторов, которые исследуют при изучении стабильности, определяет предприятие-изготовитель (разработчик), который может также включить и специальные физико-химические и аналитические характеристики изучаемых образцов, а в случае необходимости дополнительно использовать и другие методы (биологические методы анализа и фармакологические испытания).

Характер стресс-исследования зависит от индивидуальных особенностей действующего вещества и лекарственной формы.

При проведении стресс-исследований необходимо учитывать влияние температуры (с повышающим шагом в 10 °С, например, 50 °С, 60 °С и т.д., выше температуры ускоренного испытания), влажности (например, 75% отн. влажн. или выше) и, если требуется, окисления и фотолиза на действующее вещество. В исследовании также необходимо оценивать подверженность действующего вещества, находящегося в растворе или суспензии, гидролизу в широком диапазоне значений рН.

Порядок проведения исследований стабильности фармацевтических субстанций по отношению к воздействию влаги (водяного пара) и других химически активных компонентов воздуха (кислорода и углерода диоксида) описан в доступной литературе [7]. Испытание проводят не менее чем на двух сериях ЛС. Параллельно с экспериментальным хранением исследуемых образцов проводят хранение контрольных образцов тех же серий. При экспериментальном хранении следует обеспечить свободный доступ газовой фазы ко всей массе исследуемого вещества. Наблюдения за изменением качества изучаемых образцов должно проводиться через сроки, эквивалентные трем или шести месяцам обычного хранения в стандартных условиях, анализ контрольных образцов возможен только по окончании экспериментального хранения. Продолжительность экспериментального хранения, как правило, ограничивается сроком, эквивалентным одному году хранения в стандартных условиях. В качестве характеристик стандартных условий приняты следующие параметры окружающей атмосферы: давление 760 мм рт. ст., температура 20 °С, относительная влажность 60%, содержание кислорода 20,66% объемных, содержание углекислого газа 0,03 % объемных.

Изучение воздействия каждого из химически активных компонентов воздуха на фармацевтические суб-

станции предусматривает экспериментальное хранение в атмосфере контролируемого состава.

Экспериментальное хранение фармацевтических субстанций в атмосфере с повышенным парциальным давлением водяного пара проводят с целью исследования их гигроскопичности и химической стойкости по отношению к воздействию влаги. Исследование химической устойчивости фармацевтических субстанций к воздействию водяного пара проводят при атмосферном давлении и температурах 20, 30, 40 или 50 °С при относительной влажности, равной 90%. Для создания фиксированного парциального давления паров воды возможно использование кристаллогидрата состава $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ при температурах 20, 25 или 30 °С. Фармацевтическая субстанция, содержание влаги в которой при экспериментальном хранении в атмосфере с 90% относительной влажностью в течение срока, эквивалентному одному году хранения в стандартных условиях, возросло более чем до 10%, согласно [7] признается гигроскопичной, что влечет за собой необходимость специальных условий расфасовки, хранения и специальной упаковки.

Следует отметить, что Европейская фармакопея [6] оценивает степень гигроскопичности веществ иначе: вещество в сосуде без крышки при температуре 25 °С помещают в эксикатор, содержащий насыщенный раствор аммония хлорида или аммония сульфата, или в климатическую камеру с параметрами $(25 \pm 1) ^\circ C$ и $(80 \pm 2)\%$ относительной влажности на 24 часа. В зависимости от увеличения массы вещество интерпретируют как «расплывающееся», «очень гигроскопичное», «гигроскопичное» или «мало гигроскопичное».

При изучении влияния на стабильность фармацевтической субстанции атмосферного кислорода выполняют сравнительные испытания при одинаковой температуре, но помещая одну порцию исследуемого вещества слоем не более 0,5 см в чашке Петри в открытый сосуд, а другую – в запаянную ампулу, из которой вытеснен воздух продуванием азота или аргона [7]. Для исследования воздействия углекислого газа вещество помещают в эксикатор, заполненный углекислым газом, контрольный образец – в эксикатор, заполненный инертным газом.

Неотъемлемой частью стресс-испытаний является исследование фотостабильности [1].

Ниже приведены рекомендации руководства ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения) [8, 9] по изучению фотостабильности ЛС (в Российской Федерации на настоящий момент нормативные документы, регламентирующие проведение исследования фотостабильности ЛС, отсутствуют).

Системный подход к изучению фотостабильности должен включать следующие исследования: изучение ЛС вне первичной упаковки; при наличии влияния света на ЛС, находящееся вне первичной упаковки, – в первичной упаковке; при наличии влияния света на ЛС, находящееся в первичной упаковке – изучение ЛС в коммерческой упаковке.

Объем исследований ЛС должен определяться на основании наличия (или отсутствия) изменений, возникших в конце изучения влияния света. Фотостабиль-

ность, как правило, изучают на одной серии ЛС, исследование должно проводиться при постоянной температуре. При изменении свойств лекарственного препарата (например, состава, упаковки), необходимы повторные исследования. В качестве источника света может использоваться:

1) любой источник света, предназначенный для излучения в диапазоне, эквивалентном эмиссионному стандарту D65/ID65, как то: флуоресцентная лампа искусственного дневного света, излучающая в видимом и ультрафиолетовом (УФ) диапазонах; ксеноновая или металлгалогенная лампа (D65 – международный признанный стандарт наружного непрямого дневного освещения, определенный в ИСО 10977 (1993) [10]; ID65 – эквивалентный стандарт непрямого дневного освещения в помещениях). С источниками света, выделяющими значительное излучение в диапазоне ниже 320 нм, допускается использовать необходимые фильтры для устранения такого излучения;

2) ультрафиолетовая лампа ближнего спектра, излучающая в области 320–400 нм с максимальной излучаемой энергией в диапазоне 350–370 нм, при этом достаточная доля энергии должна приходиться на интервалы 320–360 и 360–400 нм.

Образцы подвергают воздействию света, обеспечивающего освещение не менее 1,2 млн. люкс/ч и суммарную энергию ультрафиолета ближнего спектра не менее $200 \text{ Вт} \times \text{ч}/\text{м}^2$.

Образцы могут подвергаться воздействию валидированной актинометрической системы, обеспечивающей заданную экспозицию или необходимую продолжительность воздействия [10].

С целью изучения прямого воздействия света образцы твердых фармацевтических субстанций помещают в стеклянную или пластиковую посуду и распределяют по контейнеру таким образом, чтобы толщина слоя не превышала 3 мм. Фармацевтические субстанции, представляющие собой жидкости, помещают в химически инертные прозрачные контейнеры [8].

В зависимости от фоточувствительности фармацевтической субстанции и интенсивности источников света допускается использовать различные условия воздействия. По завершении периода экспозиции образцы подлежат анализу на предмет изменений их физических свойств (например, внешний вид, прозрачность или цвет раствора), содержания действующего вещества, продуктов деградации с помощью методик, надлежащим образом валидированных для анализа продуктов, которые возникают в процессе фотохимической деградации. Если в результате экспозиции образец потерял однородность, для обеспечения репрезентативности

пробы необходимо провести гомогенизацию всего образца.

Для некоторых лекарственных препаратов, в отношении которых имеется подтверждение о полной непроницаемости для света их первичной упаковки, как то: алюминиевые тубы или банки, исследование, как правило, проводят только на неупакованном лекарственном препарате. При изучении образцов лекарственного препарата вне их первичной упаковки, рекомендуется располагать образцы таким образом, чтобы обеспечить максимальную площадь воздействия источника света. Например, таблетки, капсулы и т.д. необходимо разложить в один слой. Если требуется изучение лекарственного препарата в его первичном контейнере или вторичной упаковке, образцы необходимо расположить горизонтально или поперечно к источнику света, в зависимости от того, что обеспечивает наиболее однородную их экспозицию.

При изучении порошков необходимо убедиться, что в отдельных тестах используется достаточное (репрезентативное) количество образцов. Изучение твердых лекарственных форм для приема внутрь необходимо осуществлять на достаточном количестве лекарственного препарата, например, на 20-ти таблетках или капсулах. Так же, как для фармацевтических субстанций, для образцов, которые могут потерять однородность после экспозиции (например, кремы, мази, суспензии и т.д.), необходимо провести их гомогенизацию для обеспечения репрезентативности выборки.

Таким образом, использование факторов, ускоряющих процесс разложения действующего вещества: температуру, свет, влагу, рН среды, кислород, углекислый газ, – позволяет получить результаты, необходимые для разработки методик контроля, выбора надлежащих условий производства и хранения лекарственных средств. Проводимые стресс-исследования направлены на установление мер предосторожности, необходимых при разработке оптимального состава лекарственного препарата и при его производстве. Полученные данные обуславливают необходимость использования особой упаковки, обеспечивающей предохранение лекарственного средства от нежелательных воздействий внешней среды. По результатам исследований при необходимости предъявляются специальные требования к маркировке лабильных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов [11], устанавливаются особые параметры хранения ЛС: требования к влажности, освещенности, герметичности и т.д. Выполнение предписанных условий хранения наряду с правильно подобранной системой упаковки обеспечивает качество, эффективность и безопасность ЛС в течение всего периода обращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
2. Stability Testing For New Dosage Forms, Q1C. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1C/Step4/Q1C_Guideline.pdf.
3. Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 corr). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf.

REFERENCES

1. Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
2. Stability Testing For New Dosage Forms, Q1C. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1C/Step4/Q1C_Guideline.pdf.
3. Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 corr). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf.

4. Правила составления, изложения и оформления нормативной документации на фармацевтические субстанции. Правила составления, изложения и оформления нормативной документации на препараты в лекарственной форме «Таблетки». В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 2. М.: Гриф и К; 2013.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Часть 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2008.
6. European Pharmacopoeia. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
7. Инструкция по проведению работ по изучению устойчивости лекарственных средств-субстанций к воздействию влаги и других химически активных компонентов воздуха. (И 64-15-77). Утв. Министерством медицинской промышленности 10 октября 1977 г. М.; 1977.
8. Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products, Q1B. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf.
9. Yoshioka S. et al. Quinine Actinometry as a method for calibrating ultraviolet radiation intensity in light-stability testing of pharmaceuticals. Drug Development and Industrial Pharmacy 1994; 20(13), 2049–2062.
10. ИСО 10977 (1993). Фотография. Обработанные цветные фотопленки и бумажные позитивы. Методы измерения устойчивости изображения.
11. Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf.

ОБ АВТОРАХ:

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

Митькина Лидия Ивановна. Начальник управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.

Ковалева Елена Леонардовна. Заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.

Прокопов Илья Алексеевич. Главный эксперт управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Митькина Лидия Ивановна; Mitkina@expmed.ru

Статья поступила 26.12.2014 г.

AUTHORS:

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

Mitkina LI. Head of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Kovaleva EI. Deputy Director of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Prokopov IA. Chief expert of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Принята к печати 05.05.2015 г.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия. Практическое применение в экспертизе лекарственных средств

В.С. Кузьмин¹, В.В. Чернышев², В.А. Яшкир¹, В.А. Меркулов¹

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

²Химический факультет Московского государственного
университета им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Россия

Резюме: Метод рентгенофазового анализа основан на получении и последующем анализе дифракционной картины, возникающей в результате дифракции рентгеновских лучей, рассеянных электронами атомов облучаемого поликристаллического образца. С использованием этого метода в рамках предрегистрационной экспертизы проведено исследование фармацевтических субстанций темозоломида, формы I валацикловира гидрохлорида моногидрата и кветиапина фумарата (форма I) с целью подтверждения их подлинности. Полученные результаты позволили заключить, что представленная заявителем субстанция темозоломида не является первичной, а субстанция валацикловира не удовлетворяет заявленным требованиям по показателю «Подлинность».

Ключевые слова: рентгеновская порошковая дифрактометрия; рентгенофазовый анализ; субстанции лекарственных средств; показатель «Подлинность».

Библиографическое описание: Кузьмин В.С., Чернышев В.В., Яшкир В.А., Меркулов В.А. Рентгеновская порошковая дифрактометрия. Практическое применение в экспертизе лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 13–16.

X-RAY POWDER DIFFRACTION. THE PRACTICAL APPLICATION OF THE METHOD IN THE PHARMACEUTICAL EXPERTISE

V.S. Kuzmin¹, V.V. Chernyshev², V.A. Yashkir¹, V.A. Merkulov¹

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

²Department of Chemistry M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: Method of X-ray phase analysis based on obtaining and analyzing the diffraction pattern resulting from the diffraction of x-rays scattered by electrons of the atoms of the irradiated polycrystalline sample. Using this method in the framework of a pre-registration examination the study of pharmaceutical substances temozolomide, form I of valacyclovir hydrochloride monohydrate and quetiapine fumarate (form I) to confirm their authenticity. The results obtained allowed to conclude that the claimant substance temozolomide is not primary, and the substance of valacyclovir does not meet the stated requirements in terms of "Authenticity".

Key words: X-Ray powder diffraction; X-ray analysis; substances of medicines; index «Identity».

Bibliographic description: Kuzmin VS, Chernyshev VV, Yashkir VA, Merkulov VA. X-Ray powder diffraction. The practical application of the method in the pharmaceutical expertise. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 13–16.

При экспертизе лекарственных субстанций для подтверждения показателя «Подлинность» используют, среди прочих методов, рентгеновскую порошковую дифрактометрию (рентгенофазовый анализ или РФА).

Метод РФА основан на получении и последующем анализе дифракционной картины, возникающей в результате дифракции рентгеновских лучей, рассеянных электронами атомов облучаемого поликристаллического образца. Рентгеновские лучи – излучение, занимающее участок электромагнитного спектра от нескольких сотен до десятых долей ангстрема (А) ($1 \text{ \AA} = 0,1 \text{ нм}$). Расстояния между атомами в пространстве кристаллической решетки твердых тел варьируют от единиц до полутора десятков ангстрем, что и приводит к явлению дифракции.

Дифрагированный рентгеновский луч можно рассматривать как результат отражения от одной из плоскостей атомной решетки. Решетка представляет собой совокупность бесконечного числа параллельных атомных плоскостей, расположенных на равном расстоянии друг от друга. Отражение лучей будет происходить

от всех атомных плоскостей (их серий), так как рентгеновский луч, в отличие от оптического излучения, проникает вглубь кристалла.

Дифракционная картина – рентгенограмма вещества, которую можно получить при облучении кристалла монохроматическим рентгеновским излучением с длиной волны λ .

Для определения кристаллической структуры вещества необходимо знать параметры элементарной ячейки кристаллической решетки, координаты атомов, заполняющих ячейку и закон симметрии, которому подчиняется это расположение.

Все исследованные к настоящему времени кристаллические структуры органических веществ собраны в Кембриджской базе структурных данных, CSD [1].

Известно, что большинство твердых тел являются поликристаллическими, то есть состоят из большого числа хаотически расположенных кристаллов. Кристаллы, из которых состоит образец, очень малы, и в исследуемом объеме их оказываются десятки миллионов. Следовательно, всегда имеются их любые ориентировки

по отношению к рентгеновскому лучу, в том числе и те, которые удовлетворяют закону Вульфа — Брэгга, устанавливающему зависимость между длиной волны рентгеновских лучей λ , межплоскостными расстояниями (d) и углом отражения пучка рентгеновских лучей (θ) по отношению к отражающей плоскости: $2d \sin \theta = n\lambda$. В результате интерференции из отраженных разными микроструктурами лучей образуется дифракционная картина, состоящая из дифракционных максимумов различной интенсивности, фиксируемая детектором рентгеновских лучей. Интенсивность отдельного максимума зарегистрированного луча зависит от количества и сортов атомов, составляющих данное семейство плоскостей, то есть, от «заселенности» атомной плоскости.

Расчитав полученную рентгенограмму, получают сведения о межплоскостных расстояниях в кристалле. Значение межплоскостных расстояний для каждого вещества строго индивидуально, поэтому рентгенограмма однозначно характеризует исследуемое вещество.

В результате дифракционная картина является своеобразным «паспортом» химического соединения, по которому можно установить, какому из уже известных ранее соединений соответствует полученная рентгенограмма.

Метод дифракции рентгеновских лучей на порошковой образце является инструментом для исследования поликристаллических субстанций лекарственных веществ.

Типичным применением метода рентгеновской порошковой дифрактометрии является определение подлинности фармацевтических субстанций лекарственных препаратов, полученных в виде кристаллических порошков, а также проверка наличия полиморфных модификаций и оценка степени кристаллическости отдельных партий субстанций.

Порошкограммы всех твердофазных (порошок, таблетка, гранула) лекарственных субстанций собраны в порошковой базе PDF (Powder Diffraction File) международного центра дифракционных данных [2].

К достоинствам РФА относятся:

- достоверность и быстрота метода;
- метод — прямой, так как не основан на косвенном сравнении с эталонами, дает информацию о кристаллической структуре вещества — объективную характеристику каждой фазы;
- не требуется большого количества вещества (не более 100 мг);
- метод допускает оценку количества кристаллических фаз в смеси.

В обзорной статье [3] приведена информация о возможностях применения рентгеновской дифракции для целей фармацевтической промышленности.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В качестве типичных примеров применения рентгеновской порошковой дифракции для подтверждения подлинности субстанций лекарственных средств выполнено исследование в рамках предрегистрационной экспертизы фармацевтических субстанций темозоломида, формы I валацикловира гидрохлорид моногидрат и кветиапина фумарата (форма I).

Измерения выполнены на порошковом дифрактометре Empyrean (новое поколение дифрактометров серии Xpert) фирмы PANalytical, медное излучение CuK_{α} ,

Ni-фильтр, длина волны излучения — 1.5406 и 1.54433 Å (2:1), линейный детектор X'celerator с диапазоном измерений 2.12° , съемка на отражение (геометрия Брэгга-Брентано) в области углов $3 - 40^\circ$ [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Темозоломид. Для проверки подлинности субстанции темозоломида получены дифрактограммы стандартного образца (А) и образца субстанции (В). Порошкограммы образцов А и В совпадают практически полностью (см. рис. 1, 2 и 3), и в этом смысле они идентичны.

Необходимо заметить, что обе порошкограммы содержат слабый пик при угле 11.20° , который не описывается известной полиморфной модификацией темозоломида в пр. гр. $P2_1/c$ [4].

На всех рисунках: по оси X отложены значения углов 2θ (град), по оси Y значения интенсивностей пиков (импульс).

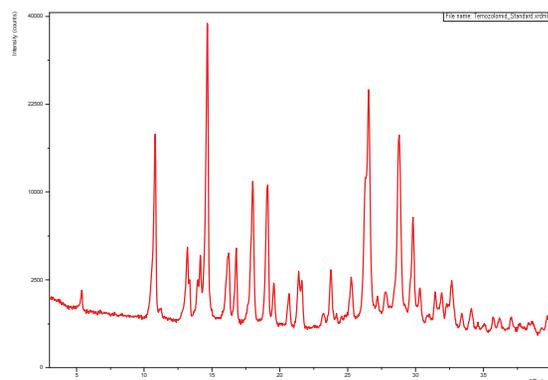


Рис. 1. Порошкограмма стандартного образца А темозоломида

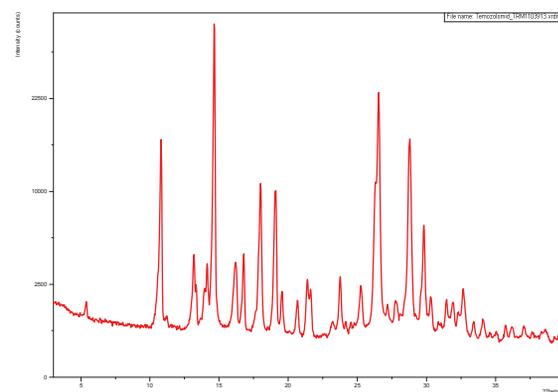


Рис. 2. Порошкограмма образца субстанции В темозоломида

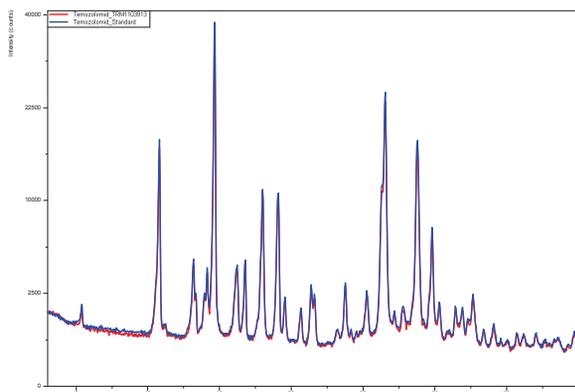


Рис. 3. Совместное представление порошкограмм образцов А (синяя кривая) и В (красная) темозоломида

Также этот пик не описывается другими известными полиморфными модификациями темозоломида — моноклинная, пр. гр. $P2_1/n$, и триклинная, $P-1$.

Таким образом, остается открытым вопрос, наличием какой субстанции в двух представленных образцах (**A** и **B**) можно объяснить появление слабого дифракционного пика при угле 11.20° .

Возникают сомнения в природе представленного стандарта **A**. По-видимому, представленный производителем стандартный образец темозоломида не является первичным.

Валацикловира гидрохлорид моногидрат. Порошкограмма стандартного образца **A** (Рис. 4) содержит значимые (т.е. относительной интенсивности $>5\%$) пики при углах — 3.65, 8.57, 9.46, 10.81, 12.13, 13.33, 14.55, 16.45 и др. Таким образом, образец **A** соответствует форме I субстанции валацикловира гидрохлорид моногидрат.

Кристаллическая форма I субстанции валацикловира гидрохлорид моногидрат описана (в частности) в патенте **EP1746098A1**. Кристаллическая форма субстанции безводного валацикловира гидрохлорид (форма II) моногидрат описана (в частности) в патенте **US2006229322A1**. На порошкограмме она имеет характерные дифракционные пики при углах — 6.76, 9.36, 11.54, 13.98, 15.45, 15.75, 17.12 и др.

Порошкограмма субстанции образца **B** (Рис. 5), помимо значимых пиков формы I, содержит также значимые пики при углах — 6.72, 9.33, 11.50, 13.94, 15.45, 15.74, 17.11 и др. Таким образом, образец **B** содержит две кристаллические фазы — форму I субстанции валацикловира гидрохлорид моногидрат и безводный валацикловира гидрохлорид (форму II). Соотношение этих фаз в образце **B** можно грубо оценить как 1:1. На рис. 6 представлено наложение дифрактограмм **A** и **B**.

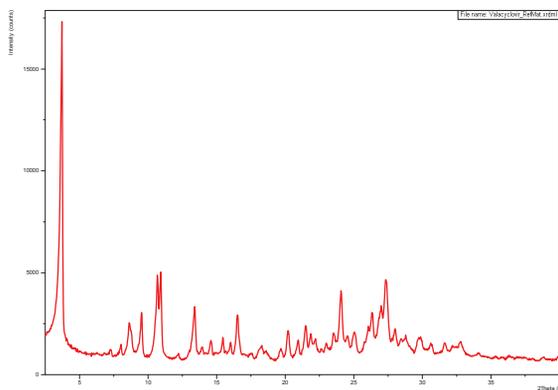


Рис. 4. Порошкограмма образца **A** валацикловира

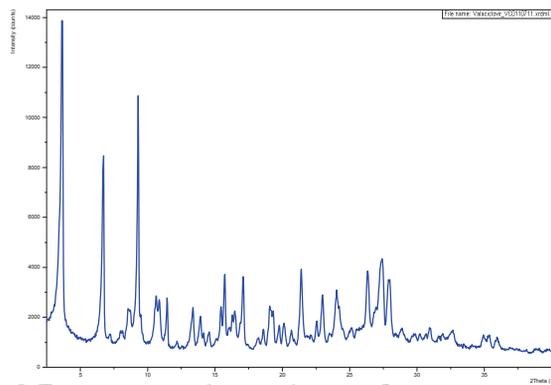


Рис. 5. Порошкограмма образца субстанции **B** валацикловира

Следовательно, представленная субстанция не удовлетворяет заявленным требованиям по показателю «Подлинность».

Кветиапина фумарат. Дифрактограмма испытуемой субстанции кветиапина фумарат (**B**) соответствует дифрактограмме стандартного образца (**A**) (форма I): пики на дифрактограммах присутствуют при значениях углов 2 θ , равных 9,1; 11,6; 15,2; 15,8; 16,2; 17,6; 19,6; 19,9; 20,1; 21,0; 22,2; 23,3 и $25,0 \pm 0,2^\circ$.

Из анализа полученных дифрактограмм следует, что образцы **A** и **B** однофазны и содержат только кристаллическую форму I субстанции кветиапина фумарат (см. рис. 7, 8 и 9), и в этом смысле они идентичны. Кристаллическая структура формы I субстанции кветиапина фумарат установлена ранее [5], что позволяет однозначно установить однофазность образцов стандартного и субстанции, используя уточнение методом Ритвельда (рис. 10).

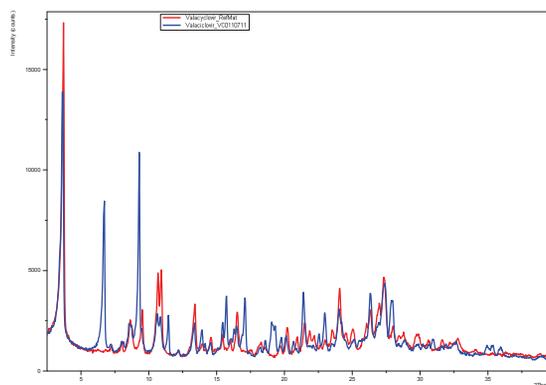


Рис. 6. Совместное представление порошкограмм образцов **A** (красная кривая) и **B** (синяя) валацикловира

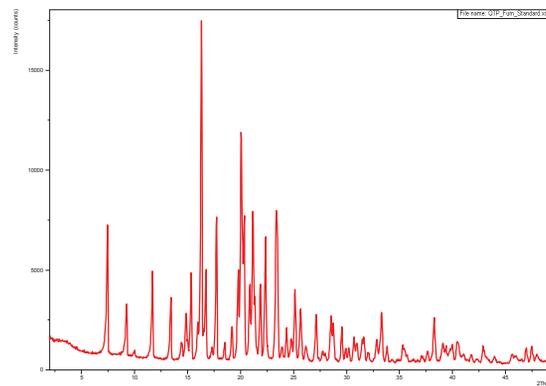


Рис. 7. Порошкограмма стандартного образца **A** кветиапина фумарат

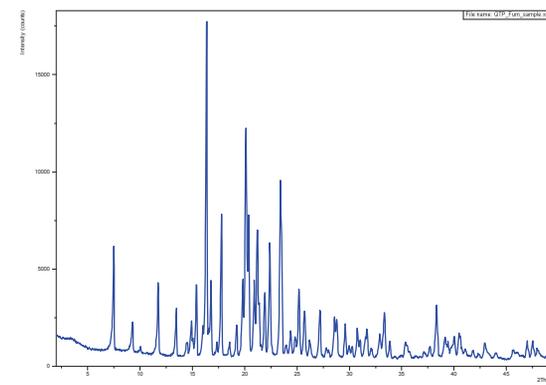


Рис. 8. Порошкограмма образца субстанции **B** кветиапина фумарат

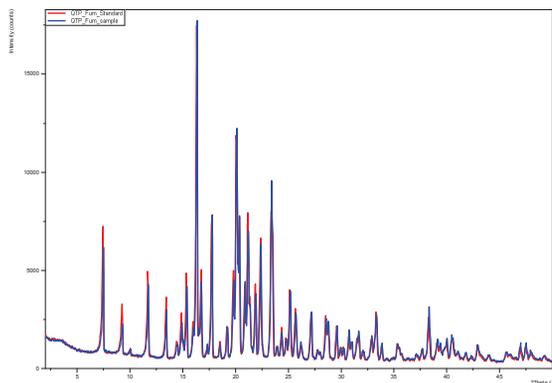


Рис. 9. Совместное представление порошковых диаграмм образцов А (красная кривая) и В (синяя)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные примеры убедительно показывают возможность и целесообразность применения рентгеновской порошковой дифрактометрии при установлении подлинности фармацевтических субстанций лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Groom CR, Allen FH. Cambridge Structural Database. Angew Chem Int Ed. 2014; 53: 662–71. Available from: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/>.
- ICDD (2000). The Powder Diffraction Database. International Centre for Diffraction Data, Newtown Square, Pennsylvania, USA. Available from: <http://www.icdd.com/products/pdf2.htm>.
- Чернышев ВВ. Рентгеновская дифракция. Что она может дать фармацевтической промышленности? Фармацевтическая промышленность 2011; (3): 76–80.
- Lowe PR, Sansom CE, Schwalbe CH, Stevens MFG, Clark AS. Antitumor imidazotetrazines. J Med Chem. 1992; 35: 3377–82.
- Acta Crystallographica. Section E Structure Reports Online. ISSN 1600–5368.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Кузьмин Владимир Семенович. Ведущий эксперт лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии, д-р хим. наук.
Яшкир Вадим Анатольевич. Начальник лаборатории нанолечарств, препаратов для клеточной и генотерапии, канд. хим. наук.
Меркулов Вадим Анатольевич. Первый заместитель генерального директора, д-р мед. наук, профессор.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет. 119991, Москва, Ленинские Горы, д. 1 стр. 3.
Чернышев Владимир Васильевич. Ведущий научный сотрудник, д-р хим. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Яшкир Вадим Анатольевич; Yashkir@expmed.ru

Статья поступила 20.05.2015 г.

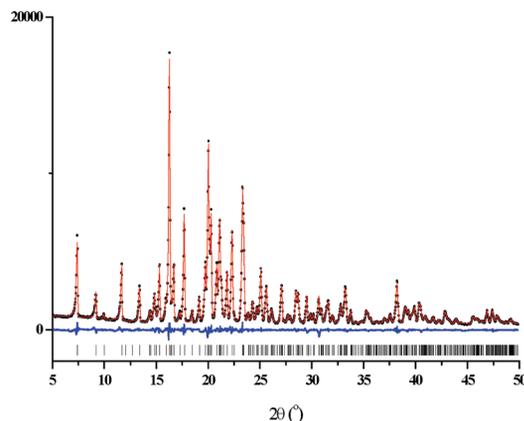


Рис. 10. Результат уточнения порошковой диаграммы образца субстанции кветиапина фумарат В в предположении, что ее структура соответствует форме I. Точки — обозначают экспериментальные значения, красная кривая — вычисленные значения, синяя — разность между экспериментальными и вычисленными значениями. Вертикальные отрезки показывают расчетные положения пиков. Полное совпадение, стандарт в таком случае не нужен.

REFERENCES

- Groom CR, Allen FH. Cambridge Structural Database. Angew Chem Int Ed. 2014; 53: 662–71. Available from: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/>.
- ICDD (2000). The Powder Diffraction Database. International Centre for Diffraction Data, Newtown Square, Pennsylvania, USA. Available from: <http://www.icdd.com/products/pdf2.htm>.
- Chernyshev VV. X-Ray diffraction. What can it give to the pharmaceutical industry? Farmatsevticheskaya promyshlennost 2011; (3): 76–80 (in Russian).
- Lowe PR, Sansom CE, Schwalbe CH, Stevens MFG, Clark AS. Antitumor imidazotetrazines. J Med Chem. 1992; 35: 3377–82.
- Acta Crystallographica. Section E Structure Reports Online. ISSN 1600–5368.

AUTHORS:

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

Kuzmin VS. Leading expert of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy. Doctor of Chemical Sciences.

Yashkir VA. Head of Laboratory of nanomedicines, medicines for cell therapy and genotherapy. Candidate of Chemical Sciences.

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

M.V. Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, 1/3 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation.

Chernyshev VV. Leading researcher. Doctor of Chemical Sciences.

Принята к печати 25.05.2015 г.

Анализ антимикробной активности препаратов прополиса при проведении экспертизы качества лекарственных средств

О.В. Гунар, Н.Г.Сахно, В.Э. Григорьева, Г.М. Булгакова

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

Резюме: Представлен анализ результатов фармацевтической экспертизы качества препаратов прополиса, проведенной в лаборатории микробиологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период 2006–2014 гг. по показателю «Антимикробная активность». За указанный период проанализировано 43 серии лекарственных средств, значительную часть из которых составили препараты отечественного производства (93%). Экспериментально определено влияние отдельных факторов, таких как вид микроорганизма, его концентрация и выбор питательной среды, на результат анализа по данному показателю.

Ключевые слова: экспертиза качества лекарственных сред; препараты прополиса; антимикробная активность.

Библиографическое описание: Гунар ОВ, Сахно НГ, Григорьева ВЭ, Булгакова ГМ. Антимикробная активность препаратов прополиса при проведении экспертизы качества лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 17–19.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PROPOLIS PREPARATIONS WHEN PERFORMING MEDICINES QUALITY EVALUATION

O.V. Gunar, N.G. Sakhno, V.E. Grigorieva, G.M. Bulgakova

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

Abstract: The present article describes the analysis of the results of pharmaceutical expert evaluation of propolis preparations, performed in the laboratory of microbiology of the FSBI «SCEMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation for the period of 2006–2014 in terms of «Antimicrobial activity». During the mention period 43 batches of medicinal products were analyzed, a significant part of which were solid domestic drugs (93%). Experimentally determined the effect of individual factors, such as the type of microorganism, the concentration and choice of nutrient medium, on the result of the analysis for this terms.

Key words: drug quality expert evaluation; antimicrobial activity; microbiological purity.

Bibliographic description: Gunar OV, Sakhno NG, Grigorieva VE, Bulgakova GM. Antimicrobial activity of propolis preparations when performing medicines quality evaluation. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 17–19.

Для российского фармацевтического рынка, как и для мирового рынка в целом, характерна тенденция потребления лекарственных препаратов природного происхождения, используемых в целях профилактики и лечения заболеваний различной этиологии [1]. Такие природные «комплексные смеси» как прополис обладают значительной биологической активностью (начиная от восполнения дефицита веществ, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма, до внутренней самосанации – уничтожение патогенной и гнилостной микрофлоры, восстановление обменных нарушений, замедления новообразований). Прополис – это продукт переработки пчелами смолистых веществ собранных с растений, который не токсичен даже после длительного применения, не угнетает нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта, не приводит к дисбактериозу и снижению природного иммунитета, усиливает защитные силы организма. Таким образом, прополис является неповторимым природным продуктом, содержащим полезные вещества в подходящем для человека соотношении [2].

Согласно многочисленным исследованиям химического состава прополиса он представляет собой сложное многокомпонентное вещество, содержащее в своем составе как органические, так и минеральные соединения, которые по общности ряда свойств объединены в четыре группы: смолы, бальзамы, эфирные масла, воск, дубильные вещества [3]. Процентное содержание указанных химических веществ приведено в таблице 1.

Биологическую активность прополиса до сих пор не удается связать с каким-либо отдельным соединением или группой родственных веществ. Вероятнее всего, она обусловлена действием всего комплекса компонентов, входящих в состав продукта. Поскольку основным источником получения прополиса служат вещества растительного происхождения, которые представляют собой неоднородное сырье и различаются по своим свойствам, в зависимости от климатических особенностей прополис, собранный с разных растений, может отличаться. Исходя из этого, нельзя ожидать одинаковой антимикробной активности данного соединения, собранного в разных географических зонах [4].

С целью изучения антимикробной активности прополиса, В.П. Кивалкиной еще в середине прошлого века были проведены фундаментальные исследования с использованием 74 штаммов микроорганизмов. Согласно данным

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ПРОПОЛИСА

Вещества	Содержание в %	
	Пределы	В среднем
Растительные смолы	38,0 – 60,0	55,0
Воск	7,8 – 36,0	22,0
Бальзамы	3,0 – 30,0	15,0
Дубильные вещества	0,5 – 15,0	8,0
Эфирные масла	2,0 – 15,0	8,0

этих исследований, установлено, что прополис из разных местностей отличался по антимикробной активности, однако подавляющее большинство образцов (водных, спиртовых, глицериновых и масляных растворов прополиса) имело очень близкий диапазон действия [4].

Антимикробную активность прополиса в большинстве случаев определяют методом серийных двукратных разведений в агаре, результатом которого зависят от ряда факторов: состава питательной среды, вида и концентрации тест-микроорганизмов.

Целью данной работы явилось изучение антимикробной активности препаратов прополиса в рамках фармацевтической экспертизы качества, а также установление влияния отдельных факторов на результаты анализа.

Были поставлены и решены следующие задачи:

- 1) сравнительный анализ результатов фармацевтической экспертизы качества препаратов прополиса отечественного и зарубежного производства по показателю «Антимикробная активность»;
- 2) экспериментальное определение влияния отдельных факторов (вид и концентрация микроорганизма, питательная среда для анализа) на результат оценки антимикробной активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. В работе были использованы образцы лекарственного препарата «Настойка прополиса» различных производителей.

2. Тест-штаммы в виде типовых стандартных культур микроорганизмов:

- *Bacillus cereus* ATCC 10702;
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027;
- *Escherichia coli* ATCC 8739;
- *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

3. Питательные среды, применяемые для анализа:

- триптиказо-соевый агар (TSA), производства «Biomérieux», Франция;
- среда №1 ГРМ, производства ЗАО ПФК «Оболenskoe», Россия;
- мясо-пептонный агар (МПА), приготовленный в лаборатории микробиологии из компонентов.

Методика определения антимикробной активности препарата «Настойка прополиса» представлена на схеме 1.

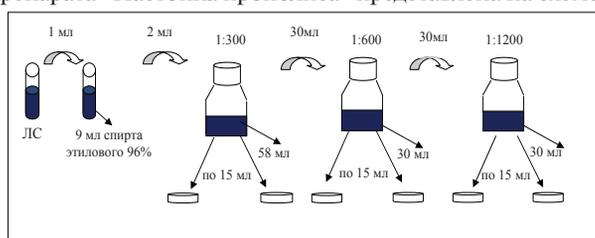


Рис. 1. Схема оценки антимикробной активности Настойки прополиса

Антимикробную активность препарата определяли методом последовательных разведений в агаризованной питательной среде: 1 мл препарата вносили в пробирку с 9 мл спирта этилового, получая разведение 1:10.

В стерильную коническую колбу вместимостью 100 мл помещали 58 мл расплавленной агаризованной среды при температуре 80–90°C, в две другие колбы – по 30 мл среды. В первую колбу вносили 2 мл препарата в соотношении 1:10 и быстро перемешивали, получая разведение 1:300. После чего готовили ряд серийных двукратных разведений до получения соотношения 1:1200. Содержимое каждой колбы разливали по 15 мл в две стерильные чашки Петри диаметром 90 мм. Одновременно в две стериль-

ные чашки вносили по 0,25 мл спирта этилового 96% и по 15 мл питательной среды (контрольный образец).

Тест-штамм микроорганизма (24-часовую культуру, выращенную на жидкой питательной среде) наносили на поверхность застывшего и подсушенного агара с помощью петли или штампа репликатора. После чего чашки инкубировали при температуре (37±1)°C в течение 18–24 часов. После инкубации отмечали последнее разведение с полной видимой задержкой роста микроорганизма при наличии роста в контрольном образце. Согласно нормативным требованиям, препарат должен подавлять рост тест-штамма в разведении не менее чем 1:300.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках настоящей работы был проведен анализ результатов фармацевтической экспертизы качества препаратов прополиса по показателю «Антимикробная активность». В период с 2006 по 2014 гг. было исследовано 43 серии лекарственных средств, большинство из них (32 серии) составлял препарат «Настойка прополиса», 8 серий – субстанция прополиса, 3 серии – спрей для местного применения «Пропосол-Н». Значительную часть ЛС, поступивших на фармацевтическую экспертизу в указанный период, составляли препараты российского производства (93%), при этом не соответствовали требованиям нормативной документации по показателю «Антимикробная активность» 7 серий образцов (16%).

Во всех случаях в качестве тест-штамма были использованы бактерии *B. cereus*. С целью определения антимикробной активности препарата был проведен сравнительный эксперимент с использованием фармакопейных тест-штаммов микроорганизмов. Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из приведенных данных, препарат в разведении 1:300 не оказывал антимикробного действия на тест-штаммы *E. coli* и *P. aeruginosa*, в то время как рост *B. cereus* и *S. aureus* отсутствовал.

Таблица 2

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПРОПОЛИСА В ОТНОШЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕСТ-ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

Разведение препарата	<i>B. cereus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
1:300	-	+	+	-
1:600	+	+	+	+
1:1200	+	+	+	+

Условные обозначения: «-» – нет роста, «+» – рост

На основании этого были выбраны тест-микроорганизмы для оценки влияния их концентрации на антимикробное действие препарата. Для анализа использовали взвеси бактерий *B. cereus* и *S. aureus*, содержащие различное количество клеток: 1×10^4 и 1×10^7 колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл) – для *B. cereus*; 1×10^6 и 1×10^9 КОЕ/мл – для *S. aureus*. Результаты представлены в таблице 3.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что при более низкой концентрации *Staphylococcus aureus* препарат обладает наибольшей активностью в разведении 1:300, в то время как для различных концентраций *Bacillus cereus* такой зависимости выявлено не было.

Важным фактором, оказывающим влияние на результаты микробиологических исследований, является питательная среда. Для определения антимикробной актив-

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КЛЕТОК ТЕСТ-ШТАММА МИКРООРГАНИЗМА НА АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ ОБРАЗЦА

Разведение препарата	<i>B.cereus</i> 1 · 10 ⁴ КОЕ/мл	<i>B.cereus</i> 1 · 10 ⁷ КОЕ/мл	<i>S.aureus</i> 1 · 10 ⁴ КОЕ/мл	<i>S.aureus</i> 1 · 10 ⁷ КОЕ/мл
1:300	-	-	±	+
1:600	+	+	+	+
1:1200	+	+	+	+

Условные обозначения: «-» – нет роста, «+» – рост, «±» – задержка роста.

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ПРОПОЛИСА

Разведение препарата	МПА	TSA	Среда №1 ГРМ
1:300	+	+	+
1:600	+	+	+
1:1200	+	+	+

Условные обозначения: «+» – рост тест-штаммов микроорганизмов

ности препаратов прополиса применяют агаризованные среды общего назначения, свободные от ингибиторов и индикаторов, предназначенные для широкого спектра микробиологических задач. Питательные среды общего назначения используют для количественного определения микроорганизмов в лекарственных препаратах и фармацевтических субстанциях, а также для инокуляции и дальнейшей инкубации разнообразных видов тест-штаммов и микроорганизмов-контаминантов [5].

С целью определения зависимости антимикробной активности препарата от питательной среды были использованы: триптиказо-соевый агар (TSA), среда № 1 ГРМ, мясо-пептонный агар (МПА). В качестве тест-

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов АН, Сакаева ИВ, Саканян ЕИ, Корсун ЛВ, Мочикина ОА. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (2): 52–56.
2. Применение прополиса в медицине. Реферат. Available from: http://knowledge.allbest.ru/medicine/3c0b65635b3bc69a4d43a89521206c27_0.html.
3. Бай А. Химический состав и свойства прополиса. Реферат. Available from: <http://medznate.ru/docs/index-23783.html>.
4. Кивалкина ВП. Прополис, его антимикробные и лечебные свойства: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Казань; 1964.
5. Гунар ОВ, Каграманова КА, Булгакова ГМ. Гармонизация отечественных и международных подходов при оценке фармакопейных микробиологических питательных сред. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (2): 14–18.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
 Гунар Ольга Викторовна. Начальник лаборатории микробиологии, д-р фарм. наук. Сахно Надежда Геннадьевна. Ведущий эксперт лаборатории микробиологии, канд. фарм. наук.
 Григорьева Виктория Эдуардовна. Эксперт 2-й категории лаборатории микробиологии.
 Булгакова Галина Михайловна. Ведущий эксперт лаборатории микробиологии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Гунар Ольга Викторовна; Gunar@cpmed.ru

Статья поступила 03.03.2015 г.

микроорганизма применяли *B. cereus*. Испытание препарата проводили согласно схеме 1. Результаты эксперимента представлены в таблице 4.

Как видно, данные, полученные с использованием различных питательных сред, были аналогичны: препарат не обладал антимикробной активностью в разведениях 1:300, 1:600, 1:1200. Исходя из этого, был сделан вывод о том, что выбор питательной среды не оказывает влияния на результат испытания.

ВЫВОДЫ

1. Согласно данным проведенного анализа результатов фармацевтической экспертизы качества препаратов прополиса, по показателю «Антимикробная активность» большинство образцов (84%) соответствовали требованиям нормативной документации.

2. Препараты прополиса не проявляли антимикробной активности в отношении *E. coli* и *P. aeruginosa*, в то время как рост *B. cereus* и *S. aureus* в указанном разведении (1:300) отсутствовал. Полученные аналогичные данные для грамположительных бактерий *B. cereus* и *S. aureus* подтверждают целесообразность использования именно этих видов микроорганизмов при проведении экспертизы качества препаратов прополиса по показателю «Антимикробная активность».

3. В ходе экспериментального изучения влияния концентраций тест-штаммов на результат определения антимикробной активности было выявлено, что при использовании взвесей *S. aureus*, содержащих разное количество клеток, результаты определения различались между собой, в то время как изменение концентрации суспензий *B. cereus* не влияло на получаемый результат.

4. Данные, полученные в ходе испытания препаратов прополиса по показателю «Антимикробная активность» с использованием различных питательных сред, не различались между собой. Это дает основание утверждать, что выбор питательной среды не оказывает влияния на результат испытаний, т.е. для проведения анализа может быть использована любая универсальная среда для выращивания бактерий.

REFERENCES

1. Mironov AN, Sakaeva IV, Sakanyan EI, Korsun LV, Mochikina OA. Current approaches to standardization of herbal substances. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2013; (2): 52–56 (in Russian).
2. The use of propolis in medicine. Abstract. Available from: http://knowledge.allbest.ru/medicine/3c0b65635b3bc69a4d43a89521206c27_0.html (in Russian).
3. Bay A. The chemical composition and properties of propolis. Abstract. Available from: <http://medznate.ru/docs/index-23783.html> (in Russian).
4. Kivalkina VP. Propolis and its antimicrobial and healing properties. Dr.Biol.Sci [thesis]. Kazan; 1964 (in Russian).
5. Gunar OV, Kagramanova KA, Bulgakova GM. Harmonisation of local and international approaches to the assessment of pharmacopoeial microbiological culture media. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2012; (2): 14–18 (in Russian).

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
 Gunar OV. Head of Laboratory of microbiology. Doctor of Pharmaceutical Sciences.
 Sakhno NG. Leading expert of Laboratory of microbiology. Candidate of Pharmaceutical Sciences.
 Grigorieva VE. 2nd category expert of Laboratory of microbiology.
 Bulgakova GM. Leading expert of Laboratory of microbiology.

Принята к печати 16.04.2015 г.

Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии

М.В. Журавлева¹, В.Г. Кукес¹, А.Б. Прокофьев¹, В.В. Архипов¹, Ю.В. Олефир¹,
С.Ю. Сереброва¹, А.В. Соколов¹, Д.А. Сычев²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Российская медицинская академия последиplomного образования

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, Россия

Резюме: Дано краткое описание возможностей и преимуществ применения методологии клинической фармакологии и персонализированной медицины, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, а также возможности оценки метаболической биотрансформации и взаимодействия лекарственных препаратов для повышения эффективности, безопасности, терапевтических и фармакодинамических эффектов лекарственных средств. Эти возможности и методы необходимо активно использовать при экспертной оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Внедрение современных методов диагностики и лечения в клиническую практику потребует выстраивания целой системы, которая могла бы быть реализована в Центрах персонализированной медицины.

Ключевые слова: эффективность; безопасность; фармакокинетика; взаимодействие; фармакодинамика; фармакогенетика; лекарственные препараты.

Библиографическое описание: Журавлева МВ, Кукес ВГ, Прокофьев АБ, Архипов ВВ, Олефир ЮВ, Сереброва СЮ, Соколов АВ, Сычев ДА. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 20–24.

EFFICACY AND SAFETY OF MEDICINES: THE VALUE AND OPPORTUNITIES OF CLINICAL PHARMACOLOGY M.V. Zhuravleva¹, V.G. Kukes¹, A.B. Prokofiev¹, V.V. Arkhipov¹, Yu.V. Olefir¹, S.Yu. Serebrova¹, A.V. Sokolov¹, D.A. Sychev²

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

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia

Abstract: Brief description of the opportunities and benefits of applying the methodology of clinical pharmacology and personalized medicine, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of medicines, as well as the possibilities of evaluation of metabolic biotransformation and drug interactions to improve the efficacy, safety, therapeutic and pharmacodynamic effects of medicines, is given. These features and techniques should be extensively used for expert evaluation of efficacy and safety of drugs. The introduction of modern methods of diagnostics and treatment in clinical practice will require building a system that could be implemented in the Centres of personalized medicine.

Key words: efficacy; safety; pharmacokinetics; interaction; pharmacodynamics; pharmacogenetics; medicines.

Bibliographic description: Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Olefir YuV, Serebrova SYu, Sokolov AV, Sychev DA. Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical pharmacology. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 20–24.

В настоящее время наиболее актуальными вопросами рационального применения лекарственных средств (ЛС) являются возможность оценки эффективности, безопасности, качества находящихся в обращении лекарственных препаратов на протяжении всего их «жизненного цикла»: от предрегистрационных исследований и процедуры экспертизы до выхода в широкую клиническую практику и периода пребывания на фармацевтическом рынке. Нерациональное применение ЛС, клинически значимые лекарственные взаимодействия при комбинированной фармакотерапии имеют существенные медицинские и экономические последствия, являясь причиной развития лекарственных осложнений, требующих госпитализации пациента [9]. Современная фармакотерапия является многокомпонентной по своему составу и назначению, следовательно, врач в первую

очередь руководствуется принципом сочетания высокой эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии, возможности воздействия на основные звенья патогенеза, а также прогнозированием взаимодействия и метаболизма лекарственных средств.

Среди достижений медицины последнего времени большое значение имеют исследования и данные о молекулярных и генетических механизмах, лежащих в основе патогенеза ряда заболеваний, и создание на этой базе современных ЛС, отличающихся не только терапевтическими возможностями, но и качественно лучшей переносимостью. Указанные достижения в первую очередь затронули область клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. В XXI век медицина вступила с мощным арсеналом ЛС. Мировая фармацевтическая промышленность производит в настоящее вре-

мя десятки тысяч наименований лекарственных препаратов.

Проблема лекарственного обеспечения, рациональной и безопасной фармакотерапии в настоящее время стала одной из наиболее актуальных в деятельности практикующих врачей, в том числе клинических фармакологов лечебно-профилактических учреждений. Это связано, с одной стороны, с постоянно увеличивающимся рынком ЛС и объемом научной информации, посвященной проблемам фармакотерапии, с другой – с необходимостью определять наиболее востребованные группы и классы ЛС с учетом финансирования лечебных учреждений [1, 4, 5].

В условиях существующих ресурсов здравоохранения рациональное использование ЛС является первоочередной задачей. Для этого необходимо внедрение оптимальных научно обоснованных подходов, помогающих с наибольшей пользой и наименьшими затратами проводить рациональную, эффективную и безопасную фармакотерапию. В свою очередь, применение научно обоснованных подходов, внедрение методов «медицины, основанной на доказательствах», проведение фармакоэкономического анализа требует специальных знаний и навыков.

Клиническая фармакология как отдельная область медицины существует более 40 лет. За этот период развились различные аспекты лекарственной терапии, включая методологию клинических исследований и исследований метаболизма ЛС (начало 60-х гг. XX века), фармакоэкономику (конец 90-х гг.). До середины 90-х гг. клиническая фармакология существовала в основном как научно-прикладное направление. В 1997 г. приказом МЗ РФ № 131 в лечебно-профилактические учреждения России была введена новая специальность – «врач-клинический фармаколог», а в 2010 г. вышел приказ МЗСР РФ № 1022н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “клиническая фармакология”» [2, 4, 5]. Это было обусловлено необходимостью решения проблемы эффективной и безопасной фармакотерапии, оптимизации использования средств, контроля и коррекции побочного действия ЛС.

В начале XXI века многие врачи возлагали большие надежды на новые группы лекарств. Несмотря на то что применение ЛС основывается на принципах доказательной медицины, по данным ВОЗ, средняя эффективность фармакотерапии составляет 60% [8]. Кроме того, растет частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) вплоть до летальных исходов [6]. Следует отметить, что в отечественной и зарубежной литературе [2, 3, 9] отмечено, что при назначении стандартной дозы многих ЛС, регламентированной инструкцией, у некоторых больных концентрация действующего вещества в крови была высокой и развивались НЛР, у других – была низкой и лечение оказывалось неэффективным.

НЛР остаются важнейшей проблемой фармакотерапии. Проблема безопасности проводимой лекарственной терапии предполагает сбор сведений об их возникновении. Информацию обо всех случаях побочного действия ЛС используют для более глубокого изучения причин возникновения тяжелых лекарственных осложнений и мер по их профилактике. Однако в последние годы, наряду с улучшением работы по своевременному извещению о выявленных случаях НЛР, оставался нерешенным

вопрос о создании условий для более полного учета всех этих реакций. Этому должно помочь участие и организация данной работы врачами-клиническими фармакологами.

В соответствии с положением Порядка, пациента на консультацию к клиническому фармакологу направляет лечащий врач (врач-специалист, врач-терапевт участковый, врач-педиатр участковый, врач общей практики – семейный врач) в случаях:

- неэффективности проводимой фармакотерапии;
- при назначении ЛС с низким терапевтическим индексом;
- выявления серьезных и непредвиденных НЛР;
- при необходимости назначения ЛС с ожидаемым риском развития серьезных НЛР, в том числе при беременности и в период кормления грудью.

Наиболее сложным является проведение рациональной фармакотерапии в условиях коморбидной и полиморбидной патологии, полипрагмазии, геронтофармакологии.

Необходимость дополнительного изучения особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ЛС определяет направление на консультацию к врачу-клиническому фармакологу также в следующих клинических случаях:

- при назначении комбинаций ЛС, увеличивающих частоту НЛР;
- при одномоментном назначении больному 5 и более наименований ЛС или свыше 10 наименований при курсовом лечении (полипрагмазии);
- при назначении антибактериальных препаратов резерва, в том числе при неэффективности ранее проводимой антибактериальной терапии; при нарушении функции почек или печени и других состояниях, изменяющих фармакокинетику ЛС, и при подозрении на наличие и/или выявление фармакогенетических особенностей пациента.

Важнейшее значение имеет развитие клинической фармакогенетики – раздела клинической фармакологии и клинической генетики, изучающего место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на прием ЛС: эффективность, неэффективность, развитие НЛР [1]. Известно, что центральное место в биотрансформации ЛС занимает система цитохрома P-450, о которой известно следующее (рис. 1) [5]:

- более 40% ЛС, зарегистрированных в РФ, метаболизируются с участием изоферментов CYP450;



Рис. 1. Вклад различных изоферментов цитохрома P-450 в биотрансформацию лекарственных средств [1]

- 8% ЛС – пролекарства, а лекарствами являются их активные метаболиты;
- входят в класс гемопротеинов, относятся к цитохромам типа b;
- у человека выявлено 57 генов и более 59 псевдогенов системы цитохрома P450;
- изоферменты цитохрома P-450 объединены в 18 семейств и 43 подсемейства.

На активность изоферментов цитохрома P-450 влияют следующие факторы, определяющие индивидуальный фармакологический ответ [1]:

- генетический полиморфизм;
- сопутствующие заболевания (печени, почек, кишечника, сердечно-сосудистой и респираторной систем);
- совместное применение ингибиторов/индукторов ЛС;
- характер пищевого рациона, компоненты которого могут быть ингибиторами/индукторами (например, некоторые фруктовые соки).

Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС известна давно, понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, пришло лишь с развитием соответствующих методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека» [1]. Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их доз для каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [2].

В настоящее время активно изучают роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации ЛС, в частности изоферментов цитохрома P-450, ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы) и транспортеров ЛС (P-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов) [4]. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, клинический фармаколог или медицинский генетик интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору ЛС и его дозировки для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, персонализировано подойти к его выбору и режиму дозирования, а иногда и определять тактику ведения пациентов. Для фармакогенетического тестирования перспективно использование технологий, основанных на «микрочипах» (microarray-technology, ДНК-чипы). Фармакогенетическое тестирование можно рассматривать как один из прикладных инструментов персонализированной медицины [7].

Интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования проводят в том числе с применением инструкций по медицинскому применению ЛС, Рекомендаций международных и национальных профессиональных научных общественных организаций. При этом рекомендуемые в соответствии с алгоритмами режимы дозирования регламентированы в инструкциях по медицинскому применению и типовых клинико-фармакологических статьях Государственного реестра ЛС.

В настоящее время активно изучают фармакогенетическое тестирование большого числа разных классов ЛС, в том числе при проведении терапии антикоагулянтами и антиагрегантами (варфарин, клопидогрел и др.), гиполипидемической терапии статинами (симвастатин, аторвастатин и др.), антиаритмической терапии (бета-адреноблокаторы, пропафенон и др.), психотропной терапии антидепрессантами (амитриптилин, венфлаксин, сертралин и др.), противосудорожной терапии (карбамазепин, фенитоин), противоопухолевой фармакотерапии (тамоксифен, иринотекан, азатиоприн), терапии с применением моноклональных антител к рецептору EGFR (цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб и др.), противоопухолевой таргетной терапии с применением селективных ингибиторов тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб), противогрибковой и противовирусной терапии, особенно у пациентов с факторами риска.

Важное методологическое направление — терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). В таблице 1 приведены примеры ЛС, для которых показан метод ТЛМ. Однако для большого количества классов и групп ЛС продолжается изучение особенностей проведения и прикладное значение ТЛМ, в частности для классов антибиотических ЛС (аминогликозиды, изониазид, рифабутин, стрептомицин и др.).

Таблица 1

ПРЕПАРАТЫ, ПОДЛЕЖАЩИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ ЛЕКАРСТВЕННОМУ МОНИТОРИНГУ

<p>Традиционные препараты: дигоксин (digoxin) теофиллин (theophylline) клозапин (clozapine) оланзапин (olanzapine) кьютиапин (quetiapine) зипразидон (ziprasidone) рисперидон (risperidone) sertиндол (sertindole) амисульпирид (amisulpiride) галоперидол (haloperidol) перфеназин (perphenazine) зуклопентиксол (zuclopentixol) флуфеназин (fluphenazine) хлорпромазин (chlorpromazine) тиоридазин (thioridazine) хлоропротиксен (chloroprotixene)</p> <p>Новые препараты: зопиклон (zopiclone) золпидем (zolpidem) петидин (pethidine) фентанил (fentanyl) кетобемидон (ketobemidone) декспропроксифен (dextropropoxyphene) трамадол (tramadol) метилфенидат (methylphenidate) мепробамат (meprobamate) карисопродол (carisoprodol) кетамин (ketamine) пентазоцин (pentazocine)</p>	<p>Иммунодепрессанты: циклоспорин (cyclosporine) сиролимус (sirolimus) микофеноловая кислота (mycophenolic acid) эверолимус (everolimus)</p> <p>Антиконвульсанты: фенитоин (phenitoin) и др.</p> <p>Противоопухолевые препараты и цитостатики: список лекарственных средств, требующих клинического мониторинга, постоянно расширяется</p>
--	---

При проведении фармакотерапии особое внимание необходимо уделять тем ЛС, которые имеют активные метаболиты, образующиеся в процессе биотрансформации. Существуют ЛС, изначально неактивные, и лишь в результате биотрансформации из них образуются активные метаболиты, определяющие фармакодинамические эффекты (рис. 2) [7].



Рис. 2. Примеры пролекарств, активные метаболиты которых образуются с участием ферментов биотрансформации [7]

Генетические факторы могут также существенно влиять на процессы биотрансформации ЛС. Эти факторы представляют собой полиморфизмы в генах изоферментов цитохрома P-450, причем их частота может значительно варьировать в различных этнических группах и популяциях, определяя этническую чувствительность к ЛС. Так, у 800 москвичей были изучены частоты «медленных» аллелей генов изоферментов цитохрома P-450, наиболее значимых для биотрансформации ЛС (рис. 3) [3, 8]. Эти частоты были сопоставимы с частотами в других европейских группах, при этом следует обратить внимание, что все носители «медленных» аллелей являются группами риска развития НЛР при применении ЛС-субстратов данных изоферментов цитохрома P-450.

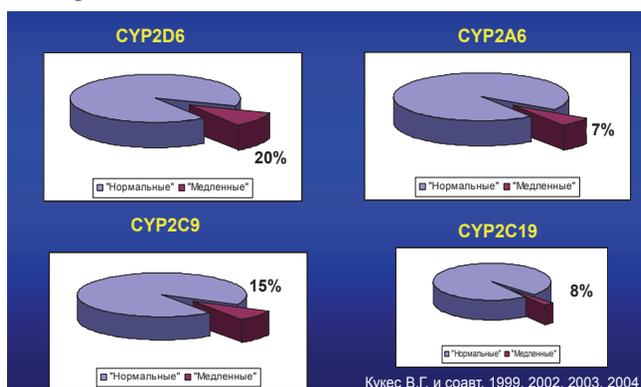


Рис. 3. Распределение носителей «медленных» аллелей изоферментов цитохрома P-450

Проблема НЛР в клинической практике была актуальна всегда. Так, еще немецкий философ Е.С. Lambert в XIX веке писал: «Есть больные, которым нельзя помочь, но нет таких больных, которым нельзя не навредить».

Развитие современных научно-практических направлений, в том числе клинической фармакологии, необходимо связывать с дальнейшим развитием методологии персонализированной медицины [2, 9], которая позволяет индивидуализировать выбор ЛС, режимов дозирования с учетом особенностей пациента, состояния его метаболизма и транспортных систем путем создания методик определения активности изоферментов цитохрома P-450 и транспортеров [4, 10].

Очевидно, что внедрение этих методик в клиническую практику потребует выстраивания целой системы, которая могла бы быть реализована в Центрах персонализированной медицины. Данные центры, к которым могут быть прикреплены определенные регионы, должны сочетать методологии доказательной и персонализированной медицины, что расширяет возможности врача по обеспечению максимально эффективного и безопасного лечения. При этом следует помнить, что технологией персонализированной медицины не противоречат необходимости внедрения стандартов, напротив, оценка активности изоферментов P-450 позволит врачу выбрать ЛС и их режим дозирования для конкретного пациента в рамках стандарта. Таким образом, чтобы ЛС применяли правильно с позиций персонализированной медицины, необходимо разработать доступные методы оценки активности изоферментов цитохрома P-450.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности современной клинической фармакологии по изучению ЛС открывают перспективные направления и имеют большое будущее. Современные методологические подходы, которые используют клинические фармакологи, позволяют более четко прогнозировать как основные фармакодинамические эффекты ЛС так и потенциально возможное развитие побочных эффектов. Эти возможности и методы необходимо активно использовать при экспертной оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Вопросы рациональной, а значит, эффективной, качественной и безопасной фармакотерапии далеко вышли за рамки медицинского сообщества, они справедливо относятся к важнейшим стратегическим задачам сегодняшнего дня, полноценного проведения программы импортозамещения ЛС. Поэтому развитие нормативной базы по специальности «клиническая фармакология», привлечение высококвалифицированных специалистов, процессы интеграции, внедрение научных достижений, возможностей и принципов персонализированной медицины – это основа создания и выхода на фармацевтический рынок, в широкое обращение высокоэффективных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес ВГ, Грачев СВ, Сычев ДА, Раменская ГВ. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
2. Кукес ВГ, Сычев ДА. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии. Ремедиум 2010; (1): 38–40.
3. Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатиев ИВ, Кукес ВГ. Клиническая фармакогенетика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
4. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ.
5. Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ.
6. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine Nadine. Humana Press; 2010.
7. Conner KP, Woods CM, Atkins WM. Arch Biochem Biophys. 2011 Mar 1; 507(1): 56–65.
8. Frew A. Br J Clin Pharmacol. 2011 May; 71(5): 642–6.
9. Huttunen KM, Mähönen N, Raunio H, Rautio J. Curr Med Chem. 2008; 15(23): 2346–65.
10. Yanai H, Hanauer SB. Am J Gastroenterol. 2011 Apr; 106(4): 685–98.

ОБ АВТОРАХ:

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

Журавлева Марина Владимировна. Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор.

Кукес Владимир Григорьевич. Руководитель научного направления, д-р мед. наук, профессор, академик РАН.

Прокофьев Алексей Борисович. Директор Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор.

Архинов Владимир Владимирович. Начальник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Сереброва Светлана Юрьевна. Главный научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор.

Соколов Андрей Владимирович. Старший научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1.

Сычев Дмитрий Алексеевич. Заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, д-р мед. наук, профессор.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Журавлева Марина Владимировна; elmed@yandex.ru

Статья поступила 19.05.2015 г.

REFERENCES

1. Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolism of drugs: the scientific basis of personalized medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
2. Kukes VG, Sychev DA. Personalized Medicine: New opportunities for improving the safety of pharmacotherapy. Remedium 2010; (1): 38–40 (in Russian).
3. Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
4. On the basis of the health of citizens in the Russian Federation. Federal Law, November 21, 2011, № 323-FZ (in Russian).
5. On Circulation of Medicines. Federal Law, April 12, 2010 № 61-FZ (in Russian).
6. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine Nadine. Humana Press; 2010.
7. Conner KP, Woods CM, Atkins WM. Arch Biochem Biophys. 2011 Mar 1; 507(1): 56–65.
8. Frew A. Br J Clin Pharmacol. 2011 May; 71(5): 642–6.
9. Huttunen KM, Mähönen N, Raunio H, Rautio J. Curr Med Chem. 2008; 15(23): 2346–65.
10. Yanai H, Hanauer SB. Am J Gastroenterol. 2011 Apr; 106(4): 685–98.

AUTHORS:

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

Zhuravleva MV. Deputy director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Kukes VG. Department Director. Doctor of Medical Sciences, professor, academician of RAS.

Prokofiev AB. Director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Arkipov VV. Head of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Serebrova SYu. Chief researcher of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Sokolov AV. Senior researcher of Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1 Barrikadnaya Street, Moscow, 125993, Russian Federation.

Sychev DA. Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Doctor of Medical Sciences, professor.

Принята к печати 21.05. 2015 г.

Левосальбутамол – новые возможности лечения бронхиальной астмы (обзор исследований)

А.А. Лиджиева, Е.А. Смолярчук

Научно-исследовательский институт фармации
Первого Московского государственного медицинского университета
им. И.М. Сеченова, 117418, Москва, Россия

Резюме: В обзоре рассматривается новое хирально чистое лекарственное средство – левосальбутамол, предназначенное для лечения бронхиальной астмы. Кратко изложены историческая справка о создании препарата, данные о его фармакологических свойствах и результаты клинических исследований, проводимые как на здоровых добровольцах, так и на пациентах. Представленные данные позволяют сделать выводы о фармакокинетических параметрах препарата, его эффективности и безопасности у пациентов, страдающих бронхиальной астмой.

Ключевые слова: левосальбутамол; бронхиальная астма; клинические исследования; исследования I фазы; салбутамол.

Библиографическое описание: Лиджиева АА, Смолярчук ЕА. Левосальбутамол – новые возможности лечения бронхиальной астмы (обзор исследований). Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 25–28.

LEVOSALBUTAMOL AND NEW OPPORTUNITIES FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA (REVIEW OF THE RELATED STUDIES)

A.A. Lidzhiyeva, E.A. Smolyarchuk

Research Institute of Pharmacy of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
117418, Moscow, Russia

Abstract: The review describes the new chirally pure drug – levosalbutamol for the treatment of bronchial asthma. It summarizes historical information about the development of the product, data on its pharmacological properties and the results of clinical trials conducted in healthy volunteers and in patients. The presented data allow to draw conclusions on the drug pharmacokinetic properties, its efficacy and safety in patients suffering from bronchial asthma.

Key words: levosalbutamol; bronchial asthma; clinical trials; phase I trials; salbutamol.

Bibliographic description: Lidzhiyeva AA, Smolyarchuk EA. Levosalbutamol and new opportunities for the treatment of bronchial asthma (review of the related studies). Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 25–28.

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой современного общества, которая наносит ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и снижением качества жизни. По последним данным БА страдает около 300 млн людей на планете [1].

Ежегодный рост заболеваемости и смертности, связанных с БА, сохраняется, несмотря на очевидные успехи в понимании механизмов возникновения заболевания и постоянно увеличивающемуся производству противоастматических средств.

Терапия БА может быть условно разделена на два основных направления. Первым направлением является симптоматическая терапия, быстро и эффективно купирующая бронхоспазм, ведущий клинический симптом бронхиальной астмы. Второе направление – это противовоспалительная терапия, способствующая модификации главного патогенетического механизма заболевания, а именно, воспаления слизистой оболочки дыхательных путей [2].

Центральное место среди средств симптоматического контроля бронхиальной астмы занимают бета-2-адреномиметики, характеризующиеся выраженной бронхолитической активностью, бронхопротективным действием и минимальным числом нежелательных побочных явлений при их правильном использовании.

История применения бета-2-адреномиметиков в XX веке – это последовательная разработка и внедрение в клиническую практику лекарственных средств, обладающих все более возрастающей бета-2-адренергической

селективностью и увеличивающейся продолжительностью действия.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Первым селективным бета-2-адреномиметиком стал появившийся в 1970 году салбутамол, характеризовавшийся минимальной и клинически незначимой активностью в отношении альфа- и бета-1-рецепторов. Он по праву приобрел статус «золотого стандарта» в ряду бета-2-адреномиметиков. За салбутамолом последовало внедрение в клиническую практику других препаратов – тербуталина, фенотерола и т.д. Эти препараты оказались столь же эффективны в качестве бронхолитиков, как и неселективные бета-адреномиметики, поскольку бронхолитический эффект препаратов обеих групп реализуется через бета-2-адренорецепторы [3].

Наиболее эффективным путем введения лекарственных препаратов при БА, в том числе и бета-2-адреномиметиков, признан ингаляционный. Важными преимуществами этого пути являются возможность непосредственной доставки лекарственных препаратов к органу-мишени (что в значительной степени обеспечивает быстрое действие бронходилататоров) и минимизация нежелательных эффектов. Из известных в настоящее время средств доставки наиболее часто используются дозированные аэрозольные ингаляторы, реже дозированные порошковые ингаляторы и небулайзеры.

Оптимальная техника доставки ингаляционных препаратов обеспечивается компрессорными небулайзера-

ми. Их применение необходимо, во-первых, в ситуациях, когда лекарственное средство не может быть доставлено в дыхательные пути при помощи дозированных и порошковых ингаляторов, и, во-вторых, если тяжесть состояния пациента не позволяет правильно использовать портативные ингаляторы [4].

Изобретение новых хиральных лекарств. В 90-е годы XX века компанией «Sunovion» (США) был создан новый препарат – левосальбутамол (МНН – Левосальбутамол, USAN – Levalbuterol), содержащий только R-изомер салбутамола. В результате клинических исследований было показано, что бронхолитическая активность левосальбутамола в 4 раза выше, чем рацемического салбутамола [5]. Эквивалентный салбутамолу эффект, левосальбутамол демонстрирует в дозе, равной 25% рацемической смеси. К тому же, ввиду отсутствия противодействующего S-изомера, при применении левосальбутамола наблюдается меньшее количество нежелательных явлений [6, 7].

Впервые левосальбутамол был зарегистрирован в 1999 году в США компанией «Sunovion» под торговым названием «Хорепех» (FDA Application No. (NDA) 020837). Препарат «Хорепех» содержит левосальбутамол гидрохлорид и выпускается в трех дозировках: 0,31 мг / 3 мл (для детей от 6 до 12 лет), 0,63 мг / 3 мл и 1,25 мг / 3 мл (для детей старше 12 лет и взрослых) в форме раствора для ингаляций при помощи небулайзера. В 2005 году в США компанией «Sunovion» был зарегистрирован препарат «Хорепех HFA» (FDA Application No. (NDA) 021730), содержащий левосальбутамол тартрат и выпускающийся в форме дозированного аэрозольного ингалятора.

Также в США зарегистрированы генерические препараты левосальбутамола компанией «Watson Labs Inc» в 2008 году под названием «Levalbuterolhydrochloride» (FDA Application No. (NDA) 077756) и компанией «Day» в 2009 году под названием «Levalbuterolhydrochloride» (FDA Application No. (NDA) 078309) [8].

Левосальбутамол как новое средство лечения бронхиальной астмы. Левосальбутамол является селективным агонистом бета-2-адренорецепторов. В терапевтических дозах действует на бета-2-адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, оказывая незначительное влияние на бета-1-адренорецепторы миокарда.

Левосальбутамол ингибирует высвобождение из тучных клеток гистамина, лейкотриенов, простагландина D₂ и других биологически активных веществ в течение длительного времени. Подавляет раннюю и позднюю реактивность бронхов. Оказывает выраженный бронходилатирующий эффект, предупреждая или купируя спазм бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях. Увеличивает жизненную емкость легких. Увеличивает мукоцилиарный клиренс, стимулирует секрецию слизи, активирует функции мерцательного эпителия.

Тормозит выброс медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, в частности, выброс гистамина, индуцированный антителами к иммуноглобулину E, устраняет антигензависимое подавление мукоцилиарного транспорта и выделение фактора хемотаксиса нейтрофилов. Предупреждает развитие индуцированного аллергеном бронхоспазма. Может приводить к снижению числа бета-1-адренорецепторов, в т.ч. на лимфоцитах. Обладает рядом метаболических эффектов: снижает концентрацию калия в плазме, влияет на гликоге-

нолиз и выделение инсулина, оказывает гипергликемический (особенно у пациентов с бронхиальной астмой) и липолитический эффект, увеличивает риск развития ацидоза.

В рекомендуемых терапевтических дозах не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему, не вызывает повышения артериального давления. В меньшей степени, по сравнению с лекарственными средствами этой группы, оказывает положительное хроно- и инотропное действие. Вызывает расширение коронарных артерий.

После применения ингаляционных форм действие развивается быстро, начало эффекта – через 10–20 минут, максимум – через 30–90 минут, продолжительность – 6–8 часов [9–11].

Доклинические исследования левосальбутамола. Левосальбутамол вызывает бронходилатацию в первую очередь в результате непосредственной стимуляции бета-2-адренорецепторов гладких мышц дыхательных путей. Доказательства этого механизма были получены как *in vitro* (при воздействии препарата происходило расслабление бронхов человека и отрезков легочной ткани), так и *in vivo* (быстрое падение сопротивления дыхательных путей после ингаляций бронхолитика) [12, 13].

Результаты исследований *in vitro* по изучению сродства левосальбутамола к бета-адренергическим рецепторам человека показали, что левосальбутамол имеет приблизительно в 2 раза больший эффект сродства, чем рацемический салбутамол и в 100 раз больший эффект сродства, чем S-энантиомер салбутамола [14].

В исследовании на морских свинках левосальбутамол и рацемический салбутамол снижали реакцию бронхоспазма, вызванную введением ацетилхолина и гистамина, а S-энантиомер был неэффективен. В результате чего можно сделать вывод о том, что бронходилатирующий эффект рацемического салбутамола обеспечивается R-энантиомером [15].

Изучение левосальбутамола в клинической практике. Было проведено рандомизированное перекрестное исследование по изучению фармакокинетических параметров левосальбутамола в сравнении с рацемическим салбутамолом. В исследовании участвовали 30 здоровых добровольцев. Добровольцам ингаляционно вводили левосальбутамол в дозировке 1,25 мг или 5 мг (1,25 мг × 4 каждые 30 минут) и рацемический салбутамол в дозировке 2,5 мг или 10 мг (2,5 мг × 4 каждые 30 минут). После однократного применения левосальбутамола в дозе 1,25 мг его содержание в плазме крови (AUC 3.3 нг × ч/мл) было приблизительно в два раза выше, чем после однократного применения салбутамола в дозе 2,5 мг (AUC 1,7 нг × ч/мл). После введения левосальбутамола в дозе 5 мг (1,25 мг × 4 каждые 30 минут) и салбутамола в дозе 10 мг (2,5 мг × 4 каждые 30 минут) значения C_{max} и AUC левосальбутамола были схожими [16].

Также фармакокинетические параметры левосальбутамола были изучены у детей в возрасте от 6 до 12 лет, больных бронхиальной астмой. У детей значения AUC и C_{max} левосальбутамола после его ингаляционного введения в дозировке 0,63 мг и рацемического салбутамола в дозировке 1,25 мг были схожими [17].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 20 пациентов с бронхиальной астмой от легкой до умеренной степени тяжести принимали однократно ингаляционно

левосальбутамол в дозе (0,31, 0,63 и 1,25 мг) и рацемический салбутамол в дозе 2,5 мг или плацебо. Во всех группах активной терапии был выявлен значительный бронходилатирующий эффект по сравнению с группой плацебо. Бронходилатирующие эффекты после применения левосальбутамола в дозе 1,25 мг и рацемического салбутамола в дозе 2,5 мг были клинически схожи, эффект оценивался в течение 6-ти часов. Длительность действия (период времени, когда уровень FEV1 был, по крайней мере, на 15% выше базового) левосальбутамола в дозе 1,25 мг была немного больше, чем у рацемического салбутамола. Побочные эффекты, характерные для системных бета-адреномиметиков, наблюдались во всех группах активной терапии и были обычно дозозависимы от содержания левосальбутамола. Левосальбутамол только в дозе 1,25 мг вызывал немного большее количество побочных эффектов, чем рацемический салбутамол в дозе 2,5 мг.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 12-ти пациентам с бронхиальной астмой от легкой до умеренной степени тяжести ингаляционно вводили метахолина хлорид, а затем, через 20 и 180 минут, однократно рацемический салбутамол в дозе 2,5 мг, левосальбутамол в дозе 1,25 мг, S-энантиомер салбутамола в дозе 1,25 мг или плацебо. Рацемический салбутамол, левосальбутамол и S-энантиомер салбутамола демонстрировали бронхопротективный эффект после бронхоконстрикции, вызванной метахолина хлоридом, через 20 минут после его введения, хотя бронхопротективный эффект S-энантиомера был минимален. Через 180 минут после введения метахолина хлорида рацемический салбутамол и левосальбутамол показали схожий бронхопротективный эффект [18].

В клиническом исследовании на взрослых пациентах с бронхиальной астмой от легкой до умеренной степени тяжести были показаны схожие параметры фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности (безопасность оценивалась по показателям: АД, ЧСС, ЭКГ, тремор, содержание калия в сыворотке крови) левосальбутамола в дозе 5 мг (4 последовательные дозы по 1,25 мг

каждые 30 минут) и салбутамола в дозе 10 мг (4 последовательные дозы по 2,5 мг каждые 30 минут) [19].

Для сравнения эффективности и безопасности левосальбутамола и рацемического салбутамола было проведено двойное слепое перекрестное плацебо контролируемое исследование на 20-ти пациентах с бронхиальной астмой. Пациенты получали левосальбутамол, S-энантиомер салбутамола, салбутамол или плацебо, причем доза левосальбутамола и S-энантиомера салбутамола была в 2 раза меньше дозы рацемического салбутамола. Через 20 минут после каждого введения препарата у пациентов измеряли FEV1, пульс и содержание ионов калия в крови. Левосальбутамол и рацемический салбутамол вызывали дозозависимое увеличение FEV1 и, в высоких дозах, вызывали увеличение ЧСС и снижение содержания ионов калия в крови. S-энантиомер и плацебо не показали достоверного эффекта. Индивидуальная оценка эффективности левосальбутамола / рацемического салбутамола была произведена для каждого пациента. По результатам исследования был сделан вывод о том, что фармакологический эффект рацемического салбутамола опосредован наличием R-изомера в его составе, а S-изомер клинически неэффективен. Параметры эффективности и безопасности левосальбутамола и рацемического салбутамола были практически идентичны [20].

Клиническое исследование сравнительной эффективности и безопасности левосальбутамола и салбутамола было проведено также в Индии в 2010–2011 г. В исследование было включено 80 пациентов с диагностированной бронхиальной астмой от легкой до умеренной степени тяжести. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты группы 1 получали салбутамол в дозировке 2,5 мг/2,5 мл, а пациенты группы 2 – левосальбутамол в дозировке 0,63 мг/2,5 мл, длительность терапии составила 4 недели. В течение исследования проводилась оценка функции легких, частоты дыхания, содержания лейкоцитов и эозинофилов в крови, а также содержание ионов калия в крови и частота сердечных сокращений. В целом, левосальбутамол был более эффективен и лучше переносился пациентами по сравнению с салбутамолом [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил. 166.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.
3. Jonson M. β_2 -adrenoceptor agonists: optimal pharmacological profile. In: The role of β_2 -agonists in asthma management. Oxford: The Medicine Group; 1993.
4. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемых при терапии заболеваний дыхательных путей. Российский медицинский журнал 2002; (5): 255–261.
5. Dhand R, Goode M, Reid R, et al. Preferential pulmonary retention of (S) – albuterol after inhalation of racemic albuterol. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 1136–41.
6. Prior JG, Cochrane GM, Raper SM, Ali C, Volans GN. Self-poisoning with oral salbutamol. BMJ 1981; 282: 1932.
7. Handley D. The asthma-like pharmacology and toxicology of (S)-isomers of beta agonists. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104: S69–S76.
8. Drugs@FDA. FDA Approved Drug Products. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
9. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; April 1997. NIH publication 97–4051.
10. Penn RB, Frielle T, McCullough JR, Aberg G, Benovic JL. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. Clin Rev Allergy Immunol 1996; 14: 37–45.

REFERENCES

1. Bronchial asthma. Global Strategy. Pulmonologiya 1996; Suppl. 166 (in Russian).
2. Chuchalin AG, Chuchalin AG. Bronchial asthma. Moscow: Agar; 1997 (in Russian).
3. Jonson M. β_2 -adrenoceptor agonists: optimal pharmacological profile. In: The role of β_2 -agonists in asthma management. Oxford: The Medicine Group; 1993.
4. Avdeev SN. Inhaled drug delivery device used in the therapy of airway diseases. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal 2002; (5): 255–261 (in Russian).
5. Dhand R, Goode M, Reid R, et al. Preferential pulmonary retention of (S) – albuterol after inhalation of racemic albuterol. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 1136–41.
6. Prior JG, Cochrane GM, Raper SM, Ali C, Volans GN. Self-poisoning with oral salbutamol. BMJ 1981; 282: 1932.
7. Handley D. The asthma-like pharmacology and toxicology of (S)-isomers of beta agonists. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104: S69–S76.
8. Drugs@FDA. FDA Approved Drug Products. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
9. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; April 1997. NIH publication 97–4051.
10. Penn RB, Frielle T, McCullough JR, Aberg G, Benovic JL. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. Clin Rev Allergy Immunol 1996; 14: 37–45.

11. Johansson F, Rydberg I, Aberg G, et al. Effects of albuterol enantiomers on in vitro bronchial reactivity. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14: 57–64.
12. Matthew J. Randall, Shannon F. Kostin, Edward J. Burgess, Laura R. Hoyt, Jennifer L. Ather, Lennart K. Lundblad, Matthew E. Poynter. Anti-Inflammatory Effects of Levalbuterol-Induced 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity in Airway Epithelial Cells. *Front Endocrinol.* 2015 Jan 12; (5): 236.
13. Raffay T, Ko P, Reynolds J, Di Fiore J, MacFarlane P, Martin RJ. Repeated β 2-adrenergic receptor agonist therapy attenuates the response to rescue bronchodilation in a hyperoxic newborn mouse model. *Neonatology* 2014; 106(2): 126–32
14. Johansson F, Rydberg I, Aberg G, et al. Effects of albuterol enantiomers on in vitro bronchial reactivity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 57–64.
15. Penn RB, Frielle T, McCullough JR, Aberg G, Benovic JL. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 37–45.
16. Morley J. Anomalous effects of albuterol and other sympathomimetics in the guinea pig. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 65–89.
17. Lipworth BJ, Clark DJ, Koch P, Arbeeny C. Pharmacokinetics and extrapulmonary beta 2 adrenoceptor activity of nebulised racemic salbutamol and its R and S isomers in healthy volunteers. *Thorax* 1997; 52: 849–52.
18. Carl J, Myers T, Kerckmar C. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol for treatment of acute asthma in pediatric patients [abstract]. *Chest* 2001; 120(suppl): 137S.
19. Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW, DiSantostefano R, DeGraw S, Reasner DS, et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 943–52.
20. Gumbhir-Shah K, Kellerman DJ, DeGraw S, Koch P, Jusko WJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cumulative single dose of inhaled salbutamol enantiomers in asthmatic subjects. *Pulm Pharmacol Ther.* 1999; 12(6): 353–62.
21. Jan Lötvall, Mona Palmqvist, Peter Arvidsson, Alan Maloney, Pietro Ventresca, Jonathan Ward. The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients. Göteborg, Sweden, and Greenford, United Kingdom. July 27, 2001; S-413 45 Gothenburg, Sweden.
22. Kavita Rathore, Tarun Kumar Sharma, ML Aseri, Sunil Kumar Mathur, Rakesh Chandra Gupta, Satish Kumar Vardey, GG Kaushik, Maheep Sinha. Comparative study of pulmonary functions after administration of albuterol and levalbuterol in patients with moderate to severe bronchial asthma. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2012; 4(2): 39–44.
11. Johansson F, Rydberg I, Aberg G, et al. Effects of albuterol enantiomers on in vitro bronchial reactivity. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14: 57–64.
12. Matthew J. Randall, Shannon F. Kostin, Edward J. Burgess, Laura R. Hoyt, Jennifer L. Ather, Lennart K. Lundblad, Matthew E. Poynter. Anti-Inflammatory Effects of Levalbuterol-Induced 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity in Airway Epithelial Cells. *Front Endocrinol.* 2015 Jan 12; (5): 236.
13. Raffay T, Ko P, Reynolds J, Di Fiore J, MacFarlane P, Martin RJ. Repeated β 2-adrenergic receptor agonist therapy attenuates the response to rescue bronchodilation in a hyperoxic newborn mouse model. *Neonatology* 2014; 106(2): 126–32
14. Johansson F, Rydberg I, Aberg G, et al. Effects of albuterol enantiomers on in vitro bronchial reactivity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 57–64.
15. Penn RB, Frielle T, McCullough JR, Aberg G, Benovic JL. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 37–45.
16. Morley J. Anomalous effects of albuterol and other sympathomimetics in the guinea pig. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 65–89.
17. Lipworth BJ, Clark DJ, Koch P, Arbeeny C. Pharmacokinetics and extrapulmonary beta 2 adrenoceptor activity of nebulised racemic salbutamol and its R and S isomers in healthy volunteers. *Thorax* 1997; 52: 849–52.
18. Carl J, Myers T, Kerckmar C. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol for treatment of acute asthma in pediatric patients [abstract]. *Chest* 2001; 120(suppl): 137S.
19. Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW, DiSantostefano R, DeGraw S, Reasner DS, et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 943–52.
20. Gumbhir-Shah K, Kellerman DJ, DeGraw S, Koch P, Jusko WJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cumulative single dose of inhaled salbutamol enantiomers in asthmatic subjects. *Pulm Pharmacol Ther.* 1999; 12(6): 353–62.
21. Jan Lötvall, Mona Palmqvist, Peter Arvidsson, Alan Maloney, Pietro Ventresca, Jonathan Ward. The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients. Göteborg, Sweden, and Greenford, United Kingdom. July 27, 2001; S-413 45 Gothenburg, Sweden.
22. Kavita Rathore, Tarun Kumar Sharma, ML Aseri, Sunil Kumar Mathur, Rakesh Chandra Gupta, Satish Kumar Vardey, GG Kaushik, Maheep Sinha. Comparative study of pulmonary functions after administration of albuterol and levalbuterol in patients with moderate to severe bronchial asthma. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2012; 4(2): 39–44.

ОБ АВТОРАХ:

Научно-исследовательский институт фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Российская Федерация, 117418, Москва, Нахимовский проспект, 45.
 Лиджиева Алевтина Анатольевна. Аспирант.
 Смолярчук Елена Анатольевна. Заведующая отделом внедрения новых лекарственных средств, канд. мед наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Смолярчук Елена Анатольевна; smolyarchuk@mail.ru

Статья поступила 12.05.2015 г.

AUTHORS:

Research Institute of Pharmacy of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 45, Nahimovsky avenue, Moscow, 119991, Russian Federation.
 Lidzhieva AA. Graduate student.
 Smolyarchuk EA. Head of Department of new medicines introduction. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 19.05.2015 г.

Международные непатентованные наименования лекарственных средств: требования к формированию заявки и порядок экспертизы и регистрации Всемирной организацией здравоохранения

В.В. Дудченко, А.Н. Яворский, Ю.В. Олефир, Н.Д. Бунятян

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

Резюме: Представлена обобщенная информация о программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по международным непатентованным наименованиям (МНН) лекарственных средств и роли МНН в сфере обращения лекарственных средств. Отражены общие принципы выбора МНН и требования к формированию заявки на получение МНН. Присвоение МНН фармацевтической субстанции является высшим критерием признания международным экспертным сообществом инновационности лекарственного средства, созданного конкретным разработчиком и позволяет объективно судить о вкладе разных стран в глобальную систему охраны здоровья. Актуальным является вопрос функционирования национальной системы экспертного отбора и введения в действие МНН для оригинальных отечественных лекарственных средств.

Ключевые слова: наименование лекарственного средства; международное непатентованное наименование; рациональный выбор, сфера обращения лекарственных средств.

Библиографическое описание: Дудченко ВВ, Яворский АН, Олефир ЮВ, Бунятян НД. Международные непатентованные наименования лекарственных средств: требования к формированию заявки и порядок экспертизы и регистрации Всемирной организацией здравоохранения. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 29–34.

INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES OF DRUGS: REQUIREMENTS FOR AN APPLICATION AND ORDER OF EXAMINATION AND REGISTRATION OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION

V.V. Dudchenko, A.N. Yavorskiy, Yu.V. Olefir, N.D. Bunyatyan

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

Abstract: Brief information about the program of the World Health Organization (WHO) for International Nonproprietary Names (INN) for drugs and the role of the INN in the sphere of circulation of medicines is represented. The general principles of INN selection and requirements for development applications for the INN are described. The assignment of an INN of the pharmaceutical substance is the highest criterion for recognition by the international expert community of innovative medicines created by a particular developer and makes it possible to objectively judge the contribution of different countries in global health. Questions of functioning of the national system of the selection and introduction of INN for domestic original pharmaceutical medicines have the high urgency.

Key words: name of the medicinal product; the international nonproprietary name; rational choice; the sphere of circulation of medicines.

Bibliographic description: Dudchenko VV, Yavorskiy AN, Olefir YuV, Bunyatyan ND. International nonproprietary names of drugs: requirements for development applications and the procedure of examination and registration of the world health organization. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 29–34.

Право на охрану здоровья и медицинскую помощь зафиксировано в Конституции Российской Федерации. Россия, как страна-участница Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), признает рекомендованную этой международной организацией социальную модель здравоохранения и лекарственного обеспечения.

В соответствии с этой моделью, законодательство Российской Федерации устанавливает приоритет государственного контроля безопасности, качества и эффективности лекарственных средств (ЛС) при их обращении. Также законодательно закреплено государственное регулирование экономической доступности, рационального назначения и надлежащего использования ЛС.

Лекарственные средства играют важную роль в обеспечении здоровья населения и вносят значительный вклад в снижение уровня заболеваемости и смертности, повышение качества и увеличение продолжительности жизни населения страны. Поэтому оптимальное

лекарственное обеспечение критически важно для достижения главной цели системы здравоохранения – сохранения и укрепления здоровья населения как главной социально-экономической ценности государства.

Для реализации этой главной цели в последнее время были разработаны два стратегических документа, которые должны обеспечить гармонизацию действий ключевых субъектов сферы обращения ЛС – фармацевтической промышленности и системы здравоохранения – в интересах населения Российской Федерации.

Первый документ – «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» (Стратегия «Фарма2020») [1] – направлен на обеспечение национальной лекарственной безопасности. Декларированной целью Стратегии «Фарма2020» является переход фармацевтической промышленности страны на инновационную модель развития. По существу, Стратегия «Фарма2020» является частью стратегического плана по импортозамещению и

обеспечению технологического суверенитета в жизненно важных отраслях экономики России.

В качестве одной из задач, решение которых необходимо для реализации этой цели, поставлена задача «повышения конкурентоспособности отечественной фармацевтической промышленности путем гармонизации российских стандартов по разработке и производству лекарственных средств с международными требованиями».

Второй документ – «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года» [2] предполагает решение аналогичной задачи, сформулированной как «обеспечение гармонизации внутренних процедур с международными нормами для повышения инвестиционной привлекательности российского здравоохранения».

Таким образом, общим вектором указанных стратегических документов определена гармонизация национальных требований с аналогичными международными стандартами.

Правовая база для реализации этих стратегических задач была создана в результате принятия Федерального закона от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”» (Закон). Закон закрепил курс на гармонизацию отечественного законодательства в сфере обращения ЛС с системой международных стандартов. Это, прежде всего, относится к международным стандартам известным как система «надлежащих практик» (GXP). Ряд из обозначенных в Законе правил надлежащей практики и их аналоги, в виде международных стандартов «Good Laboratory Practice» (GLP), «Good Clinical Practice» (GCP), «Good Manufacturing Practice» (GMP), хорошо известны в профессиональном сообществе и служат нормативно-правовой основой для разработки, изучения и производства отечественных ЛС, конкурентоспособных на мировом фармацевтическом рынке.

Существенно меньше известна в профессиональном сообществе информация по еще одному также обозначенному в Законе международному стандарту «Международное непатентованное наименование лекарственного средства» (Статья 4, пункт 16. «Международное непатентованное наименование лекарственного средства – наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения»).

Целью настоящей публикации является представление обобщенной информации о программе ВОЗ по МНН и роли МНН в сфере обращения ЛС.

ПРОГРАММА ВОЗ ПО МЕЖДУНАРОДНЫМ НЕПАТЕНТОВАННЫМ НАИМЕНОВАНИЯМ

1. История создания и развития программы ВОЗ по МНН

Признавая важнейшую роль разработки новых, качественных, эффективных и безопасных ЛС для реализации своих программных целей ВОЗ уже в самом начале ее деятельности были предприняты меры по созданию международного стандарта для наименований ЛС и организации на этой основе единого информационного пространства сферы обращения ЛС всех стран мира.

Начало программы ВОЗ по МНН датируется 1950 годом, когда на заседании Третьей Всемирной ассамблеи здравоохранения государств-членов ВОЗ была при-

нята резолюция WHA 3.11 «Непатентованные наименования ЛС» [3]. Этот документ определил необходимость международной координации работы национальных органов по экспертизе и выбору непатентованных наименований ЛС, разработки соответствующих международных нормативно-правовых документов и создания специальной программы (*Programme on International Nonproprietary Names – INN*) и профильного экспертного подразделения ВОЗ (*INN Expert Group*) по МНН.

Первый практический результат работы ВОЗ по программе МНН появился в 1953 году, когда был опубликован перечень № 1 Международных непатентованных наименований для фармацевтических субстанций (*International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance. List 1*. Geneva: WHO; 1953. Цитируется по www.who.int).

Общие принципы формирования и процедура экспертизы МНН были подробно изложены в 1997 году в специальном руководстве ВОЗ [4].

Процедура экспертизы МНН с момента начала работы программы ВОЗ в 1950 году неоднократно изменялась с целью ее совершенствования

Последний по времени пересмотр процедуры экспертизы МНН был проведен в 2005 году на основе Резолюции 115-й сессии Исполнительного комитета ВОЗ EB115.R4 от 19 января 2005 года [5].

Данный документ действует до настоящего времени с дополнениями, касающимися особенностей формирования МНН для новых классов инновационных лекарственных средств, созданных на основе современных достижений молекулярной и клеточной биологии: биотехнологические лекарственные препараты, включая моноклональные антитела и биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты, генотерапевтические лекарственные препараты, препараты для клеточной терапии.

Обобщенная информация об общих принципах формирования и процедуре экспертизы МНН для биологических и биотехнологических лекарственных средств подробно изложена в специальном обзоре ВОЗ, опубликованном в 2014 году [6].

Важным этапом в развитии программы ВОЗ по МНН явилось принятие документа ВОЗ по защите МНН [7] и подписание специального соглашения между ВОЗ и Всемирной организацией по интеллектуальной собственности (*World Intellectual Property Organization – WIPO*), призванного обеспечить правовую охрану МНН от неправомерного использования в качестве товарных знаков. Эти документы являются элементами разработанной международным сообществом «Глобальной стратегии и плана действий в сфере общественного здоровья, инноваций и интеллектуальной собственности» [8].

2. Общие принципы выбора МНН

Основные правила выбора МНН могут быть кратко сформулированы в следующем виде:

- МНН не должны быть слишком длинными и трудными в написании и произношении;
- МНН не должны быть сходными в написании и произношении с наименованиями других находящихся в обращении лекарств;
- МНН должны отражать взаимосвязь с существующей классификацией ЛС. С этой целью при формировании наименований используют специальный перечень общих основ (*common stems*);

- при выборе МНН следует избегать словесных элементов, способных вызвать ассоциативную связь ЛС с анатомическими, физиологическими терминами, определенным заболеванием или ожидаемым лечебным эффектом;
- для облегчения перевода МНН на другие языки следует избегать использования букв, транслитерация которых может вызвать затруднения.

Перечень общих основ, используемых при выборе МНН, регулярно обновляется по мере выявления новых молекулярных мишеней для реализации фармакологического эффекта ЛС. Действующий в настоящее время документ ВОЗ «Использование общих основ при выборе международных непатентованных наименований (МНН) для фармацевтических субстанций» обновлен в 2013 году [9].

Обычно МНН состоит из случайного вымышленного префикса и общей основы, указывающей на принадлежность нового ЛС к определенной группе фармакологически активных веществ.

Следует особо отметить, что программа ВОЗ по МНН применима только для ЛС, полученных методами химического синтеза и биотехнологии, имеющих определенную химически идентифицированную структуру молекулы и химическое научное наименование, составленное в соответствии с правилами номенклатуры Международного союза по теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry – IUPAC) и зарегистрированное в Химической реферативной службе (Chemical Abstracts Service, <http://www.cas.org/>) под уникальным номером (CAS registry number). Поэтому в качестве МНН не могут быть рекомендованы наименования ЛС растительного и природного происхождения, гомеопатические препараты.

3. Требования к формированию заявки на МНН

Предложения по присвоению международного непатентованного наименования новой фармацевтической субстанции должны подаваться во Всемирную организацию здравоохранения в виде заявки, соответствующей специально разработанной стандартной форме (рис. 1).

WORLD HEALTH ORGANIZATION ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE		Request for an international nonproprietary name (INN) Demande de dénomination commune internationale (DCI) Fee: US\$ 12000 (for details see overleaf)	
<input type="button" value="Reset"/> <input type="button" value="Verify"/>			
Applicant Demandeur <input checked="" type="checkbox"/> Applicant Name <input type="text"/> City <input type="text"/> First Name of responsible officer / Prénom du responsable <input type="text"/> Family name of responsible officer / Nom du responsable <input type="text"/> Address / adresse: Street <input type="text"/> Zip Code <input type="text"/> City - State <input type="text"/> Select country <input type="text"/> Organization name <input type="text"/> Department name <input type="text"/> Telephone No/No. de téléphone <input type="text"/> Fax No./No. de fax <input type="text"/> Email Address <input type="text"/>		Author <input type="checkbox"/> Autorité <input type="text"/> For completion by WHO A remplir par l'OMS Request No: <input type="text"/> Date: <input type="text"/> Copies forwarded: <input type="text"/> Date: <input type="text"/> Payment received: <input type="text"/> Date of cheque: <input type="text"/> Acknowledged: <input type="text"/>	
We hereby request the World Health Organization to establish a free and unrestricted INN for the pharmaceutical substance described below. <i>L'OMS est priée de bien vouloir établir une DCI à usage libre pour la substance pharmaceutique en question.</i>			
SUGGESTED NAMES (in order of preference): DENOMINATIONS PROPOSEES (par ordre de préférence)		<input type="checkbox"/> Biological	
1 <input type="text"/> First suggested name 2 <input type="text"/> Second suggested name 3 <input type="text"/> Third suggested name		4 <input type="text"/> Fourth suggested name 5 <input type="text"/> Fifth suggested name 6 <input type="text"/> Sixth suggested name	
CHEMICAL NAME OR DESCRIPTION (INCLUDING STEREOCHEMICAL INFORMATION): NOM OU DESCRIPTION CHIMIQUE (Y COMPRIS L'INFORMATION SUR LA STEREOCHIMIE) <input type="text"/>			
GRAPHIC FORMULA (INCLUDING AMINO ACID OR DNA SEQUENCES IN ELECTRONIC FORMAT): FORMULE GRAPHIQUE (Y COMPRIS LES SEQUENCES D'ACIDES AMINES OU D'ADN EN FORMAT ELECTRONIQUE): <input type="button" value="Add BMP Structure Image"/>			
MOLECULAR FORMULA: FORMULE BRUTE <input type="text"/> Molecular Formula			
CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE (CAS) REGISTRY NUMBER: NUMERO DU REGISTRE CAS <input type="text"/> CAS Registry Number			
TRADE NAME (known or contemplated): NOM COMMERCIAL (connu ou envisagé) <input type="text"/> Trade Name			
ANY OTHER NAME OR CODE: AUTRE NOM OU CODE <input type="text"/> Manufacturer Code			
PRINCIPAL THERAPEUTIC USES AND POSOLOGY; PHARMACOLOGICAL ACTION: UTILITE THERAPEUTIQUE ET POSOLOGIE; ACTION PHARMACOLOGIQUE <input type="text"/>			
Additional Files: <input type="button" value="Add"/> <input type="button" value="Add"/>			

Рис. 1. Форма заявки на МНН

В странах, где работают уполномоченные национальные организации по номенклатуре ЛС, заявки на присвоение МНН должны подаваться через эти организации¹.

Вся необходимая для выбора МНН информация структурирована по разделам стандартной формы заявки на присвоение МНН.

При заполнении соответствующих разделов формы заявки на присвоение МНН необходимо руководствоваться следующими комментариями:

Предложенные наименования в порядке предпочтения

Заявитель может привести 6 предложенных МНН для определенного химического вещества.

Новые заявленные наименования не должны конфликтовать с ранее предложенными и рекомендованными МНН, химическими наименованиями ЛС или торговыми наименованиями (товарными знаками) лекарственных препаратов. ВОЗ требует, чтобы заявитель убедился в отсутствии конфликтов. Некоторые заявители в плановом порядке проводят исчерпывающие исследования для выявления возможных конфликтов с предложенными МНН, а для фармакологических и химических веществ – с уже рекомендованными МНН.

Химическое наименование и описание (включая стереохимическую информацию)

Химическая информация должна быть максимальной по полноте и актуальности. Сведения по стереохимии, если они известны, также должны приводиться. Химические наименования должны соответствовать номенклатурным правилам Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), как они интерпретированы Химической реферативной службой (CAS). Химические наименования, предоставляемые заявителями, рассматриваются ВОЗ на предмет точности и соответствия их структуры принятым правилам химической номенклатуры на основе документа ВОЗ [10].

ВОЗ соблюдает все предосторожности, гарантирующие конфиденциальность материалов подаваемой заявки. Однако заявитель не должен пытаться получить МНН до завершения всех патентных процедур и до тех пор, пока полная химическая информация не будет передана в ВОЗ.

Структурная формула (включая аминокислотную и нуклеотидную последовательность в электронном формате)

Без структурной формулы определение возможности существования МНН может оказаться весьма затруднительным. К тому же структурная формула необходима для сопоставления нового ЛС с существующими веществами в той же химической группе. Указания относительно отображения структурных формул можно найти в документе ВОЗ [11].

¹ В странах, уровень научно-технического развития которых позволяет проводить поиск, изучение и внедрение в медицинскую практику и фармацевтическое производство инновационных ЛС, существуют национальные организации, уполномоченные на проведение экспертного отбора и введения в действие национальных непатентованных наименований (ННН) для новых ЛС с возможностью их последующего представления в ВОЗ для присвоения статуса МНН. Наиболее известны уполномоченные национальные организации Великобритании – British Approved Names (BAN), Франции – Denominations Communes Francaises (DCF), США – United States Adopted Names Council (USAN), Японии – Japanese Accepted Names (JAN).

Молекулярная формула

Должна приводиться короткая молекулярная формула, которая составляется в соответствии с принятой химической практикой. Молекулярные формулы должны иметь следующий вид, например, C₂₁H₂₈N₂.

Номер регистрации в Химической реферативной службе (CAS)

Если номер регистрации CAS (CAS Registry Number) был присвоен новому веществу до его представления в ВОЗ, этот номер следует включить в заявку. Если номер еще не присвоен, производитель должен получить его в Химической реферативной службе (CAS) для публикации в перечне МНН. Требуется письменное подтверждение CAS о присвоении номера регистрации.

Торговые наименования (известные или рассматриваемые)

Если ЛС известно под торговым наименованием (товарным знаком), его следует включить в заявку. Указать любые национальные или международные торговые наименования (и производителей) и название страны, где торговое наименование было зарегистрировано.

Любое другое название или код

Иногда задолго до выбора непатентованного наименования или торгового наименования новое вещество получает тривиальное наименование, под которым оно упоминается в научных публикациях. ВОЗ просит упоминать такие наименования, однако обращается с просьбой к производителям не составлять, не использовать и никоим образом не поощрять создание тривиальных наименований для новых ЛС. Тот факт, что тривиальное наименование стало признанным в научной литературе, вовсе не означает его утверждения в качестве МНН и может привести к путанице после официального присвоения МНН. Поэтому до публикации МНН рекомендуется использовать исключительно коды (лабораторные шифры), которые в качестве дополнительной информации следует указывать в форме заявки, подаваемой в ВОЗ.

Основное терапевтическое использование и нозология. Фармакологическое действие

Фармакологическое действие и терапевтическое использование должно быть представлено как можно подробнее в соответствии с руководством ВОЗ [12], поскольку эта информация определяет выбор общей основы для формирования МНН для данного вещества.

Дополнительные документы

1. В качестве обязательного документа прилагается официальное письмо CAS, подтверждающее наличие у заявленного вещества номера регистрации CAS.

2. В качестве обязательного документа прилагается квитанция об оплате взноса за проведение экспертизы и регистрации МНН.

Дата проведения клинических испытаний

Общие правила требуют, чтобы разработка ЛС достигла этапа клинических испытаний (фаза II) до момента подачи заявки в ВОЗ для выбора МНН. Необходимо привести дату начала клинических исследований; эта информация подтвердит факт их проведения. Если разработка ЛС находится на этапе клинических исследований, существует разумная надежда, что оно будет выпущено на фармацевтический рынок и, следовательно, выбранное МНН будет использоваться по назначению.

В случае прекращения разработки ЛС заявитель в возможно короткий срок должен информировать ВОЗ о приостановке рассмотрения заявки на получение МНН.

Дополнительные комментарии

Данный раздел позволяет заявителю привести дополнительные комментарии и/или информацию.

4. Порядок экспертизы и регистрации МНН Всемирной организацией здравоохранения

Выбор МНН представляет собой сложную и строго регламентированную официальную процедуру экспертизы, которая предполагает последовательное выполнение следующих этапов:

1. Представление заявки на предполагаемое МНН в Секретариат ВОЗ от уполномоченного органа страны-заявителя или организации-заявителя.

2. Экспертиза предполагаемого МНН в Экспертной группе ВОЗ по МНН (INN Expert Group) на соответствие требованиям.

3. Внесение прошедшего экспертизу наименования в список предложенных ВОЗ МНН (List of Proposed INN) и его публикация в специальном журнале «WHO Drug Information» (электронная версия журнала доступна на сайте ВОЗ (<http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/>) с целью получения комментариев и возражений заинтересованных лиц.

4. Получение и анализ комментариев и возражений заинтересованных лиц против рекомендации данного предложенного наименования в качестве МНН.

5. Повторная экспертиза предложенного наименования с учетом поступивших возражений и принятие решения о внесении наименования в список рекомендованных ВОЗ МНН (List of Recommended INN).

6. Публикация рекомендованного МНН в журнале «WHO Drug Information» и специальном международном справочнике ВОЗ «International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance. Cumulative List»².

Если представленные в заявке МНН вызывают возражения у экспертов ВОЗ или замечания заинтересованных лиц, то ВОЗ просит заявителя предложить другие варианты наименования и процедура повторяется до достижения консенсуса между всеми сторонами. Поэтому сроки рассмотрения отдельных предложенных МНН могут существенно отличаться и быть достаточно длительными.

К настоящему времени ВОЗ опубликовала свыше 8500 рекомендованных МНН («International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance. Cumulative List»). Ежегодно рекомендуется более 100 новых МНН. Так, в последнем по времени перечне № 73 за 2014 год опубликовано 116 рекомендованных ВОЗ МНН [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МНН – это рекомендованное ВОЗ уникальное наименование фармацевтической субстанции (активного фармацевтического ингредиента) ЛС. По определению, у фармацевтической субстанции может быть только одно МНН. МНН имеет всемирное признание и является общественным достоянием, которое ВОЗ без всяких ограничений предоставляет в пользование всем субъектам сферы обращения ЛС всех стран мира.

С точки зрения обращения ЛС и организации здравоохранения, эта уникальная характеристика придает

² Включение наименования в перечень рекомендованных МНН не подразумевает каких-либо рекомендаций ВОЗ по использованию фармацевтической субстанции (фармакологически активного вещества) в медицине или фармации.

МНН статус универсального международного информационного стандарта, использование которого позволяет медицинским и фармацевтическим работникам и потребителям ориентироваться в сотнях тысяч торговых наименований ЛС и безошибочно идентифицировать любой лекарственный препарат в любой стране мира. С точки зрения медицинской науки и инновационного развития здравоохранения присвоение МНН фармацевтической субстанции является высшим критерием признания международным экспертным сообществом инновационности ЛС, созданного конкретным разработчиком, что, в свою очередь, позволяет объективно судить о вкладе разных стран в глобальную систему охраны здоровья.

К сожалению, хорошо освоенный зарубежными разработчиками процесс трансформации химических наименований фармацевтических субстанций инновационных ЛС в МНН до последнего времени не вызывал интереса у большинства отечественных разработчиков. Так, за период с 2000 по 2014 год ВОЗ рекомендовала более 1000 новых МНН, из которых только шесть МНН для фармацевтических субстанций, разработанных в России [Recommended International Nonproprietary Names. List 59, List 63, List 64, List 65, List 67, List 73].

Вместо МНН отечественные разработчики продолжают использовать для обозначения разработанных ими фармацевтических субстанций инновационных ЛС либо химические наименования, либо реликты номенклатуры периода СССР, обозначенные термином «группировочные наименования». Поэтому, параллельно с принятым во всех странах мира международным информационным стандартом МНН Минздрав России вынужден был использовать в номенклатуре отечественных лекарственных средств понятие «группировочное наименование лекарственного препарата». Поскольку понятие «группировочное наименование лекарственного препарата» не имеет аналогов в номенклатуре ЛС и медико-фармацевтической терминологии в других странах мира, международное научное, медицинское и фармацевтическое сообщество и зарубежный фармацевтический бизнес крайне мало информированы о разработанных в России инновационных ЛС.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что поставленная в Стратегии «Фарма2020» задача «Повышения конкурентоспособности отечественной фармацевтической промышленности путем гармонизации российских стандартов по разработке и производству лекарственных средств с международными требованиями» в полной мере относится к выполнению международных требований по использованию МНН отечественными разработчиками инновационных ЛС.

В рамках решения этой стратегической задачи представляется актуальным вопрос функционирования национальной системы экспертного отбора и введения в действие непатентованных наименований для оригинальных отечественных ЛС.

Подготовка проекта непатентованного наименования для фармацевтической субстанции каждого инновационного отечественного ЛС и план его дальнейшего продвижения в качестве потенциального МНН должны занимать важное место в как в цикле разработки так и системе научной экспертизы при государственной регистрации ЛС. Рациональный выбор такого наимено-

вания должен основываться на научно обоснованных рекомендациях, сформулированных в результате подробного и всестороннего коллегиального обсуждения экспертов-специалистов, способных оценить всю совокупность научных, медицинских, правовых, экономических и иных аспектов этого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года (Стратегия «Фарма2020»).
2. Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года.
3. Резолюция WHA 3.11 «Непатентованные наименования ЛС».
4. Guidelines on use of International Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances. WHO/PHARM S/Nom 1570. Geneva; WHO: 1997.
5. International Nonproprietary Names: revised procedure. Procedure for the selection of recommended international nonproprietary names for pharmaceutical substances. EB115.R4. Geneva; WHO: 2005. Available from: <http://policy.who.int>.
6. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review). Document WHO/EMP/RHT/TSN/2014.1.
7. Forty-sixth World Health Assembly Resolution on Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances. Document WHA46.19. Geneva; WHO: 1993. Available from: <http://policy.who.int>.
8. Global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property. Available from: http://www.who.int/phi/publications/Global_Strategy_Plan_Action.pdf?ua=1.
9. The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. Document WHO/EMP/RHT/TSN/2013.1. Geneva; WHO: 2013.
10. International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. Names for radicals and groups: comprehensive list. Document WHO/EDM/QSM/2004.6. Geneva; WHO: 2004.
11. Graphic presentation of chemical formulae in the publication International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. Document WHO/PHARM/95.579. Geneva; WHO: 1995.
12. Pharmacological action and therapeutic use of drugs: a list of terms. Document PHARM/96.320. Geneva; WHO: 1996.
13. WHO Drug Information. Vol. 29, № 1, 2015. Recommended INN: List 73.
14. Коржавых ЭА, Яворский АН, ред. Торговые наименования лекарственных препаратов. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 2013.
15. Рациональный выбор названий лекарственных средств. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 2012.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Дудченко Валерия Валентиновна. Ведущий эксперт Управления экспертизы лекарственных средств № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.
Яворский Александр Николаевич. Ученый секретарь, д-р мед. наук.
Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.
Бунятян Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук, профессор.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Яворский Александр Николаевич; Alexuavorsky@expmed.ru

Статья поступила 15.05.2015 г.

В этом плане целесообразно использовать многолетний опыт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по разработке теоретических основ [14] и практической реализации [15] концепции рационального выбора наименований как элемента системы оценки эффективности и безопасности лекарственных средств.

REFERENCES

1. The development strategy of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period until 2020 (Strategy «Farma2020») (in Russian).
2. The strategy of the drug provision of the population of the Russian Federation until 2025 (in Russian).
3. Resolution WHA 3.11 «Nonproprietary Names of Medicines» (in Russian).
4. Guidelines on use of International Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances. WHO/PHARM S/Nom 1570. Geneva; WHO: 1997.
5. International Nonproprietary Names: revised procedure. Procedure for the selection of recommended international nonproprietary names for pharmaceutical substances. EB115.R4. Geneva; WHO: 2005. Available from: <http://policy.who.int>.
6. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review). Document WHO/EMP/RHT/TSN/2014.1.
7. Forty-sixth World Health Assembly Resolution on Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances. Document WHA46.19. Geneva; WHO: 1993. Available from: <http://policy.who.int>.
8. Global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property. Available from: http://www.who.int/phi/publications/Global_Strategy_Plan_Action.pdf?ua=1.
9. The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. Document WHO/EMP/RHT/TSN/2013.1. Geneva; WHO: 2013.
10. International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. Names for radicals and groups: comprehensive list. Document WHO/EDM/QSM/2004.6. Geneva; WHO: 2004.
11. Graphic presentation of chemical formulae in the publication International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. Document WHO/PHARM/95.579. Geneva; WHO: 1995.
12. Pharmacological action and therapeutic use of drugs: a list of terms. Document PHARM/96.320. Geneva; WHO: 1996.
13. WHO Drug Information. Vol. 29, № 1, 2015. Recommended INN: List 73.
14. Korzhavyyh EA, Yavorskiy AN. Trade names of medicines. Moscow: FGBU «NCESMP» Minzdrava Rossii; 2013 (in Russian).
15. Rational choice of the names of medicines. Guidelines. Moscow: FGBU «NCESMP» Minzdrava Rossii; 2012 (in Russian).

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
Dudchenko VV. Leading expert of expertise office of medicines № 1 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.
Yavorskiy AN. Scientific Secretary. Doctor of Medical Sciences.
Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.
Bunyatyay ND. Deputy Director General for Scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Принята к печати 25.05.2015 г.

Национальные особенности доклинических исследований и использования лабораторных животных в России: проблемы и перспективы

А.Н. Мурашев^{1,4}, В.С. Попов², М.С. Красильщикова³,
Т.Ю. Жармухамедова^{1,4}, Д.И. Ржевский¹, О.Н. Хохлова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (Филиал), 142290, Пушкино Московской обл., Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», 119991, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, 117997, Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Пушкинский государственный естественно-научный институт, 142290, Пушкино Московской обл., Россия

Резюме: Проведен анализ международного опыта организации проведения доклинических исследований и применения принципом надлежащей лабораторной практики. Обсуждены вопросы, связанные с использованием лабораторных животных в научных целях в РФ и за рубежом. Определены перспективы совершенствования законодательной базы РФ в области организации проведения доклинических исследований с применением принципом надлежащей лабораторной практики, а также использования лабораторных животных в научных целях.

Ключевые слова: доклинические исследования; надлежащая лабораторная практика; лабораторные животные.

Библиографическое описание: Мурашев АН, Попов ВС, Красильщикова МС, Жармухамедова ТЮ, Ржевский ДИ, Хохлова ОН. Национальные особенности доклинических исследований и использования лабораторных животных в РФ: проблемы и перспективы. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 35–39.

NATIONAL CHARACTERISTICS OF PRECLINICAL STUDIES AND USE OF LABORATORY ANIMALS IN RUSSIA: PROBLEMS AND PROSPECTS A.N. Murashev^{1,4}, V.S. Popov², M.S. Krasilshchikova³, T.Yu. Zharmukhamedova^{1,4}, D.I. Rzhavskiy¹, O.N. Khokhlova¹

¹ Shemyakin&Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry (Branch) RAS, 142290, Pushchino, Russia

² Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia

³ Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, 117997, Moscow, Russia

⁴ Pushchino State Natural-Science Institute, 142290, Pushchino, Russia

Abstract: The analysis of the international experience in conducting preclinical studies and application of the principle of good laboratory practice was made. The issues associated with the use of laboratory animals for scientific purposes in Russia and abroad were discussed. The prospects of improvement of legislative base of the Russian Federation in the field of preclinical studies with the application of the principle of good laboratory practice and use of laboratory animals for scientific purposes were identified.

Key words: Preclinical studies; good laboratory practice; laboratory animals.

Bibliographic description: Murashev AN, Popov VS, Krasilshchikova MS, Zharmukhamedova TYu, Rzhavskiy DI, Khokhlova ON. National characteristics of preclinical studies and use of laboratory animals in Russia: problems and prospects. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 35–39.

Где можно получить информацию об организациях, которые выполняют доклинические исследования в РФ? Согласно Информационному письму Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) № 04И-753/09 от 11.11.2009 [1] и Приложению № 1 к нему в РФ на 2 ноября 2009 года было 55 организаций и учреждений, осуществляющих проведение доклинических исследований лекарственных средств. В настоящее время на сайте Росздравнадзора размещаются не информационные письма, а отчеты о результатах плановых выездных проверок учреждений, выполняющих доклинические ис-

следования лекарственных средств для медицинского применения. Предметом таких проверок является оценка соблюдения требований, установленных: Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [2]; приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 №708н «Об утверждении правил лабораторной практики» [3]; ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» [4]. Аналогичным образом поступает Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration agency, FDA), представляя на сво-

ем сайте информацию о результатах проверок организаций, выполняющих доклинические исследования. Таким образом, можно констатировать, что информированность в РФ об организациях, которые выполняют доклинические исследования, соответствует международному уровню.

Доклинические исследования в странах, входящих в Организацию экономического сотрудничества и развития (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD), выполняются в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP) в обязательном порядке. В РФ Минздрав осуществляет регистрацию лекарственных средств для медицинского применения, доклинические исследования которых были выполнены как в соответствии с принципами GLP, так и не в соответствии с ними. Аналогичным образом обстоит дело с выдачей разрешений на проведение клинических исследований. Очевидно, что такое положение в РФ связано с тем, что Национальная система GLP начала функционировать только в 2014 году, когда в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 17.12.2013 № 1172 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики...» [5] Федеральная служба по аккредитации (Росаккредитация), как орган по мониторингу испытательных лабораторий на предмет их соответствия принципам GLP, стала осуществлять инспекции и вести соответствующий реестр.

В Росаккредитации получение признания соответствия принципам GLP осуществляется испытательными лабораториями в добровольном порядке. Что же является обязательным при проведении доклинических исследований? Очевидно, что обязательным является соблюдение Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: в части 2 статьи 11 «Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения» записано: «Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится в соответствии с правилами лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти». Во исполнении этого закона Минздравсоцразвития издало приказ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». В этом приказе имеется ряд положений, которые вызывают вопросы. Например, термином «протокол» обозначены документы, которые несут разные функциональные значения. В пункте 6 приказа записано: «Доклинические исследования проводятся по утвержденному плану с ведением протокола. В протоколе фиксируются действия, связанные с выполнением процедур, осуществляемые в соответствии с утвержденным планом». В данном случае под термином «протокол» подразумеваются первичные данные. В пункте 13 этого же приказа звучит: «Ответственный исполнитель организует и контролирует:

- а) проведение исследования в соответствии с утвержденным планом;
- б) выбор соисполнителей в соответствии с протоколом доклинического исследования;
- в) оформление протокола доклинического исследования, изменений к нему».

В этом контексте термином «протокол» обозначен план исследования. Таким образом, можно констати-

ровать, что термин «протокол» в приказе употреблен не корректно.

Следует также отметить, что в пункте 12 приказа записано, что «руководитель организации согласовывает план доклинического исследования, организует работу по его выполнению, назначает ответственного исполнителя». Согласно международным требованиям и соответственно ГОСТ Р 53434-2009 руководитель организации не согласовывает план доклинического исследования, а утверждает его. Руководитель организации назначает на каждое исследование руководителя, который организует работу по его выполнению, осуществляет общее руководство проведением исследования, а также отвечает за подготовку отчета. Ответственный исполнитель по международным правилам назначается только в случае проведения исследования на нескольких площадках, и действует он от имени руководителя исследования. Резюмируя информацию о приказе, можно заключить, что некоторые его пункты не соответствуют международным требованиям и положениям Национальной системы GLP РФ, утвержденной Распоряжением Правительства РФ от 28.12.2012 года № 2603-р «Об утверждении Национальной программы реализации принципов надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований...» [6]. Выход из данного положения очевиден, приказ Минздравсоцразвития от 23.08.2010 № 708н требует коррекции или замены.

Необходимость изменения данного приказа вызвана также принятием Федерального закона от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» [7]. Согласно новой редакции Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» часть 2 статьи 11 читается следующим образом: «Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти». Очевидно, что в основу нового приказа Минздрава должны быть положены положения, представленные в Распоряжении Правительства РФ от 8 ноября 2013 № 2067-р «Утвержден перечень документов в области стандартизации, соблюдение требований которых соответствует принципам надлежащей лабораторной практики ОЭСР» [8] и в соответствующих ГОСТ: ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; ГОСТ 31881-2012 «Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP» [9]; ГОСТ 31882-2012 «Организация и контроль архивов» [10]; ГОСТ 31883-2012 «Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP» [11]; ГОСТ 31884-2012 «Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP» [12]; ГОСТ 31887-2012 «Применение Принципов GLP к компьютеризированным системам» [13]; ГОСТ 31888-2012 «Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP» [14].

Все вышеперечисленные ГОСТы являются аутентичными переводами на русский язык соответствующих руководящих документов ОЭСР, что обеспечивает данным нормативным документам международное соответствие. Из списка ГОСТов, соблюдение требований ко-

торых позволяет соответствовать принципам надлежащей лабораторной практики, только ГОСТ Р 53434-2009 является национальным, остальные же получили межгосударственный статус. Однако с 1 августа 2015 года вводится ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» [15], который является межгосударственным стандартом, имеющим международное соответствие.

В части 5 статьи 11 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» записано: «Проведение проверок соблюдения правил лабораторной практики и правовых норм использования животных при проведении доклинических исследований лекарственных средств для медицинского применения осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти». Проверки соблюдения правил лабораторной практики проводятся Росздравнадзором путем выездных инспекций, кроме этого, испытательные лаборатории могут в добровольном порядке получить признание соответствия принципам GLP в Росаккредитации. Вопрос о правовых нормах использования лабораторных животных в доклинических исследованиях в РФ остается открытым. В РФ отсутствует закон об использовании лабораторных животных в научных целях, тогда как во всех странах ОЭСР он имеется. Актуальность и важность такого закона для РФ очевидна.

В 1999 году СФ ФС РФ был одобрен Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» (Постановление СФ ФС РФ от 22.12.1999), однако, он был отклонен президентом (письмо Президента РФ от 03.01.2000 №Пр-6) со ссылкой на то, что защита животных от жестокого обращения регулируется Статьей 245 УК РФ «Жестокое обращение с животными» [16]. Эта статья гласит:

«1. Жестокое обращение с животными, повлекшее их гибель или увечье, если это деяние совершено из хулиганских побуждений, или из корыстных побуждений, или с применением садистских методов, или в присутствии малолетних, — наказывается штрафом в размере до восьмидесяти тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период до шести месяцев, либо исправительными работами на срок до одного года, либо арестом на срок до шести месяцев.

2. То же деяние, совершенное группой лиц, группой лиц по предварительному сговору или организованной группой, — наказывается штрафом в размере от ста тысяч до трехсот тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период от одного года до двух лет либо лишением свободы на срок до двух лет».

Как видно из приведенного выше текста Статьи 245 УК РФ, защита животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях в РФ не предусмотрена. Таким образом, РФ нужен не столько закон о защите животных от жестокого обращения, сколько закон о защите животных, используемых в научных целях. И этот новый закон должен быть гармонизирован с современными международными требованиями в этом отношении. В качестве основополагающего документа для разработки такого закона может быть предложена Европейская Конвенция об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и в других научных целях [17]. Конвенция устанавливает правила содержания и ухода за лабораторными животными, соблюдение

которых обеспечит благополучие животных, необходимое для выполнения надежных верифицируемых исследований.

Принципы GLP устанавливают требования не только к стандартизации оборудования, процедур, документации, подготовки персонала, но и к тест-системам (лабораторным животным) и условиям их содержания. Данные, накопленные в результате многолетнего использования лабораторных животных в качестве экспериментального объекта биомедицинских исследований, однозначно свидетельствуют о том, что существует множество факторов, способных исказить результаты таких исследований. Среди этих факторов основное место занимают параметры микроклимата (температура, влажность, освещение и т.д.), зараженность животных патогенной или оппортунистической инфекцией, а также вещества, поступающие в организм с кормом, водой или из подстилки. Не в последнюю очередь результаты эксперимента могут быть искажены факторами, оказывающими стрессорные воздействия, например, отсутствие адекватного обезболивания, или неверно подобранного социального окружения. Именно поэтому в законодательство всех стран, входящих в состав Евросоюза (ЕС), а также США и других развитых и стремительно развивающихся государств, внедрены нормативные акты, регламентирующие порядок содержания и использования животных в научных целях. Для стран, входящих в ЕС, таким документом является Директива Совета Европы 2010/63/EU [18], которая с 1 января 2013 года стала обязательным документом, регламентирующим все эксперименты с использованием животных на территории ЕС. Контроль за соблюдением требований нормативных актов возлагается как на государственные органы, так и институтские биоэтические комиссии (Institution Animal Care and Use Commission, IACUC).

В последние годы в российских научных учреждениях также создаются биоэтические комиссии, однако, деятельность этих комиссий осуществляется в условиях отсутствия единого регламента и общих представлений о базовых принципах экспертизы проектов, что вызвано отсутствием в РФ необходимой нормативной базы. В странах ОЭСР выработкой норм и стандартов в области экспериментальной работы с животными традиционно занимаются некоммерческие объединения ученых и других специалистов, непосредственно работающих с животными. Европейские ассоциации специалистов объединены в Федерацию европейских ассоциаций специалистов в области науки о лабораторных животных (Federation of European Laboratory Animal Science Associations, FELASA, <http://fealsa.eu>). В настоящее время документы, публикуемые FELASA, хотя и носят рекомендательный характер, в европейских странах признаются общим стандартом в области работы с лабораторными животными. FELASA разрабатывает также требования к образовательным программам разного уровня для специалистов работающих с лабораторными животными, программам мониторинга здоровья животных, процедурам этической оценки проектов.

В 2011 году группой российских специалистов было создано Некоммерческое Партнерство «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными» (Rus-LASA, <http://ruslasa.ru>). Это российская ассоциация, уставными целями которой является распространение современных стандартов в работе с лабораторными

ми животными и их внедрение в практику российских вивариев. Rus-LASA проводит обучающие и дискуссионные семинары, организует ежегодные конференции специалистов по работе с лабораторными животными, принимает активное участие в разработке нормативных документов. Были разработаны следующие ГОСТы: ГОСТ 33215-2014 «Правила оборудования помещений и организации процедур при работе с лабораторными животными» [19]; ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [20]; ГОСТ 33217-2014 «Правила работы с лабораторными хищными млекопитающими» [21]; ГОСТ 33218-2014 «Правила

работы с нечеловекообразными приматами» [22]; ГОСТ 33219-2014 «Правила работы с рыбами, амфибиями и рептилиями» [23].

В 2014 году Rus-LASA была принята полноправным членом FELASA, что указывает на международное признание России, а также дает возможность российским специалистам, работающим с лабораторными животными, не только принимать активное участие в разработке международных образовательных программ, программ мониторинга здоровья животных, процедур этической оценки проектов, но и осуществлять международную аккредитацию своих собственных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 11.11.2009 № 041-753/09
2. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики».
4. ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».
5. Постановление Правительства РФ от 17.12.2013 № 1172 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики».
6. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 года № 2603-р «Об утверждении Национальной программы реализации принципов надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований».
7. Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».
8. Распоряжение Правительства РФ от 8 ноября 2013 № 2067-р «Утвержден перечень документов в области стандартизации, соблюдение требований которых соответствует принципам надлежащей лабораторной практики ОЭСР».
9. ГОСТ 31881-2012 «Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP».
10. ГОСТ 31882-2012 «Организация и контроль архивов».
11. ГОСТ 31883-2012 «Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP».
12. ГОСТ 31884-2012 «Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP».
13. ГОСТ 31887-2012 «Применение Принципов GLP к компьютеризированным системам».
14. ГОСТ 31888-2012 «Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP».
15. ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».
16. УК РФ. Статья 245 «Жестокое обращение с животными».
17. Европейская Конвенция об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и в других научных целях (ETS № 123).
18. Директива Совета Европы 2010/63/EU.
19. ГОСТ 33215-2014 «Правила оборудования помещений и организации процедур при работе с лабораторными животными».
20. ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами».
21. ГОСТ 33217-2014 «Правила работы с лабораторными хищными млекопитающими».
22. ГОСТ 33218-2014 «Правила работы с нечеловекообразными приматами».
23. ГОСТ 33219-2014 «Правила работы с рыбами, амфибиями и рептилиями».

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (Филиал), 142290, Московская обл., Пущино, проспект Науки, 6.

Мурашев Аркадий Николаевич. Руководитель лаборатории биологических испытаний, д-р биол. наук.

Жармухамедова Татьяна Юрьевна. Старший научный сотрудник лаборатории биологических испытаний, канд. биол. наук.

Ржевский Дмитрий Иванович. Старший научный сотрудник лаборатории биологических испытаний, канд. биол. наук.

Хохлова Оксана Николаевна. Старший научный сотрудник лаборатории биологических испытаний, канд. биол. наук.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени

REFERENCES

1. Information letter of the Federal service for supervision in the sphere of health and social development dated 11.11.2009 № 041-753/09.
2. The Federal law dated 12.04.2010 № 61-FZ «On circulation of medicines».
3. The order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation dated 23.08.2010 № 708n «On approval of rules of laboratory practice».
4. GOST R 53434-2009 «Principles of good laboratory practice».
5. The RF Government decree dated 17.12.2013 № 1172 «On the recognition and on conformity assessment testing laboratories (centers) of the principles of good laboratory practice».
6. The order of the Government of the Russian Federation dated 28.12.2012, № 2603-R «On approval of the National program implementing the principles of good laboratory practice of the Organization for economic cooperation and development (OECD) in the activities of the Russian testing facilities (laboratories) in the field of non-clinical laboratory studies».
7. Federal law dated 22.12.2014 № 429-FZ «On amending the Federal law "On circulation of medicines».
8. The decree of the RF Government dated 8 November 2013 №2067-R «Approved the list of documents in the field of standardization, compliance with which is consistent with the principles of good laboratory practice OECD».
9. GOST 31881-2012 «The Role and responsibilities of the Director of studies in accordance with GLP Principles».
10. GOST 31882-2012 «The Organization and control of the archives».
11. GOST 31883-2012 «Quality Assurance in accordance with the Principles of GLP».
12. GOST 31884-2012 «Suppliers meet the test center to the Principles of GLP».
13. GOST 31887-2012 «The Application of GLP Principles to computerized systems».
14. GOST 31888-2012 «The Role and obligations of the sponsor in accordance with the Principles of GLP».
15. GOST 33044-2014 «Principles of good laboratory practice».
16. OF THE CRIMINAL CODE. Article 245 «Cruelty to animals».
17. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS № 123).
18. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. Official Journal L 276, 20.10.2010: 33–79 (revising Directive 86/609/EEC).
19. GOST 33215-2014 «Rules equipment premises and organization procedures when working with laboratory animals».
20. GOST 33216-2014 «Rules of work with laboratory rodents and rabbits».
21. GOST 33217-2014 «Rules of work with laboratory predatory mammals».
22. GOST 33218-2014 «Rules for working with nonhuman primates».
23. GOST 33219-2014 «Rules of work with fish, amphibians, and reptiles».

AUTHORS:

Branch of Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, 6 Prospect Nauki, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russian Federation.

Murashev AN. Head of Biological Testing Laboratory. Doctor of Biological Sciences.

Zharmukhamedova TYu. Senior researcher of Biological Testing Laboratory. Candidate of Biological Sciences.

Rzhevskiy DI. Senior researcher of Biological Testing Laboratory. Candidate of Biological Sciences.

Khokhlova ON. Senior researcher of Biological Testing Laboratory. Candidate of Biological Sciences.

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, 1-12 Leninskie Gory,

Moscow, 119991, Russian Federation.

Popov VS. Head of the laboratory of experimental animals. Candidate of Biological Sciences.

М.В.Ломоносова», биологический факультет, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, 1, стр. 12.

Попов Владимир Сергеевич. Заведующий лабораторией экспериментальных животных, канд. биол. наук.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, 117997, ГСП, Москва, В-347, ул. Миклухо-Маклая, 16/10.

Красильщикова Марина Сергеевна. Руководитель группы экспериментальной биологии с виварием, канд. биол. наук.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Пущинский государственный естественно-научный институт, 142290, Московская обл., Пущино, проспект Науки, 3.

Мурашев Аркадий Николаевич. Профессор, д-р биол. наук.

Жармухамедова Татьяна Юрьевна. Старший научный сотрудник, канд. биол. наук.

Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, 16/10 Miklukho-Maklaya Street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation.

Krasilshchikova MS. Head of the Experimental Biology group with vivarium. Candidate of Biological Sciences.

Pushchino State Natural-Science Institute, 3 Prospect Nauki, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russian Federation.

Murashev AN. Professor. Doctor of Biological Sciences.

Zharmukhamedova TYu. Senior researcher. Candidate of Biological Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Мурашев Аркадий Николаевич, murashev@bibch.ru

Статья поступила 30.04.2015 г.

Принята к печати 19.05.2015 г.

NO в сигнальном каскаде фармакологического preconditionирования при ишемии-реперфузии миокарда

Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, Т.А. Денисюк, И.М. Колесник, С.А. Алехин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования Национальный исследовательский университет «Белгородский государственный университет», 308015, Белгород, Россия

Резюме: Результаты последних исследований подтверждают роль NO в кардиопротекторном эффекте ишемического preconditionирования (ИП). Влияние оксида азота при ишемической реперфузии, направленное на митохондрию, считается конечной целью кардиопротекции. При preconditionировании путь начинается в мембране сарколеммы, а затем направляется в цитоплазму посредством множества каскадов ферментов, включая синтазу оксида азота (NOS), растворимую гуанилатциклазу (sGC) и протеинкиназу G (PKG). Таким образом, сигнал передается в митохондрии, где и происходит кардиопротекция. Доказано, что митохондрия осуществляет защиту сердца от ишемически-реперфузионных повреждений с помощью открытия митохондриальных АТФ-зависимых K^+ -каналов и с помощью преобразования пропускной способности митохондрии. Изучение данных фармакологических подходов может быть использовано при разработке стратегии кардиопротекции в клинике при ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда.

Ключевые слова: оксид азота; ишемическое preconditionирование; фармакологическое preconditionирование; ишемически-реперфузионные повреждения; сердце.

Библиографическое описание: Даниленко ЛМ, Покровский МВ, Денисюк ТА, Колесник ИМ, Алехин СА. NO в сигнальном каскаде фармакологического preconditionирования при ишемии-реперфузии миокарда. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 40–44.

THE ROLE OF NO IN SIGNALING PATHWAY IN CARDIAC ISCHEMIC PRECONDITIONING AGAINST MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY

L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy, T.A. Denysyuk, I.M. Kolesnik, S.A. Alekhin
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
«Belgorod State National Research University», 308015, Belgorod, Russia

Abstract: Many recent studies have confirmed the effect of NO and that its relative signaling pathway is important for preconditioning of the cardioprotective effect. Mitochondria as a target for the cardioprotective effects of nitric oxide in ischemia-reperfusion injury is considered to be the ultimate goal of cardioprotection. During preconditioning, signaling is initiated from the sarcolemmal membrane and then spread into the cytoplasm via many series of enzymes, including nitric oxide synthase (NOS), soluble guanylyl cyclase (sGC), and protein kinase G (PKG). As a result, the signal is transmitted into the mitochondria, where the cardioprotective effect occurs. It is now well established that mitochondria act to protect the heart against ischemia-reperfusion injury via the opening of the mitochondrial ATP-sensitive K^+ channel and the inhibition of mitochondrial permeability transition. This knowledge may be useful in developing novel strategies for clinical cardioprotection from ischemia-reperfusion injury.

Key words: nitric oxide; ischemic preconditioning; ischemia-reperfusion injury; heart.

Bibliographic description: Danilenko LM, Pokrovskiy MV, Denysyuk TA, Kolesnik IM, Alekhin SA. The role of NO in signaling pathway in cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 40–44.

Острый инфаркт миокарда является одной из самых частых причин смерти во всем мире [1]. Прогрессирующие и необратимые повреждения сердца вследствие миокардиальной ишемии могут быть остановлены только незамедлительной реперфузией (возобновлением кровотока). Однако, помимо положительных эффектов реперфузии миокарда в отношении сохранения жизнеспособности миокарда, собственно реперфузия может оказывать и неблагоприятное воздействие, обозначаемое термином «реперфузионное повреждение» [2].

Необратимые реперфузионные повреждения определяют как повреждения, причиненные реперфузией после ишемического приступа, которые приводят к смерти и гибели клеток.

В связи с этим предупреждение и защита сердца от ишемии и реперфузионных повреждений являются одной из основных задач в кардиологии.

В числе таких воздействий, существенно повышающих толерантность миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению, находится феномен

ишемического preconditionирования миокарда. Состояние preconditionирования возникает после создания нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии, предшествующих длительной ишемии (D. M. Yellon, J. M. Downey, 2003).

Значение источников NO при ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда. Сведения о кардиозащитном эффекте оксида азота впервые были продемонстрированы в 1995 г. Williams et al. сообщили, что эндогенный оксид азота играет существенную роль в сокращении зоны повреждения инфарктом после 30-минутного периода ишемии и 120-минутного периода реперфузии в сердце кролика *in vivo* [3].

Оксид азота считается про-апоптическим фактором, когда он реагирует с супероксид-анионом до получения пероксинитрита [4]. Это может происходить вследствие миокардиальных повреждений при ишемически-реперфузионных состояниях, обнаруженных Woolfson et al. [17], которые также выяснили, что ингибиторы NO-синтазы (NOS) могут сокращать зону поражения ин-

фарктом в не прекондиционированных сердцах после ишемически-реперфузионных повреждений [5].

Кардиозащитный эффект оксида азота при ишемически-реперфузионных повреждениях был подтвержден Zhao et al. [6], когда ими было предположено, что монофосфорил-липид А (MLA) имеет эффект, схожий с эффектом ишемического прекондиционирования вследствие роста активности индуцибельной формы оксида азота (iNOS) после коронарной окклюзии и реперфузии в сердце кролика [6], роль iNOS в кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях была подтверждена и при использовании аминоксиданина (AMG), специфического ингибитора iNOS. В группах, подверженных воздействию аминоксиданина или аминоксиданином совместно с монофосфорил-липидом А, площадь поражения инфарктом значительно возросла по сравнению с группами, подверженными воздействию только монофосфорил-липидом А и совсем не отличалась от показателей групп контроля [6]. Данные результаты предполагают, что при ингибировании iNOS кардиозащитный эффект монофосфорил-липидом А исчезает. В прекондиционированной модели сердца крысы, подверженного кардиостимуляции, N^G-нитро-L-аргинин (L-NNA), неспецифический ингибитор NOS, был увеличен выброс лактатдегидрогеназы, маркера гибели некротических клеток, из зоны ишемического поражения [7]. Было обнаружено, что L-NAME имеет способность блокировать кардиозащитный эффект агонистов аденозиновых рецепторов 5'-нетилкарбоксамидо-аденозина (NECA) или брадикинина в ишемически-реперфузированной модели сердца кролика. Prendes et al. продемонстрировали в 2007 году, что ишемическое прекондиционирование усиливает сократительную способность сердечной мышцы после глобальной ишемии и реперфузии в изолированном сердце крысы [8]; однако, эффект ишемического прекондиционирования исчезал при воздействии L-NAME [8]. Все эти исследования показали кардиозащитный эффект оксида азота при ишемически-реперфузионных повреждениях. Роль экзогенного оксида азота в кардиопротекции при ишемии была продемонстрирована Nakano et al. [9], которые выяснили, что S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), донор оксида азота, который является источником экзогенного оксида азота, продемонстрировал способность имитировать эффект прекондиционирования, уменьшая зону повреждения инфарктом после длительного периода ишемической реперфузии без ишемического прекондиционирования, по сравнению с подобным воздействием без S-нитрозо-N-ацетилпеницилламина (SNAP). Исследование также показало, что протеинкиназа С (PKC) и свободные радикалы активных форм кислорода (ROS) играют значимую роль в кардиопротекции имитационного эффекта прекондиционирования экзогенного оксида азота.

Роль iNOS была озвучена в 2000 году [10], авторы обнаружили, что усиление выработки iNOS могло быть простимулировано 2-хлоро-N⁶-циклопентиладенозином (CCPA), аденозиновым агонистом A₁-рецепторов, в то время как этот эффект исчезал при воздействии 8-циклопентил-1,3-дипропилксантином (DPCPX), аденозиновым антагонистом A₁-рецепторов [10]. Было также выяснено, что 2-хлоро-N⁶-циклопентиладенозин способен уменьшать площадь поражения инфарктом после ишемической реперфузии, в то время как воздей-

ствии 8-циклопентил-1,3-дипропилксантин или S-methylisothiourea (SMT), специфический ингибитор iNOS отменяет этот эффект [10]. Результаты исследований Wang et al. в 2002 году подтвердили доминирующий эффект iNOS в прекондиционировании.

Также была исследована значимость eNOS для кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях. Bell et al. сообщили, что площадь поражения инфарктом у мышей под действием эндотелиальной синтазы NO (eNOS) не отличалась от показателей диких мышей после ишемического прекондиционирования [12]. Это открытие соответствует исследованиям 2008 года Guo и коллег, которые сообщили, что и мыши под действием eNOS, и дикие мыши имели одинаковые показатели площади поражения инфарктом после ишемически-реперфузионных повреждений в непрекондиционированном состоянии [13]. В случае с мышью под действием eNOS эти выводы предполагают, что роль eNOS в прекондиционировании менее существенна, чем роль iNOS.

Известны кардиозащитные механизмы оксида азота вне cGMP/PKG-зависимого пути. Так как оксид азота способен изменять структуру протеина с помощью механизма, который называется S-нитросилация, некоторые недавние исследования показали кардиозащитный эффект оксида азота через этот механизм [14]. S-нитросилация происходит, когда оксид азота действует через пост-трансляционные изменения цистеин-тиолом протеинов, которые объединяются с ним для образования нитрозотиола (SNO), что приводит к изменениям протеиновых функций. Исследования Sun et al. в 2007 году показали, что под воздействием S-нитрозоглютамина (GSNO) (эндогенный источник оксида азота для S-нитросилации) площадь поражения инфарктом была меньше, чем в группе, не подвергавшейся воздействию после 20-минутной тотальной ишемии и 20 минут реперфузии в изолированных сердцах мышей [14]. Lin et al. в 2009 году на самках мышей после вариэктомии продемонстрировали, что 17β-эстрадиол (E2) и эстрогенный рецептор β-избирательного агониста 2,2-бис (4-гидроксифенил)-проприонитрит (DPN) уменьшили площадь поражения инфарктом в сердце после 20 минут ишемии и 30 минут реперфузии. Следовательно, S-нитросилация может стать одной из основных целей кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях.

Оксид азота и интрамитохондриальная сигнализация ишемического прекондиционирования. В последнее время появляется все больше доказательств, демонстрирующих важность взаимосвязи оксида азота, свободных радикалов, активных форм кислорода и ишемического прекондиционирования. В 2003 году было обнаружено, что H₂O₂ и NO играют существенную роль прекондиционной кардиопротекции. Известно, что при блокаде митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (mitoK_{ATP}), ингибитором 5-гидроксидеканоатом (5-HD) в прекондиционированной модели кардиозащитный эффект ишемического прекондиционирования исчезает, что предполагает важность митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала для кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях. Последние исследования механизма ишемического прекондиционирования предполагают, что во время краткого эпизода ишемии из кардиомиоци-

тов высвобождаются 3 лиганда, при этом наблюдаются длительные эпизоды активности. Эти лиганды (брадикинин, эндогенный опиоид и аденозин) занимают соответствующие им G-протеин спаренные рецепторы (GPCRs), что приводит к активации фосфатидилинозитол 3-киназы (PI₃K) и серии фосфолипид-зависимой киназы (PDK) (рис 1). Фосфолипид-зависимая киназа приводит к фосфорилированию и активации протеинкиназы B, при этом она (протеинкиназа B) индуцирует дальнейшее фосфорилирование NOS, вследствие чего генерируется оксид азота. После этого растворимая гуанилилциклаза sGC, активированная оксидом азота, трансформирует гамма-глутамилтрансферазу в циклический гуанозин монофосфат (сGMP), конечной точкой, которой является активация PKG. На последнем этапе цитозольной сигнализации, PKG реагирует на митохондрии, что приводит к открытию mitoK_{ATP} [15]. Открытие этого канала приводит к ингибированию митохондриальных проводящих пор (mPTP), что приводит к защите митохондрии от повреждений при ишемии. Так, сGMP-зависимый механизм был представлен как главный путь для активации mitoK_{ATP} при фосфорилировании с помощью PKG.

Ишемическое preconditionирование индуцирует кардиомиоциты для высвобождения аденозина, брадикинина и эндогенного опиоида, которые занимают соответствующие им G-протеиновые парные рецепторы.

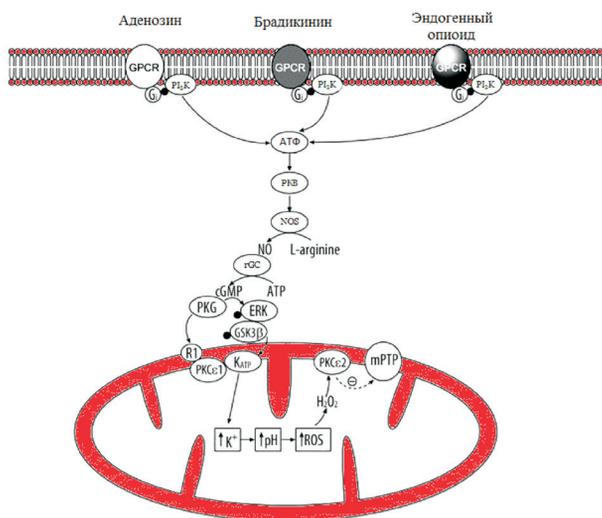


Рис. 1. Схема пути ишемического preconditionирования в кардиомиоците (Weerateerangkul P., Chattipakorn S., Chattipakorn N, 2011 [11])

Эти выводы предполагают наличие некой взаимосвязи оксида азота, митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала, увеличения активных форм кислорода, при которых производство свободных радикалов через открытие митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала активируется оксидом азота. Все появляющиеся доказательства выступают в поддержку гипотезы, что маршрут NO-сGMP-PKG приводит к открытию митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала. В этом маршруте PKG предполагается как последний этап сигнального процесса перед вовлечением митохондрии (рис. 1).

Кардиопротективные эффекты фармакологического preconditionирования с влиянием на систему синте-

за оксида азота. Предположение о возможности индукции ИП с помощью определенных фармакологических препаратов возникло сразу после открытия ишемического ИП. В ряде экспериментальных исследований целый ряд препаратов при их введении вместо короткой ишемии-реперфузии вызывал кардиопротективный эффект, аналогичный ишемическому ИП.

Важнейшим представителем рецепторно-независимых триггеров ИП является NO. Хотя данные об участии эндогенного NO в запуске ИП несколько противоречивы, это вещество индуцирует кардиопротекцию при введении извне. В ряде исследований на различных моделях показано, что донаторы NO имитируют эффект ИП. А. Lochner et al. наблюдали улучшение постишемической функции изолированного сердца крысы после введения нитропрусида натрия и S-нитрозо-N-пеницилламина (S-НПА). Кроме того, никорандил, обладающий свойствами органических нитратов, способен открывать митохондриальные K_{ATP}-каналы не только прямым воздействием, но и опосредованно, через активацию пути NO-цГМФ-зависимой протеинкиназы. Экспериментальные исследования показали, что никорандил вызывает позднюю фазу ишемического preconditionирования у кроликов. Подтверждением этому явилось исчезновение кардиопротекторного эффекта никорандила после введения селективного блокатора iNOS амингуанидина. Площадь некротизированной ткани миокарда, оцененная по отношению некротизированной ткани миокарда к интактной (в процентах), снизила кардиопротективное действие как у никорандила так и дистантного ишемического preconditionирования (ДИП). Полученные результаты свидетельствуют о том, что вазодилаторные свойства никорандила, сочетающиеся с уменьшением гибели постишемических кардиомиоцитов, реализуют свой эффект по типу ишемического preconditionирования. Последние данные говорят о том, что активатор митохондриальных K_{ATP}-каналов никорандил в значительной степени улучшает постишемическую функцию ЛЖ благодаря сохранению внутриклеточного пула дистрофина.

Известно, что рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рЭПО) уменьшает вызванный гипоксией апоптоз кардиомиоцитов на модели *in vivo*, оказывает влияние на воспалительный процесс [16]. Более того, показано, что однократное введение рЭПО приводит к уменьшению размера инфаркта на модели ишемии миокарда *in vivo*. Доказана возможность увеличения выживаемости изолированного кожного лоскута на питающей ножке с помощью рекомбинантного эритропоэтина, которая была полностью нивелирована предварительным введением опытным животным неселективного блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламида [9]. Дальнейшее изучение механизмов рЭПО-индуцированного preconditionирования заслуживает особого внимания, так как данный препарат уже давно широко применяется в клинической практике.

Публикаций, посвященных применению 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата при сердечно-сосудистых заболеваниях в литературе достаточно (Тепляков А.Т., 2003; И.Я. Калвиныш, 2004), однако только сейчас изучается вопрос о 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионате как агенте фармакологического preconditionирования. Анализируя стадию реа-

лизации защитных эффектов 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата по типу preconditionирования, многие исследователи обращают внимание на значительную роль триггера NO и АТФ-зависимых К-каналов [17].

Природный антиоксидант резвератрол обладает кардиопротективной способностью, непосредственно защищая сердце от ишемического реперфузионного повреждения [18, 19]. Резвератрол снижает степень ишемического реперфузионного повреждения миокарда посредством двух защитных механизмов механизма, зависящего от iNOS, и механизма, не зависящего от iNOS. Кардиопротективная способность резвератрола сводится к нулю при использовании селективного ингибитора iNOS-аминогуанидина.

Такие препараты как силденафил цитрат и другие PDE-5-ингибиторы, (вазоактивные препараты для лечения эректильной дисфункции) могут быть полезны для кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях. Многие исследования показали, что силденафил цитрат способен снижать ишемическую кардиомиопатию и уменьшать смерть клеток при гипоксическом состоянии [20]. Oskaili et al. продемонстрировали, что силденафил цитрат способен уменьшить площадь поражения инфарктом после окклюзии коронарной артерии у кроликов и что этот эффект блокируется ингибированием митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (5-HD) [20]. Другое исследование этой группы показало, что выработка iNOS и eNOS mRNA и протеина в изолированном сердце мыши может быть усилено силденафил цитратом [20]. Уровень eNOS mRNA резко вырос и достиг своего предела спу-

стя 45 минут после воздействия препарата на подопытную модель [21]. Уровень выработки iNOS mRNA был ниже, но достигнутый предел был выше, чем в случае с eNOS. Более того, значительный рост протеинов iNOS и eNOS был зафиксирован через 24 часа после воздействия силденафил цитратом. Кардиозащитный эффект при ишемически-реперфузионных повреждениях, индуцированных силденафил цитратом, был блокирован 1400W, специфическим ингибитором iNOS [21].

Кроме того, другие фармакологические агенты, которые влияют на сигнальный путь оксида азота, в том числе доноры оксида азота, такие как никорандил, нитроглицерин или другие препараты, которые продемонстрировали положительный эффект на сигнализацию оксида азота, β -блокаторы, такие как небиволол, могут также стать важными препаратами кардиозащиты оксидом азота при гибели ишемизированных клеток. Препараты способные активировать соответствующие рецепторы: аденозина, брадикинина, опиоидные или PI3K-Akt и влиять на сигнальный путь оксида азота, могут быть использованы в медицинской практике как возможные агенты кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях.

Таким образом, феномен ишемического preconditionирования заслуживает самого детального изучения. Внедрение в практику подходов, способствующих активации и продлению действия этого естественного защитного механизма, позволит значительно уменьшить последствия ишемии органов и тканей. Оксид азота в механизмах реализации preconditionирующего эффекта играет одну из ключевых ролей.

ЛИТЕРАТУРА

- Downey JM, Davis AM, Cohen MV. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Rev.* 2007; 12: 181–8.
- Stefano G, Esch T, Bilfinger T, et al. Proinflammation and preconditioning protection are part of a common nitric oxide mediated process. *Med Sci Monit.* 2010; 16(6): 125–30.
- Williams MW, Taft CS, Ramnauth S, et al. Endogenous nitric oxide (NO) protects against ischaemia-reperfusion injury in the rabbit. *Cardiovasc Res.* 1995; 30(1): 79–86.
- Zhao I, Weber PA, Smith JR, et al. Role of inducible nitric oxide synthase in pharmacological "preconditioning" with monophosphoryl lipid. *A J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29(6): 1567–76.
- Foster MW, Stamler JS. New insight into protein S-nitrosylation: Mitochondria as a model system. *J Biol Chem.* 2004; 279(24): 25891–7.
- Wang H, Kohr MJ, Wheeler DG, et al. Endothelial nitric oxide synthase decreases beta-adrenergic responsiveness via inhibition of the L-type Ca²⁺-current. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(3): 1473–80.
- Yang XM, Krieg T, Cui L, et al. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol.* 2004; 36: 411–21.
- Nakano A, Liu GS, Heusch G, et al. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32(7): 1159–67.
- Колесник ИМ, Покровский МВ, Лазаренко ВА и др. Влияние дистантного preconditionирования на выживаемость ишемизированных тканей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2010; 3(3): 214–7.
- Wang Y, Guo Y, Zhang SX, et al. Ischemic preconditioning upregulates inducible nitric oxide synthase in cardiac myocyte. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34(1): 5–15.
- Weerateerangkul P, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Roles of the nitric oxide signaling pathway in cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Med Sci Monit.* 2011; 17(2):16–24.
- Guo Y, Li Q, Wu WJ, et al. Endothelial nitric oxide synthase is not necessary for the early phase of ischemic preconditioning in the mouse. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44: 496–501.
- Du Toit EF, Genade S, Carlini S, et al. Efficacy of ischaemic preconditioning in the eNOS overexpressed working mouse heart model. *Eur J Pharmacol.* 2007; 556(1–3): 115–20.
- Lin J, Steenbergen C, Murphy E, et al. Estrogen receptor- β activation results in S-nitrosylation of proteins involved in cardioprotection. *Circulation* 2009; 120: 245–54.

REFERENCES

- Downey JM, Davis AM, Cohen MV. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Rev.* 2007; 12: 181–8.
- Stefano G, Esch T, Bilfinger T, et al. Proinflammation and preconditioning protection are part of a common nitric oxide mediated process. *Med Sci Monit.* 2010; 16(6): 125–30.
- Williams MW, Taft CS, Ramnauth S, et al. Endogenous nitric oxide (NO) protects against ischaemia-reperfusion injury in the rabbit. *Cardiovasc Res.* 1995; 30(1): 79–86.
- Zhao I, Weber PA, Smith JR, et al. Role of inducible nitric oxide synthase in pharmacological "preconditioning" with monophosphoryl lipid. *A J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29(6): 1567–76.
- Foster MW, Stamler JS. New insight into protein S-nitrosylation: Mitochondria as a model system. *J Biol Chem.* 2004; 279(24): 25891–7.
- Wang H, Kohr MJ, Wheeler DG, et al. Endothelial nitric oxide synthase decreases beta-adrenergic responsiveness via inhibition of the L-type Ca²⁺-current. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(3): 1473–80.
- Yang XM, Krieg T, Cui L, et al. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol.* 2004; 36: 411–21.
- Nakano A, Liu GS, Heusch G, et al. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32(7): 1159–67.
- Kolesnik IM, Pokrovskiy MV, Lazarenko VA, et al. The influence of distant preconditioning on the survival of ischemic tissues. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy hirurгии* 2010; 3(3): 214–7 (in Russian).
- Wang Y, Guo Y, Zhang SX, et al. Ischemic preconditioning upregulates inducible nitric oxide synthase in cardiac myocyte. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34(1): 5–15.
- Weerateerangkul P, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Roles of the nitric oxide signaling pathway in cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury *Med Sci Monit.* 2011; 17(2):16–24.
- Guo Y, Li Q, Wu WJ, et al. Endothelial nitric oxide synthase is not necessary for the early phase of ischemic preconditioning in the mouse. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44: 496–501.
- Du Toit EF, Genade S, Carlini S, et al. Efficacy of ischaemic preconditioning in the eNOS overexpressed working mouse heart model. *Eur J Pharmacol.* 2007; 556(1–3): 115–20.
- Lin J, Steenbergen C, Murphy E, et al. Estrogen receptor- β activation results in S-nitrosylation of proteins involved in cardioprotection. *Circulation* 2009; 120: 245–54.

15. Javadov S, Karmazyn M, Escobales N. Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 330(3): 670–78.
16. Даниленко ЛМ, Покровский МВ, Новиков ОО и др. Противовоспалительные эффекты дистантного ишемического preconditionирования в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация* 2011; 4, вып. 13/2: 49–53.
17. Даниленко ЛМ, Покровский МВ, Новиков ОО и др. Оценка антиоксидантной и противоишемической активности в ряду производных 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата. Available from: www.science-education.ru/104-6836.
18. Гуманова НГ, Артюшкова ЕБ, Метельская ВА и др. Влияние антиоксидантов Q510 и резвератрола на регуляторную функцию эндотелия у крыс с моделированной артериальной гипертензией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2012; 6(143): 619–22.
19. Кочкаров ВИ, Покровский МВ, Корнеев ММ и др. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота. *Кубанский научный медицинский вестник* 2006; 9: 150–2.
20. Salloum F, Yin C, Xi L, et al. Sildenafil induces delayed preconditioning through inducible nitric oxide synthase-dependent pathway in mouse heart. *Circ Res.* 2003; 92(6): 595–7.
21. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil preconditioning protects adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis. Essential role of nitric oxide signaling. *J Biol Chem.* 2005; 280(13): 944–55.
15. Javadov S, Karmazyn M, Escobales N. Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 330(3): 670–78.
16. Danilenko LM, Pokrovskiy MV, Novikov OO, et al. Anti-inflammatory effects of distant ischemic preconditioning in combination with recombinant erythropoietin. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmatsiya* 2011; 4, issue 13/2: 49-53 (in Russian).
17. Danilenko LM, Pokrovskiy MV, Novikov OO, et al. Evaluation of antioxidant and antiischemic activity in the series of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate. Available from: www.science-education.ru/104-6836 (in Russian).
18. Gumanova NG, Artyushkova EB, Metelskaya VA, et al. Effect of antioxidants and resveratrol Q510 on the regulatory function of the endothelium in rats with simulated arterial hypertension. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2012; 6(143): 619–22 (in Russian).
19. Kochkarov VI, Pokrovskiy MV, Korneev MM, et al. Endotheliotropic effects of resveratrol and its combination with enalapril and losartan in experimental modeling deficiency of nitric oxide. *Kubanskiy nauchny meditsinskiy vestnik* 2006; 9: 150–2 (in Russian).
20. Salloum F, Yin C, Xi L, et al. Sildenafil induces delayed preconditioning through inducible nitric oxide synthase-dependent pathway in mouse heart. *Circ Res.* 2003; 92(6): 595–7.
21. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil preconditioning protects adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis. Essential role of nitric oxide signaling. *J Biol Chem.* 2005; 280(13): 944–55.

ОБ АВТОРАХ:

Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Российская Федерация, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.

Даниленко Людмила Михайловна. Доцент кафедры фармакологии, канд. фарм. наук.

Покровский Михаил Владимирович. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук, профессор.

Колесник Инга Михайловна. Ассистент кафедры фармакологии, канд. мед. наук.

Алехин Сергей Александрович. Научный сотрудник, канд. мед. наук.

Курский государственный медицинский университет. Российская Федерация, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3.

Денисюк Татьяна Алексеевна. Доцент кафедры фармакологии, канд. мед. наук.

AUTHORS:

Belgorod State University, 85 Pobeda street, Belgorod, 308015, Russian Federation.

Danilenko LM. Associate professor of the Pharmacological department. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Pokrovskiy MV. Chief of the pharmacological department. Doctor of Medical Sciences.

Kolesnik IM. Assistant of the pharmacological department. Candidate of Medical Sciences.

Alekhin SA. Scientific co-worker of pharmacological department. Candidate of Medical Sciences.

Kursk State Medical University, 3 Karl Marx street, Kursk, 305041, Russian Federation.

Denisyuk TA. Associate professor of the Pharmacological department. Candidate of Medical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Даниленко Людмила Михайловна; Danilenko_L@bsu.edu.ru

Статья поступила 26.03. 2015 г.

Принята к печати 15.05.2015 г.

Валидация фармацевтических информационных систем: вычислительное программное обеспечение и персональные компьютеры

К.А. Кошечкин, Е.В. Гладкая, Я.Ю. Кондратьева

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

Резюме: В статье описаны базовые принципы проведения валидации вычислительных информационных систем и персональных компьютеров, используемых в качестве основы фармацевтических информационных систем. Принципы оформлены на основе международных требований системы OMCL и международных стандартов системы ISO. Представлена классификация применяемых в фармацевтических организациях информационных систем. Приведены основные понятия системы валидации информационных систем: управление версиями, валидационное тестирование, управление изменениями, учет требований. Приведены базовые требования к применению системы управления рисками для формирования.

Ключевые слова: валидация; информационные системы; информатизация здравоохранения; автоматизированные информационные системы; вычислительные информационные системы; персональный компьютер.

Библиографическое описание: Кошечкин КА, Гладкая ЕВ, Кондратьева ЯЮ. Валидация фармацевтических информационных систем: вычислительное программное обеспечение и персональные компьютеры. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 45–48.

VALIDATION OF PHARMACEUTICAL INFORMATION SYSTEMS: COMPUTER SOFTWARE AND PERSONAL COMPUTERS

K.A. Koshechkin, E.V. Gladkaya, Ya.Yu. Kondratieva

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

Abstract: The article describes common principles for the validation of computer information systems and personal computers used as a basis for pharmaceutical information systems. The principles are elaborated in accordance with OMCL Network international requirements and international ISO standards. The article also provides classification used for information systems in pharmaceutical organizations. It describes common concepts for the validation of information systems: version management, validation testing, change management, requirements traceability. Common requirements for the use of risk management system for the purpose of development are also provided.

Key words: validation; information systems; informatization of public health; automatic information system; computational information systems; personal computer.

Bibliographic description: Koshechkin KA, Gladkaya EV, Kondratieva YaYu. Validation of pharmaceutical information systems: computer software and personal computers. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 45–48.

В фармацевтических лабораториях для вычислений может использоваться как приобретенное коммерческое вычислительное программное обеспечение, так и программные продукты собственной разработки. Требования к ним при проведении валидации различны.

В соответствии с международными стандартами программы, выполняющие функции обработки данных, текста или статистических расчетов и продающиеся в готовом виде, считаются валидованными по основным показателям. Однако лабораторное программное обеспечение, которое может быть настроено или алгоритмы работы которого могут быть изменены, должно проходить валидацию. После изучения документации, поставляемой с коммерческим продуктом, возможно принятие решения о сокращении объемов проводимой валидации до оценки только изменений конфигурации и модификаций. Из документации должно следовать, что программное обеспечение удовлетворяет требованиям, предъявляемым пользователями.

Для вычислительных программ, созданных внутри организации, должна быть проведена валидация, проверка, и создана защита от внесения изменений. Например, в случае вычислений, производимых внутри таблиц

Microsoft Excel или подобных программ, все ячейки, задействованные в вычислениях, должны быть закрыты от изменений, чтобы предотвратить случайные исправления в формулах. Доступ на редактирование должен быть только для ячеек, в которые вводятся данные. Также должна быть реализована защита от неправильного типа вводимых данных, например, текста в полях для цифровых значений. Каждый алгоритм вычислений должен быть проверен при помощи другой валидованной программы с указанием названия и версии используемой программы в результатах валидации. Также может быть проведена проверка при помощи компактного калькулятора с записью всех вычислений и сравнением результатов с данными, полученными в валидируемой программе. Для проверки должен использоваться заранее обработанный набор данных с известными результатами, которые должны быть получены после всех вычислений.

Для каждой вычислительной программы должен быть собран определенный перечень информации. В него входят базовые параметры: название, версия, уникальный номер сборки программы. Должны быть отобраны исходные файлы, которые были использованы

при установке. Это может быть приобретенный диск с коммерческой программой или адрес размещения исходных файлов на сервере. Должны быть зафиксированы дата установки программного продукта и дата приведения его в рабочее состояние, адрес размещения программного продукта после его установки, данные ответственного за программный продукт сотрудника. Для коммерческих программных продуктов дополнительно необходимо указать наименование разработчика и все доступные данные для его идентификации и связи в случае необходимости. Также указываются настройки программного и аппаратного окружения, используемые при работе системы, данные о сертификате валидации, проведенной разработчиком, если он был предоставлен вместе с коммерческим программным продуктом, руководство пользователя, предоставляемое разработчиком, либо ссылка на его место расположения в электронном виде.

Само проведение валидации начинается с использования тестового примера с заранее подготовленным результатом обработки. На его основе необходимо проверить соблюдение требований к программному продукту по защите формул вычислений от случайных изменений, соответствие форматов полей на входе с данными в используемом примере. Также проверяются соблюдение требований по безопасности доступа к системе, например, наличие защиты паролем. Изучается наличие резервных копий, хранимых в соответствии с информацией о валидируемой системе.

Далее начинается формирование валидационного досье. В него помещают распечатанные формулы, по которым проводятся вычисления в системе. Затем выполняют вычисления для контрольного примера как в валидируемой программе, так и полностью без ее использования, при помощи валидированных программ для калькуляции или вручную с использованием портативного калькулятора. Результаты признаются удовлетворительными, если данные, полученные в коммерческой валидированной программе, совпадают с полученными системой, для которой проводится валидация. Аналогично проводится оценка результатов с использованием портативного калькулятора. Если результаты вычислений совпадают с данными, полученными в программе, валидация на этом этапе признается успешной. Затем необходимо провести несколько повторных вычислений с использованием заведомо невозможных значений исходных данных, а также с пропуском одного или нескольких исходных параметров, т.е. заведомо допускаются возможные ошибки, которые могут возникнуть в ходе использования программного обеспечения. Валидируемая программа должна их корректно обрабатывать и распознавать, исключая возможность формирования ошибочных результатов. Наборы данных, использованные при валидации, а также полученные результаты прикладываются к валидационному досье. После прохождения этого этапа программный продукт признается валидированным.

По окончании процедуры создается сертификат валидации. На нем отражаются название и версия программы, дата валидации, данные ответственного за проведение валидации сотрудника, данные лица, ответственного за допуск программного продукта в эксплуатацию, и их подписи. Сертификат хранится в досье валидируемой программы.

Установка программного продукта на рабочие места возможна только после проведения валидации. После установки оформляется журнал, который отражает название программного продукта, уникальный идентификатор и данные о сотруднике, ответственном за программный продукт. Данный документ заполняется для каждой установки программы, отражая все события ее жизненного цикла. Основными типами записей в журнале являются установка программы, ее валидация, внесение изменений или исправление ошибок.

В случае использования для расчетов таблиц Microsoft Excel возможно не прибегать к установке вычислительных программных продуктов локально. Нужные файлы могут быть выложены на сетевом ресурсе, защищенном от записи для сотрудников, использующих файлы. В файлах также должны быть защищены все ячейки, кроме предназначенных для ввода данных. Таким образом, расчеты будут производиться без внесения изменений в используемый файл.

После валидации регулярно должна проводиться проверка корректности работы вычислительной программы. Проверки проводятся периодически, например, каждые 6 месяцев, или после каждых изменений в программном или аппаратном обеспечении. Также используется тестовый пример с известными результатами обсчета. Проверка выполняется сравнением стандартных результатов с результатами, полученными в системе. Результаты проверки печатаются и подписываются. Оформляется соответствующая запись в журнале вычислительной системы. При использовании сетевых вычислительных систем регулярная проверка корректности работы на каждом рабочем месте не обязательна.

Для вычислительного программного обеспечения, разработанного внутри организации, необходимо наличие расширенного набора документов и данных, объединенных в досье вычислительной программы. Например, дополнительно указываются данные сотрудников, занимавшихся разработкой, а также сотрудников, проводивших валидацию ранее, если валидация производится повторно. Также указываются даты проведения предыдущих валидаций, если ранее они проводились. Для внутреннего программного обеспечения может быть предоставлен исходный код, если это возможно. В случае наличия определенных правил эксплуатации, они также указываются в формируемом пакете. Также указывается перечень ранее выявленных сбоев, выполненных процедур обслуживания, обновления и изменения конфигурации.

В журнале и распечатках из программы должны быть указаны ее название, версия и уникальный идентификатор. Установочные файлы должны быть сохранены на оптическом диске или храниться в виде резервной копии на сетевом диске. В журнале отображаются дата начала эксплуатации, установочный путь, где программа была размещена, ответственное лицо за эксплуатацию, данные о проведенных проверках, выявленных ошибках, проводимых работах по обслуживанию, установке обновлений и установленные настройки программы, если есть возможность ее настройки. Должен быть подготовлен документ, описывающий требуемые условия для работы программы, включающий информацию о необходимой операционной системе и аппаратном обеспечении. Также должен быть валидационный сертификат, содержащий информацию о лице, разработавшем про-

грамму и проводившем валидацию, а также с указанием даты валидации. Если есть техническая возможность, должны храниться распечатки исходного кода программы или вычислительных формул. Правила эксплуатации программного продукта также являются частью пакета документов. Также должна быть подготовлена инструкция по проверке корректности работы, необходимая для регулярных проверок. В ответственном за эксплуатацию системы подразделении должно храниться досье валидации, включающее все материалы, подготовленные при проведении валидации.

В ряде методов испытаний участвует оборудование, которое управляется при помощи персонального компьютера. Как пример, можно привести высокоэффективную жидкостную хроматографию (далее ВЭЖХ) или подсчет частиц. При использовании подобного оборудования, обычно обработка первичных данных происходит при помощи подключенного персонального компьютера. Качество получаемых результатов во многом зависит от корректного использования программного обеспечения и общих функциональных возможностей информационной системы. Информационная система должна оцениваться при квалификации оборудования как его неотъемлемая часть. Должна проводиться валидация программного обеспечения с точки зрения надежности, точности, воспроизводимости результатов. При внесении изменений в информационную систему необходимо проведение повторной валидации в случае, если проводимые изменения могут повлиять на качество получаемых результатов.

Валидация может быть разделена на несколько последовательных этапов.

Первый этап включает в себя оценку программного и аппаратного обеспечения. Выбор и приобретение нового программного обеспечения и необходимого для него компьютерного оборудования должен производиться на основе требований планируемой эксплуатации, подтвержденных тестовыми образцами. Обычно на первом шаге производят выбор программного обеспечения для использования необходимых приложений путем аналитической оценки доступных вариантов. Самые распространенные требования представлены ниже.

- Алгоритмы интеграции с аналитическим оборудованием для определения времени удерживания, спектров и других параметров.

- Алгоритмы калибровки.

- Оценка возможности использования функционала системы на основе технических параметров, например, фактора симметрии, теоретических тарелок, разрешения и т.д.

- Наличие необходимых статистических функций, например стандартного отклонения.

- Контроль аналитической системы.

- Управление пользователями, включающее администрирование пользовательских учетных записей и ограничение возможностей.

- Наличие электронной подписи.

- Совместимость с внешним программным обеспечением.

На втором шаге выбирается подходящее компьютерное оборудование, соответствующее всем требованиям к аппаратному обеспечению для выбранного программного обеспечения.

- Необходимые комплектующие.

- Операционная система.

- Интерфейсы.

Особое внимание должно быть уделено цифрово-аналоговым преобразователям, которые могут оказывать влияние на технические параметры оборудования, такие как разрешение, точность, линейность и частоту взятия пробы.

Для уже используемого программного обеспечения и компьютерных компонент должно проводиться ретроспективное изучение соответствия требованиями спецификаций.

На втором этапе производятся установка и оценка результатов установки. После того как программное обеспечение и компьютерное оборудование были выбраны и приобретены, вся система может быть установлена. Одновременно с установкой производится подключение к аналитическому оборудованию. Все операции должны выполняться обученным персоналом. После установки система должна быть оценена по ряду основных параметров.

- Проверка верности выбора операционной системы, включая сервисные обновления.

- Проверка возможностей программного обеспечения по контролю над аналитическим оборудованием.

- Проверка поступления информации с оборудования в программное обеспечение.

- Проверка корректности настройки прав пользователей.

Третий этап подразумевает проверку функциональных возможностей программного обеспечения. Соответствующие функции проверяются за счет проведения тестов функционирования ключевых возможностей, например, таких как калибровка и количественное определение, как с внутренним, так и с внешним стандартами, идентификация пиков и подсчет параметров системы.

Рекомендуется использовать набор образцов с известными результатами определения проверяемого параметра. Такие наборы образцов часто предоставляются производителем оборудования. Эти образцы вводятся в систему, и результат их обработки сравнивается с ожидаемыми значениями.

Если возможность использовать такие наборы образцов отсутствует, могут быть использованы типовые примеры. Результаты их обработки должны быть проверены с использованием стандартного вычислительного обеспечения или вручную.

Этот этап необходимо повторять каждый раз после установки новых программных модулей, новых версий программного обеспечения, новых системных обновлений, исправлений или значимых изменений в программном обеспечении, архитектуре компьютерной системы и т.д., например, после установки нового антивирусного программного обеспечения. Аналогично действовать необходимо и при смене аппаратной платформы.

Четвертый этап относится к валидации аналитических процедур, где необходимо определять соответствие технического обеспечения используемым алгоритмам. Должны быть проверены вычисления, производимые информационной системой в рамках валидации аналитической процедуры. Особое внимание должно уделяться группировкам данных и статистической обработке результатов. Во многих новых программных продуктах есть возможность назначения контрольных точек при

проведении вычислений. Корректность их прохождения должна проверяться обработкой контрольных примеров. Эти примеры должны быть защищены от случайных изменений, например, закрыты паролем.

Соблюдение международных стандартов обеспечения качества работы информационных систем в сфере оценки лекарственных средств медицинского применения позволит привести отечественную систему фармацевтических лабораторий на уровень выполнения ра-

бот, который необходим для международного признания результатов исследований. Валидация представляет собой непрерывный процесс, подготовка к которому должна начинаться с этапа создания информационной системы и который должен регулярно повторяться на всем протяжении ее эксплуатации. Соблюдение требований к информационным системам позволит повысить общий уровень ответственности при выполнении исследовательских работ в лабораториях.

ЛИТЕРАТУРА

1. OMCL guideline on Validation of computerised systems. Core document (PA/PH/OMCL (08) 69). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Document.pdf.
2. ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology - Good Automated Manufacturing Practice (GAMP). International Society for Pharmaceutical Engineering. 25 September 2011. Retrieved 28 February 2012.
3. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009.
4. Guidance for the management of computers and software in laboratories with reference to ISO/IEC 17025:2005 (Technical Report № 2/2006, October 2006, eurolab).
5. Меркулов ВА, Сакаева ИВ, Кошечкин КА и др. Опыт создания системы управления качеством в лабораториях на примере практики внедрения Лабораторной информационной системы. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (4): 11–18.
6. Validation of computerised calculation Systems: example of validation of in-house software PA/PH/OMCL (08) 87 2R. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculation.pdf.
7. Validation of databases (db), laboratory Information management systems (lims) and Electronic laboratory notebooks (eln). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_.pdf.
8. Validation of computers as part of test Equipment. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tes.pdf.
9. Smith P (1 December 2008). 20th Anniversary Special Feature: Validation and qualification. *Pharmaceutical Technology Europe* 20 (2). Retrieved 28 February 2012.
10. DeSpautz J, Kovacs KS, Werling G (11 March 2008). GAMP Standards For Validation Of Automated Systems. *Pharmaceutical Processing*. Retrieved 28 February 2012.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
 Кошечкин Константин Александрович. Начальник управления информатизации, канд. биол. наук.
 Гладкая Елена Владимировна. Начальник управления обеспечения качества.
 Кондратьева Ярослава Юрьевна. Заместитель начальника управления обеспечения качества.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Кошечкин Константин Александрович; Koshechkin@expmed.ru

Статья поступила 30.04.2015 г.

REFERENCES

1. OMCL guideline on Validation of computerised systems. Core document (PA/PH/OMCL (08) 69). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Document.pdf.
2. ISPE Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology - Good Automated Manufacturing Practice (GAMP). International Society for Pharmaceutical Engineering. 25 September 2011. Retrieved 28 February 2012.
3. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. State Standard ISO/MEK 17025-2009 (in Russian).
4. Guidance for the management of computers and software in laboratories with reference to ISO/IEC 17025:2005 (Technical Report № 2/2006, October 2006, eurolab).
5. Merkulov VA, Sakaeva IV, Koshechkin KA, et al. The experience in establishing Quality Management System in laboratories as exemplified by introducing Laboratory Information System. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; (4): 11–18 (in Russian).
6. Validation of computerised calculation Systems: example of validation of in-house software PA/PH/OMCL (08) 87 2R. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculation.pdf.
7. Validation of databases (db), laboratory Information management systems (lims) and Electronic laboratory notebooks (eln). Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_.pdf.
8. Validation of computers as part of test Equipment. Available from: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tes.pdf.
9. Smith P (1 December 2008). 20th Anniversary Special Feature: Validation and qualification. *Pharmaceutical Technology Europe* 20 (2). Retrieved 28 February 2012.
10. DeSpautz J, Kovacs KS, Werling G (11 March 2008). GAMP Standards For Validation Of Automated Systems. *Pharmaceutical Processing*. Retrieved 28 February 2012.

AUTHORS:

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

Принята к печати 15.05.2015 г.

Изменения в правовой охране изобретений в Российской Федерации

А.А. Елапов, А.П. Переверзев, Н.Д. Бунятян, И.В. Борисевич

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

Резюме: Сформулированы отдельные рекомендации, которые целесообразно учитывать при патентовании изобретений в Российской Федерации. Авторами проведен анализ зарубежной правоприменительной практики защиты объектов интеллектуальной собственности в области фармацевтики. Представленные сведения могут быть полезны для специалистов, занимающихся созданием, регистрацией и внедрением результатов научной деятельности при подготовке и сопровождении документации, необходимой при подаче заявки на государственную регистрацию интеллектуальной собственности, в том числе в области фармацевтики.

Ключевые слова: интеллектуальная собственность; патент; изобретение; полезная модель; промышленный образец; защита; регистрация; изменения законодательства.

Библиографическое описание: Елапов АА, Переверзев АП, Бунятян НД, Борисевич ИВ. Изменения в правовой охране изобретений в Российской Федерации. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 49–53.

CHANGES IN THE LEGAL PROTECTION OF INVENTIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION

A.A. Elapov, A.P. Pereverzev, N.D. Bunyatyan, I.V. Borisevich

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

Abstract: This article provides the analysis of the updated versions of the existing legislative framework, regulating legal relations in the state registration of intellectual property. It considers expert views on the mentioned issue and provides with certain recommendations that are reasonable to be taken into account when patenting inventions in the Russian Federation. The authors analyzed the foreign law enforcement protection of intellectual property in the pharmaceutical sphere. The information described in the present article may be useful for experts involved in registration and introduction of scientific results when preparing and maintaining the documentation required for an application for state registration of intellectual property, including the pharmaceutical sphere.

Key words: intellectual property; patent; invention; utility model; industrial design; protection; registration; changes in legislation.

Bibliographic description: Elapov AA, Pereverzev AP, Bunyatyan ND, Borisevich IV. Changes in the legal protection of inventions in the Russian Federation. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 49–53.

Одним из основных результатов выполнения научными организациями научно-исследовательских работ (НИР) считается создание объектов интеллектуальной собственности (ИС) [1]. Новые объекты ИС, требующие правовой охраны, могут быть зарегистрированы в соответствии с действующим законодательством, а именно четвертой частью Гражданского Кодекса Российской Федерации (ГК РФ) [2]. В этом документе собраны законодательные нормы, регламентирующие вопросы защиты интеллектуальной собственности, в частности патентное право, авторское и смежные права, защита селекционных достижений и др. Развитие технического прогресса и изменение международного законодательства требуют постоянной модификации существующих законодательных положений. Однако низкий уровень знаний специалистов исследовательских организаций в области ИС порождает ситуацию, когда они не успевают осознать изменение правовой ситуации в данной области, что приводит к многочисленным ошибкам в патентной политике организации [3, 4]. В связи с этим возникает необходимость проведения анализа и подготовки резюме об изменениях в сфере правовой охраны изобретений в Российской Федерации.

В данной статье проанализированы дополнения в законодательные акты, имеющие отношение к защите объектов ИС, рассмотрены мнения специалистов по изменению данного законодательства, сформулированы отдельные рекомендации, которые целесообразно учи-

тывать при патентовании объектов изобретений в Российской Федерации.

Основным нормативно-правовым актом, вносящим изменения в ГК, является Федеральный закон от 12.03.2014 г. № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского Кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» вступивший в силу первого октября 2014 г.

Наиболее значимые перемены коснулись следующих аспектов, касающихся регистрации и охраны прав на интеллектуальную собственность:

- закрепление независимости интеллектуальных прав от прав собственности и иных вещных прав (п. 1 ст. 1227);
- условия охраноспособности полезных моделей, в частности добавлено условие «изобретательский уровень» (п.2 ст.1351);
- возможность преобразования заявки на изобретение, полезную модель или промышленный образец (статья 1379).
- условия внесения изменений в поданные для регистрации документы, например формулу изобретения (п.1 ст. 1378);
- сроки подготовки ответа на запросы экспертов Федеральным институтом (далее ФИПС) (п.2 ст.1363),

- условия применения и оформления единой технологии (ст. 1542);

Помимо представленных выше изменений в Гражданский Кодекс было добавлено условие для регистрации изобретений — «полнота раскрытия объекта изобретения», а также прописан новый вид объекта изобретения — «применение по новому назначению продукта или способа», как расширение такого вида объекта как «способ» (п.1 ст.1350).

Изменения, вносимые в основные законодательные акты, регулирующие создание, регистрацию и внедрение объектов интеллектуальной собственности, направлены на гармонизацию с международным законодательством в этой области. Так, по мнению А.В. Бахметевой с соавт. необходима гармонизация законодательства, относящегося к регистрации служебных объектов ИС, что обеспечит наиболее благоприятный правовой и экономический подходы к регулированию авторских прав при создании служебных произведений и изобретений [5]. О.В. Ревинский считает, что внесение изменений в действующее законодательство, регулирующее правовые отношения в сфере защиты интеллектуальной собственности, положительно повлияет на процедуру регистрации объектов ИС [6].

Законодательное закрепление независимости интеллектуальных прав от прав собственности и иных вещных прав. Согласно п. 1 уточненной ст. 1227 ч. 4 ГК РФ интеллектуальные права являются независимыми от прав собственности и иных вещных прав, что можно проиллюстрировать на следующем примере: продажа тротуарной плитки, состав которой защищен патентом, не ведет к передаче права собственности на патент или лицензии на выпуск такой тротуарной плитки.

Условия внесения изменений в поданные для регистрации документы, например формулу изобретения. Внесение изменений в материалы заявки на изобретение, в частности в описание и формулу, со стороны заявителя позволяет устранить нарушения такого условия патентоспособности как «промышленная применимость». Ранее заявитель имел возможность вносить изменения самостоятельно, если понимал, что возможно возникновение замечаний со стороны патентной экспертизы. Изменения в п.1 ст. 1378 ГК РФ устанавливают ограничения на возможность внесения заявителем изменений в материалы заявки по собственной инициативе. С 01.10.2014 г. внесение изменений в материалы заявки возможно только по запросу или решению экспертизы, заявитель по собственной инициативе вносить изменения больше возможности не имеет. Эта норма распространяется только на заявки на выдачу патента на изобретение или на полезную модель, поданные после 01.10.2014 г.

Изменение сроков подготовки ответов на запросы экспертов (п. 2 ст.1363). В первую очередь изменения коснулись сроков предоставления ответа на запрос или решение экспертизы. Ранее срок ответа исчислялся с даты почтового штемпеля на корреспонденции для адресата (ФИПС или заявитель). Согласно изменениям, срок ответа исчисляется с даты направления корреспонденции из ФГУ ФИПС в адрес заявителя и составляет три месяца.

Для ускорения сроков представления ответов на запросы экспертизы ФГУ ФИПС предлагает воспользоваться сервисом электронной подачи заявки на выда-

чу патента через личный кабинет заявителя. Время подачи заявки в этом случае значительно сокращается и составляет около 3–5 минут. Документ о поступлении заявки и присвоении ей регистрационного номера приходит в электронном виде в личный кабинет заявителя. Дополнительным преимуществом электронной подачи заявки является уменьшение на 15% государственной пошлины за подачу заявки и проведение формальной экспертизы.

Условия применения и оформления единой технологии. Согласно ст. 1542 ГК РФ термин «Единая технология» (далее технология) — это совокупность всех зарегистрированных объектов интеллектуальной собственности, в том числе изобретения, полезные модели, промышленные образцы, товарные знаки, программы для ЭВМ и базы данных, которая может служить технологической основой определенной практической деятельности в гражданской или военной сфере.

Совокупность разработанных в рамках деятельности научной организации объектов интеллектуальной собственности может быть использована для формирования технологической основы деятельности юридического лица, например, экспериментального подтверждения соответствия требованиям качества лекарственных средств.

В соответствии с внесенными изменениями в текст части 4 ГК РФ ст. 1542 ГК, право на технологию, созданную за счет или с привлечением средств федерального бюджета, принадлежит Российской Федерации только в случаях, когда:

- 1) единая технология непосредственно связана с обеспечением обороны и безопасности Российской Федерации;
- 2) Российская Федерация до создания единой технологии или в последующем приняла на себя финансирование работ по доведению единой технологии до стадии практического применения;
- 3) исполнитель не обеспечил до истечения шести месяцев после окончания работ по созданию единой технологии совершение всех действий, необходимых для признания за ним или приобретения исключительных прав на результаты интеллектуальной деятельности, которые входят в состав технологии. Подобный перечень условий принадлежности единой технологии в пользование Российской Федерации до внесения изменений в ГК отсутствовала.

Таким образом, в случае, если заявка на регистрацию исключительного права, например, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России на объект ИС не будет подана до истечения шести месяцев с момента уведомления авторами руководителя учреждения о создании объекта интеллектуальной собственности, исключительное право на регистрацию объекта ИС будет принадлежать Российской Федерации в лице Министерства здравоохранения.

При формировании совокупности зарегистрированных объектов ИС для технологии разработчикам необходимо помнить, что в соответствии с новыми положениями части 4 ГК РФ, а именно, статьями 1350–1351, установлен открытый перечень объектов патентных прав, которые не являются изобретениями или полезными моделями. Так, в новой редакции п. 4 ст. 1349 части 4 ГК РФ не признаются объектами патентных прав способы клонирования человека и клон человека, способы модификации генетической целостности клеток зародышевой линии человека, какое-либо использо-

вание человеческих эмбрионов в промышленных или коммерческих целях, а также результаты интеллектуальной деятельности, если они противоречат общественным интересам, принципам гуманности и морали. Для ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России данный перечень служит основанием для более внимательного рассмотрения досье препаратов на регистрацию биомедицинских клеточных продуктов (БМКП).

Изменения условий охраноспособности полезных моделей. До вступления в силу изменений в ГК, регламентирующих патентоспособность полезных моделей условиями патентоспособности для полезных моделей были «промышленная применимость» и «новизна». В соответствии с Федеральным законом 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского Кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации». «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского Кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 12.03.2014 г. было добавлено условие «изобретательский уровень». Таким образом, требования к описанию полезной модели стали более жесткими и в настоящее время заявителю при подготовке описания заявки на полезную модель необходимо включать в объем патентного поиска не только опубликованные описания полезных моделей, но и описания изобретений, что привело к увеличению временных затрат для осуществления поиска ближайшего аналога.

Новое условие регистрации изобретений. Для точного и максимального полного представления формулы изобретения необходимо максимально точно и полно раскрыть в описании заявки совокупность существенных признаков изобретения. Это нашло отражение в новой редакции п. 1 ст. 1350 части 4 ГК РФ, а именно, «достаточная полнота раскрытия изобретения». В случае если, по мнению экспертного органа, полнота раскрытия изобретения в материалах описания не достаточна для осуществления изобретения, это может быть основанием для вынесения решения об отказе в выдаче патента на изобретение. Таким образом, при подготовке материалов описания заявки на выдачу патента на изобретение или полезную модель необходимо очень детально описывать все возможные вариации осуществления изобретения, а также внимательно относиться к ранее опубликованным источникам информации, составляющим уровень техники для описываемого изобретения или полезной модели.

Новый объект изобретения. В мировой практике отношение к объекту изобретения «применение по новому назначению» разнится в разных странах. В США данный объект изобретения имеет полное право на существование [9], а в законодательстве Европейского союза, так же как и в нормативных требованиях Всемирной организации интеллектуальной собственности данный объект не имеет правовой защиты [10]. В новой редакции статьи 1350 ГК РФ введено положение о признании объектом патентных прав «применение продукта или способа по определенному назначению». Потенциальным негативным следствием применения данной статьи является сложность доказательства факта нарушения интеллектуальных прав при использовании способа или продукта, по определенному назначению, что в ряде случаев может привести к экономическим потерям [8].

Данное обстоятельство обуславливает необходимость тщательно формулировать в заявке на регистрацию объекта интеллектуальной собственности, подлежащего регистрации признаков, характеризующих применение продукта или способа по определенному назначению.

Внесенные в ГК изменения окажут благоприятное воздействие на возможности патентной защиты объектов ИС в области фармацевтики и медицины [7]. Так, становится возможна защита применения фармацевтической композиции известного состава по новому назначению. При такой патентной защите, в свете новых измененных положений ГК РФ, защищены интересы как представителей медицины, выявивших в ходе экспериментальной работы возможности нового неожиданного эффекта от применения хорошо известного и зарекомендовавшего себя препарата, так и интересы разработчика оригинального лекарственного препарата.

Положительным аспектом данного изменения ГК является наличие широких возможностей по созданию и регистрации сотрудниками ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России изобретений, касающихся способов исследования и контроля качества ЛС, проводимых в рамках государственной регистрации ЛС.

Говоря о применении продукта или способа по определенному назначению, следует особо отметить, что с 01.10.2014 г. вступили в силу положения новой ст. 1358.1 части 4 ГК РФ, определяющей статус зависимых объектов патентных прав. Зависимым объектом патентных прав является применение по определенному назначению продукта, защищенного патентом с более ранней датой приоритета, или продукт, который отличается от ранее запатентованного только областью использования. Использование зависимых объектов патентных прав возможно только с разрешения обладателя патента, по отношению к которому объект патентных прав является зависимым. Это положение действительно для изобретений, полезных моделей, и промышленных образцов, заявки на выдачу патента на которые поданы после вступления в силу вышеуказанного положения.

Для ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России внесение такого объекта вида открывает возможности регистрации изобретений, основанных на применении известных методов экспериментальной оценки качества лекарственных средств по новому назначению. Такое решение возможно, когда способ определения физико-химических параметров или параметров биологической активности не применялся для известной группы препаратов, однако его использование приведет к сокращению сроков экспериментального определения параметров, повысит точность определения или упростит схему определения параметров препарата. Достижимый эффект от применения известного способа по новому назначению может оказать существенное влияние на возможность патентной защиты такого применения.

Возможность преобразование заявки на изобретение, полезную модель или промышленный образец. Законодательно закрепленная в ст. 1379 предыдущей редакции 4 части ГК возможность для заявителя преобразовать заявку на полезную модель в заявку на изобретение, или наоборот оказалась удобной и востребованной для сохранения приоритета созданного технического решения. Текущие изменения в ГК предоставили еще больше возможностей для сохранения даты приоритета. Так, согласно новой редакции ст. 1379 ГК возмож-

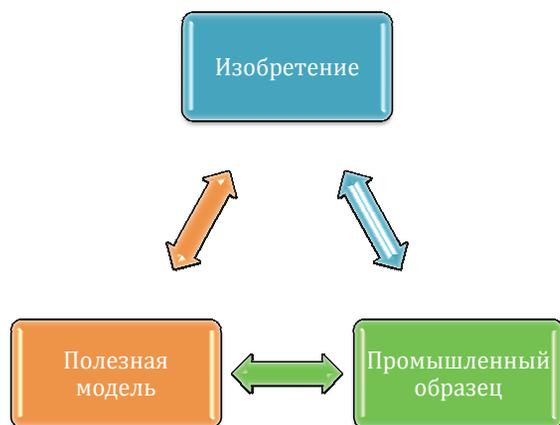


Рис. 1. Возможность преобразования объектов ИС разных видов между собой. Преобразование Изобретение – Промышленный образец, или Полезная модель – Промышленный образец являются новыми в ГК РФ

но преобразование заявки на промышленный образец в заявку на выдачу патента на изобретение (рис. 1). Такая ситуация возможна в случае, когда созданный промышленный образец направлен не только на удовлетворение эстетических потребностей человека (описывает не только внешний вид изделия), но и решает конструкторские задачи с достижением технического результата. Возможность такого преобразования заявки также подразумевает противопоставление известного

промышленного образца предлагаемому для регистрации изобретению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, внесенные в часть 4 ГК РФ изменения расширяют имеющиеся и предоставляют новые возможности для заявителей, позволяя:

- сократить сроки проведения экспертизы объектов интеллектуальной собственности;
- сохранить сроки приоритета в случае преобразования заявки на промышленный образец в заявку на изобретение;
- подавать заявки на регистрацию такого объекта изобретения как применение продукта или способа по новому назначению;
- оформлять единую технологию.

Также уменьшено количество государственных пошлин, взимаемых при прохождении заявкой на изобретение административных процедур, направленных на регистрацию изобретения для российских заявителей, что позволяет оптимизировать процесс взаимодействия заявителя и экспертного учреждения.

Все эти позитивные нововведения могут способствовать упрощению административных процедур при регистрации объектов ИС, что, несомненно, окажет положительное влияние на развитие инновационных технологий в Российской Федерации и повысит ее престиж на мировой арене.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 5 марта 2014 г. № 162 «Об утверждении порядка предоставления научными организациями, выполняющими научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, сведений о результатах их деятельности и порядка подтверждения указанных сведений федеральными органами исполнительной власти в целях мониторинга, порядка предоставления научными организациями, выполняющими научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, сведений о результатах их деятельности в целях оценки, а также состава сведений о результатах деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, предоставляемых в целях мониторинга и оценки». Available from: <http://www.sciencemon.ru/legal/laws/prikaz-minobrnauki-rossii-ot-5-marta-2014-162/>.
2. Гражданский Кодекс Российской Федерации. Часть четвертая (введена в действие с 1 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 231-ФЗ, с изменениями, внесенными Федеральным законом от 12 марта 2014 г. № 35-ФЗ). Available from: <http://www1.fips.ru/wps/wcm/connect/2702c7804e2e0255aa93ae4d80890bf7/gkrf.pdf?MOD=AJPERES>.
3. Супотницкий МВ. Введение в правовую охрану изобретений. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (3): 44–7.
4. Супотницкий МВ. Типичные ошибки в формуле и описании изобретения на иммунобиологический препарат. Биопрепараты 2010; (4): 40–4.
5. Бахметьева АВ, Данилина ЕА, Добрякова НИ, Такенака Т. Служебные произведения и изобретения в российском и зарубежном праве. Патенты и лицензии. Интеллектуальные права 2015; (2): 11–20.
6. Ревинский ОВ. Что изменилось в разделе VII ГК РФ? Патенты и лицензии. Интеллектуальные права 2015; (1): 2–11.
7. Семенов ВИ, Гаврилова ЕБ, Лысков НБ. Патентование лекарственных средств и их государственная регистрация: подводные камни. Патенты и лицензии: интеллектуальные права 2015; (2): 25–31.
8. Mishra U. Patentability criteria in different countries. Available at SSRN 2430768. 2014.
9. Eisenberg RS. The Problem of New Uses. Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics 2005; (5): 717–740.
10. European Patent Convention, 15th Edition, 2013. Available from: [http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/00E0CD7FD461C0D5C1257C06050C376/\\$File/EPC_15th_edition_2013.pdf](http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/00E0CD7FD461C0D5C1257C06050C376/$File/EPC_15th_edition_2013.pdf) (дата обращения 05.12.2014).

REFERENCES

1. Order of Ministry of Education and Science of the Russian Federation on March 5, 2014 № 162 «On approval of the provision of scientific organizations, performing research, developmental and technological works of civil purposes, of the results of their operations and the order of confirmation of the above information by federal executive bodies in order to monitor the order of scientific organizations, performing research, developmental and technological works of civil purposes, of the results of their activities in order to assess, as well as the composition of the results of scientific organizations, performing research, developmental and technological works of civil purposes, provided the purpose of monitoring and evaluation». Available from: <http://www.sciencemon.ru/legal/laws/prikaz-minobrnauki-rossii-ot-5-marta-2014-162/> (in Russian).
2. The Civil Code of the Russian Federation. Part Four (enacted from 1 January 2008, the Federal Law of December 18, 2006 № 231-FZ, as amended by the Federal Law of March 12, 2014 № 35-FZ). Available from: <http://www1.fips.ru/wps/wcm/connect/2702c7804e2e0255aa93ae4d80890bf7/gkrf.pdf?MOD=AJPERES> (in Russian).
3. Supotnitskiy MV. Introduction to legal protection of inventions. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2012; (3): 44–7 (in Russian).
4. Supotnitskiy MV. Typical errors in formula and description of an invention for immunobiological medicine. Biopreparaty 2010; (4): 40–4 (in Russian).
5. Bahmetyeva AV, Danilina EA, Dobryakova NI, Takenaka T. Service works and inventions in the Russian and foreign law. Patenty i litsenzii: intellektualnye prava 2015; (2): 11–20 (in Russian).
6. Revinskiy OV. What has changed in section VII of the Civil Code of the Russian Federation? Patenty i litsenzii: intellektualnye prava 2015; (1): 2–11 (in Russian).
7. Semenov VI, Gavrilova EB, Lyskov NB. Patenting of drugs and their state registration: pitfalls. Patenty i litsenzii: intellektualnye prava 2015; (2): 25–31 (in Russian).
8. Mishra U. Patentability criteria in different countries. Available at SSRN 2430768. 2014.
9. Eisenberg RS. The Problem of New Uses. Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics 2005; (5): 717–740.
10. European Patent Convention, 15th Edition, 2013. Available from: [http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/00E0CD7FD461C0D5C1257C06050C376/\\$File/EPC_15th_edition_2013.pdf](http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/00E0CD7FD461C0D5C1257C06050C376/$File/EPC_15th_edition_2013.pdf) (дата обращения 05.12.2014).

ОБ АВТОРАХ:

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

Елапов Александр Александрович. Заместитель начальника отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации НИР.

Переверзев Антон Павлович. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

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

Борисевич Игорь Владимирович. Директор Центра планирования и координации научно-исследовательских работ, д-р мед. наук, профессор.

AUTHORS:

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

Elapov AA. Deputy Head of Department of publishing activity and intellectual property protection of Center for the planning and coordination of scientific research.

Pereverzev AP. Head of Scientific and Methodological Department of the Centre for Expert Evaluation of Drugs Safety. Candidate of Medical Sciences.

Bunyatyan ND. Deputy Director General for Scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Borisevich IV. Director of Center for the planning and coordination of scientific research. Doctor of Medical Sciences, professor.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Елапов Александр Александрович; Elapov@exrmed.ru

Статья поступила 30.04.2015 г.

Принята к печати 15.05.2015 г.

Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания

В.А. Меркулов, Е.И. Саканян, Т.Б. Шемерянкина, О.А. Мочикина, Н.Д. Бунятян

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

Резюме: Государственная фармакопея Российской Федерации представляет собой свод общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и подлежит переизданию не реже 1 раза в 5 лет. Очередное издание Государственной фармакопеи Российской Федерации, планируемое к выходу в свет в 2015 году, будет включать как впервые разработанные в практике отечественного, а в ряде случаев и мирового фармакопейного анализа общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи, так и статьи, представляющие собой обновленные и пересмотренные варианты общих фармакопейных статей и фармакопейных статей. Введение в действие общих фармакопейных статей и фармакопейных статей этого издания Государственной фармакопеи Российской Федерации позволит существенно повысить уровень отечественного фармакопейного анализа и обеспечит его соответствие требованиям мировых стандартов.

Ключевые слова: государственная фармакопея; общая фармакопейная статья; фармакопейная статья; качество лекарственных средств; фармакопейный анализ.

Библиографическое описание: Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Мочикина ОА, Бунятян НД. Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 54–58.

GENERAL MONOGRAPHS AND PHARMACOPEIAL MONOGRAPHS OF THE STATE PHARMACOPEIA OF THE RUSSIAN FEDERATION, XIII EDITION

V.A. Merkulov, E.I. Sakanyan, T.B. Shemeryankina, O.A. Mochikina, N.D. Bunyatyan
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal
Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The State Pharmacopoeia of the Russian Federation is a collection of general monographs and pharmacopoeial monographs. It should be reissued at least once in 5 years. The next scheduled edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation is planned for publication in 2015. It will include both first developed in national and, in some cases, global pharmacopoeial analysis general and pharmacopoeial monographs, and updated revised general and pharmacopoeial monographs. The implementation of the general and pharmacopoeial monographs of the mentioned edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation will significantly increase the level of national pharmacopoeial analysis and ensure its compliance with international standards.

Key words: State Pharmacopoeia; general monograph; pharmacopoeial monograph; drug quality; pharmacopoeial analysis.

Bibliographic description: Merkulov VA, Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Mochikina OA, Bunyatyan ND. General monographs and pharmacopoeial monographs of the State pharmacopoeia of Russian Federation, XIII edition. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 54–58.

Основная цель, которую преследует Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) – нормирование качества лекарственных средств, находящихся в обращении на отечественном фармацевтическом рынке.

В настоящее время на территории РФ действует ГФ X издания (1968 г.), ГФ XI издания (часть 1 – 1987 г., часть 2 – 1989 г.), а также ГФ XII издания (часть 1 – 2007 г.). Указанные сроки выхода этих изданий ГФ свидетельствуют о том, что они не соответствуют требованиям действующего Федерального закона от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» № 61–ФЗ по срокам переиздания Государственной фармакопеи.

Несмотря на это, общие фармакопейные статьи (ОФС) и фармакопейные статьи (ФС), включенные в Государственные фармакопеи X–XII изданий не отменены. Часть из них нуждается в пересмотре, часть статей уже потеряла свою актуальность в связи с не востребованностью. К их числу относятся такие ОФС как «Биологический метод определения активности 0,1% раствора адреналина гидрохлорида», «Биологическое испытание

новарсенола и миарсенола», «Определение степени белизны порошкообразных лекарственных средств» и другие. Необходимо также отменить и ФС на лекарственные средства, изъятые из обращения. Кроме того, нуждаются в пересмотре ФС, утвержденные в период между выпусками фармакопей, по которым отдельные предприятия выпускают ЛС и осуществляют контроль их качества, так как методы фармакопейного анализа постоянно совершенствуются.

В настоящее время для включения в очередное XIII издание ГФ РФ подготовлено 229 ОФС и 179 ФС. Они могут быть разделены на соответствующие разделы.

Раздел «Общие фармакопейные статьи» содержит: статьи на общие методы, ОФС на методы анализа, реактивы, лекарственные формы и методы их анализа; лекарственное растительное сырье и методы оценки его качества; группы иммунобиологических лекарственных препаратов и методы их анализа; лекарственные препараты из крови и плазмы крови человека и животных и методы анализа, используемые в оценке их качества; радиофармацевтические лекарственные средства.

Фармакопейные статьи представлены в разделах «Фармацевтические субстанции» и «Лекарственные препараты». Раздел «Фармацевтические субстанции» представлен фармакопейными статьями на фармацевтические субстанции синтетического или минерального происхождения, используемые в качестве действующих и/или вспомогательных веществ. Кроме того, в виде отдельного подраздела представлены фармакопейные статьи на лекарственное растительное сырье, используемое в фармацевтическом производстве, в том числе, лекарственных растительных препаратов. Раздел «Лекарственные препараты» состоит из двух подразделов: иммунобиологические лекарственные препараты и лекарственные препараты, полученные из крови и плазмы человека.

Приложения к ГФ РФ XIII издания представлены справочными таблицами: таблицей атомных масс, алкогелеметрическими таблицами, таблицей изотонических эквивалентов лекарственных веществ по натрия хлориду, таблицей количества капель в 1 г и в 1 мл и масса 1 капли жидких лекарственных препаратов при температуре 20°C по стандартному каплемеру, рисунками ИК-спектров стандартных образцов фармацевтических субстанций.

Из этого числа впервые для ГФ РФ XIII издания разработано и рекомендовано к утверждению 102 ОФС, среди которых 30 ОФС на методы анализа, 5 ОФС на лекарственные формы и 12 ОФС на методы определения фармацевтико-технологических показателей лекарственных форм, 2 ОФС на лекарственное растительное сырье и 3 ОФС на методы его анализа, 7 ОФС на группы иммунобиологических лекарственных препаратов и 31 ОФС на методы их испытаний, 3 ОФС на группы лекарственных препаратов из крови и плазмы крови человека и животных, 9 ОФС на методы анализа лекарственных препаратов, полученных из крови и плазмы крови человека и животных.

Кроме того, для включения в Государственную фармакопею РФ XIII издания впервые подготовлено 17 фармакопейных статей, среди которых 4 ФС на фармацевтические субстанции, 4 ФС на лекарственное растительное сырье, 5 ФС на иммунобиологические лекарственные препараты и 4 ФС на лекарственные препараты из крови и плазмы крови человека.

Ряд ОФС, ранее представленных в Государственной фармакопее СССР X и XI изданий (ГФ СССР X издания, ГФ СССР XI издания), исключен из практики современного фармакопейного анализа как не востребовавшиеся. Другие действующие ОФС и ФС ГФ СССР X издания, ГФ СССР XI издания (выпуск 1, 2) и Государственной фармакопее РФ XII издания (ГФ РФ XII издания) пересмотрены и дополнены материалами с учетом современных требований, научных и практических достижений в области фармакопейного анализа.

ОФС «Правила пользования фармакопейными статьями» дополнена разделами «Влажность» и «Хранение». Кроме того, внесены соответствующие уточнения в разделы «Описание», «Масса», «Объем», «Температура», «Точная навеска», «Растворители», «Индикаторы», «Пределы содержания», «Фильтрование».

В ОФС «Отбор проб» внесены определения терминов, общие положения, дополнен раздел «Правила отбора проб». Также введены новые разделы: «Отбор проб из нерасфасованных лекарственных средств и матери-

алов», «Отбор выборок лекарственных препаратов в потребительской упаковке», «Упаковка, маркировка, хранение отобранных образцов», «Требования к помещениям для отбора проб, оборудованию и персоналу».

ОФС «Ситовой анализ» разработана взамен ОФС ГФ XI издания «Определение измельченности порошков и сита» и указано назначение ситового анализа, условия и методы его проведения, классификация типовых размеров сит в соответствии с требованиями мировых стандартов.

В новой редакции ОФС «Стерилизация» приведены современные актуальные методы и условия стерилизации фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов, вспомогательных веществ и др., критерий уровня обеспечения стерилизации, дана характеристика биологических индикаторов стерилизации.

В соответствии с дополнительными данными по токсичности в ОФС «Остаточные органические растворители» внесены уточнения и добавлены сведения по растворителям с недостаточно обоснованной токсичностью.

В ОФС «Радиофармацевтические препараты» расширен раздел «Перечень показателей качества, которым должны соответствовать радиофармацевтические препараты промышленного производства и экстремального изготовления», а раздел «Период полураспада» дополнен уравнением кривой полураспада.

В ОФС «Фармацевтические субстанции» внесены существенные дополнения в раздел, характеризующий требования, предъявляемые к качеству фармацевтических субстанций (например, «Остаточные органические растворители», «Бактериальные эндотоксины или Пирогенность» и др.). Приведено отредактированное определение термина «фармацевтическая субстанция». ОФС дополнена разделами по методам биологического анализа: «Аномальная токсичность» и «Гистамин и/или Депрессорные вещества». В нее внесены такие таблицы, как «Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей для фармацевтических субстанций», «Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в пептидах, полученных синтетическим путём» и «Критерии для нормирования допустимого содержания тяжелых металлов».

ОФС «Сроки годности лекарственных средств» дополнена разделом «Испытания стабильности методом «ускоренного старения».

В ОФС «Общие реакции на подлинность» дополнительно введен раздел «Алюминий», а в ОФС «Метод сжигания в колбе с кислородом» -раздел «Селен».

Продолжено описание испытаний на чистоту и допустимые пределы примесей в лекарственных средствах. Так, впервые приведены методики определения примесей алюминия, фосфатов, ртути и селена. Методы определения примесей аммония, кальция, мышьяка, сульфатов, хлоридов и цинка и нормативные требования по их содержанию гармонизированы с требованиями мировых стандартов. В ОФС «Тяжелые металлы» дополнительно указаны методы количественного определения отдельных ионов, а в ОФС «Железо» внесены уточнения относительно концентрации реактивов.

Определение фтора в лекарственных средствах рекомендовано проводить тремя методами: титриметрическим, спектрофотометрическим и ионометрическим.

В дополнение к определению числа омыления, кислотного, эфирного и йодного чисел в ГФ РФ XIII издания включены ОФС, посвященные определению перекисного, гидроксильного и анизидинового чисел. В отличие от перекисного, анизидиновое число характеризует содержание в испытуемой фармацевтической субстанции и/или лекарственном препарате вторичных продуктов окисления (альдегидов, кетонов) и таким образом, дает полное представление о качестве анализируемого лекарственного средства.

ОФС «Определение белка» существенно переработано: изменено построение статьи, внесено уточнение в отношении определения интерферирующих веществ, расширено описание спектрофотометрического и колориметрического методов определения белка, введен флуориметрический метод определения белка с использованием о-фталальдегида. Исключен такой метод, как определение белка с реактивом Несслера - данный метод включен в отдельную ОФС «Определение белкового азота с реактивом Несслера с предварительным осаждением белкового материала в иммунобиологических лекарственных препаратах».

Для характеристики основного показателя качества препаратов-антацидов в ГФ РФ XIII издания впервые включена ОФС «Определение кислотнейтрализующей способности».

Современными спектроскопическими методами исследования структуры и качества лекарственных средств являются методы рамановской спектроскопии, рентгеновской флуоресцентной спектроскопии, метод спектроскопии в ближней инфракрасной области спектра, спектроскопии в инфракрасной области спектра, спектроскопии в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, атомно-эмиссионной спектроскопии, флуориметрии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрии и др. С учетом современных возможностей спектроскопических методов были впервые разработаны такие ОФС, как «Рамановская спектроскопия», «Рентгеновская флуоресцентная спектроскопия», «Масс-спектрометрия» и «Спектрометрия в ближней инфракрасной области».

Необходимость введения ОФС «Полиморфизм» и «Кристалличность» обусловлена актуальностью оценки полиморфизма и степени кристалличности или содержания аморфной фракции в фармацевтических субстанциях, что в последующем определяет терапевтический эффект лекарственных средств, существенно влияет на параметры их биологической доступности.

ОФС «Атомно-эмиссионная спектроскопия и атомно-абсорбционная спектроскопия» ГФ XII издания (часть 1) разделена на две ОФС: «Атомно-эмиссионная спектроскопия» и «Атомно-абсорбционная спектроскопия». В очередном издании ГФ РФ будет представлена переработанная и дополненная версия ОФС «Атомно-эмиссионная спектроскопия».

В новой редакции ОФС «Флуориметрия» изменена формулировка определения метода в сторону большей лаконичности и универсальности, приведены фармацевтические вещества, для которых доступен этот метод определения, описаны источники возбуждающего излучения, приведено понятие Стоксова сдвига с кратким обоснованием причины этого явления, конкретизированы группы соединений с флуоресцентными свойства-

ми, дополнен список факторов, влияющих на интенсивность флуоресценции.

Впервые в Государственную фармакопею включены общие фармакопейные статьи «Оптическая микроскопия» и «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света». В отличие от метода микроскопии метод исследования дисперсных систем на основе рассеяния лазерного света позволяет проводить оценку всех частиц, является неdestructивным и позволяет измерять размер частиц в диапазоне от 0,1 мкм до 3 мм в отличие от оптической микроскопии, применяемой для характеристики частиц размером от 1 мкм и более.

Потере в массе при высушивании и определению воды посвящено две отдельные статьи. В дополнение к полумикрометоду К. Фишера описан кулонометрический метод (микрометод), позволяющий количественно определять микроколичества воды в лекарственных средствах.

В ОФС «Вязкость» изменено определение для ньютоновских жидкостей, охарактеризованы условия определения вязкости на ротационном вискозиметре. В качестве новых внесены следующие подразделы: «Вискозиметры с концентрическим цилиндром (абсолютные вискозиметры)», «Вискозиметры с системой конус-плоскость (абсолютные вискозиметры)» и «Вискозиметр со шпинделем (относительные вискозиметры)».

Разработка ОФС «Электропроводность» была вызвана необходимостью включения этого показателя качества и метода его определения в ФС «Вода очищенная» и «Вода для инъекций».

Альтернативным или дополнительным к хроматографическим методам испытаний является метод электрофореза. При пересмотре ОФС «Электрофорез» особое внимание было уделено описанию наиболее широко востребованного в фармацевтическом анализе метода электрофореза белков в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом. По сравнению с традиционным электрофорезом введение капиллярного электрофореза сделало возможным автоматизированное количественное определение не только заряженных больших молекул или микрочастиц, но катионов, анионов и нейтральных соединений.

Метод электрофореза в полиакриламидном геле широко используется при разделении различных белков и оценки их молекулярной массы. Варьируя концентрацию полиакриламида в геле можно контролировать диапазон молекулярных масс разделяемых белков, что очень удобно для получения точных результатов. Фракционирование белковых молекул с помощью этого метода широко применяется для контроля качества лекарственных препаратов белковой природы.

Впервые в практику отечественного фармакопейного анализа вводится автоматический элементный анализ, который позволяет значительно упростить анализ органических соединений, содержащих в своем составе азот, серу, хлор, бром, кислород и другие элементы. Определение основано на высокотемпературном окислительном разложении исследуемых веществ и последующем селективном определении соответствующих этим элементам продуктов разложения методом газовой хроматографии. Одним из достоинств автоматического элементного анализа является возможность использования одного стандартного образца с известным содержанием определяемого элемента для оценки качества различных лекарственных средств по этому элементу.

Определение адсорбционной активности энтеросорбентов является специфическим показателем качества данного класса лекарственных препаратов. Адсорбционная активность применяется для характеристики поглощающей способности энтеросорбентов, методики ее определения нашли отражение в данной ОФС.

Включенные в ГФ РФ XIII издания статьи, описывающие биологические методы контроля качества лекарственных средств, соответствуют современному подходу к биологическим испытаниям. В ОФС «Бактериальные эндотоксины» впервые вводится описание фотометрических методов определения бактериальных эндотоксинов: турбидиметрический и хромогенный.

Из ОФС «Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды» при ее пересмотре исключен метод биологической оценки содержания сердечных гликозидов, проводимый на кошках.

ОФС «Микробиологическая чистота» существенно доработана и дополнена новыми разделами, в том числе относительно требований, предъявляемых к иммунологическим лекарственным препаратам.

Пересмотр ОФС «Определение эффективности антимикробных консервантов» позволил внести в нее соответствующие дополнения и уточнения, касающиеся категорий лекарственных средств, в состав которых входят консерванты, и критериев оценки эффективности антимикробных консервантов лекарственных препаратов.

Пересмотр ОФС «Реактивы. Индикаторы» привел к значительному увеличению перечня реактивов и индикаторов, применяемых в фармакопейном анализе. Химические названия реактивов и индикаторов даны в соответствии с требованиями Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC). Указаны регистрационные номера CAS (Chemical Abstracts Service) химических веществ, внесенных в реестр Химической реферативной службы. Внесены уточнения и дополнения в химические формулы и физические параметры реактивов и индикаторов.

При пересмотре ОФС «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний» была разделена на две ОФС: «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» и «Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами».

Впервые в ГФ РФ XIII издания разработаны и включены такие ОФС, как «Лекарственные формы», «Лекарственные формы для ингаляций», «Трансдермальные пластыри», «Растворы» и «Гранулы резаноспрессованные».

ОФС «Лекарственные формы» содержит основные термины и определения, классификацию лекарственных форм, общие требования к производству/изготовлению, оценке качества, упаковке, маркировке и хранению лекарственных препаратов в соответствующих лекарственных формах. В данной ОФС приведены показатели качества, которые являются обязательными для оценки качества лекарственного препарата в любой лекарственной форме, а также показатели качества, характеризующие особенности производства/изготовления лекарственного препарата и входящих в его состав действующих и вспомогательных веществ.

17 ОФС на лекарственные формы введены взамен соответствующих статей ГФ СССР XI издания, с внесением в них дополнений и изменений.

Большинство ОФС на методы оценки фармацевтико-технологических показателей качества лекарственных форм включены в ГФ РФ XIII издания впервые. Отдельные ОФС разработаны на методы анализа, ранее описанные в статьях ГФ XI на лекарственные формы (методы определения извлекаемого объема лекарственных форм для парентерального применения, истираемости таблеток, времени полной деформации суппозиторий на липофильной основе, распадаемости таблеток и капсул).

Впервые разработаны и включены в ГФ РФ XIII издания ОФС на такие методы определения фармацевтико-технологических показателей качества лекарственных форм, как «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах», «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения», «Масса (объем) содержимого упаковки», «Однородность дозирования», «Однородность массы дозированных лекарственных форм», «Прочность таблеток на раздавливание», «Распадаемость суппозиторий и вагинальных таблеток», «Растворение для суппозиторий на липофильной основе», «Степень сыпучести порошков», «Растворение для трансдермальных пластырей».

Подраздел «Лекарственное растительное сырье и методы его анализа» включает 23 ОФС и 55 ФС. Требования к отбору проб, хранению, упаковке, маркировке и транспортированию лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов представлены в подразделе «Общие статьи» в ОФС «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», ОФС «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» и ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Общие требования к лекарственному растительному сырью изложены в ОФС «Лекарственное растительное сырье». 12 ОФС посвящены методам анализа лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. В 8 ОФС описаны требования к методам анализа лекарственного растительного сырья в зависимости от морфологических групп: цветков, плодов, семян, почек, трав, листьев, коры и подземных органов. Также в данном разделе представлены 2 ОФС на лекарственные средства растительного происхождения: ОФС «Масла жирные растительные» и «Масла эфирные».

ОФС «Лекарственное растительное сырье» разработана и включена впервые в ГФ РФ. В данной статье приведена классификация лекарственного растительного сырья в зависимости от морфологических групп, измельченности, содержания той или иной группы биологически активных веществ, приведены основные показатели качества лекарственного растительного сырья и общие требования к хранению и упаковке.

Из 12 ОФС на методы анализа лекарственного растительного сырья 3 ОФС включены в ГФ РФ XIII издания впервые, 9 ОФС переработаны и введены взамен статей ГФ СССР XI издания. Впервые включены в практику отечественного фармакопейного анализа: ОФС «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных раститель-

ных препаратах», ОФС «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», ОФС «Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья».

В ГФ РФ XIII издания включены новые виды лекарственного растительного сырья разрешенные к медицинскому применению, такие как аронии черноплодной сухие плоды, гинкго двулопастного листья, донника трава и тополя почки. Структура фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье гармонизирована с требованиями мировых фармакопейных стандартов на лекарственное растительное сырье.

В подраздел «Группы иммунобиологических лекарственных препаратов и методы их анализа» включены 43 ОФС и 48 ФС на иммунобиологические препараты.

К ИЛП относятся вакцины, анатоксины, сыворотки и аллергены.

Впервые в практику отечественного фармакопейного анализа введены ОФС на отдельные группы ИЛП, такие как «Бактериофаги лечебно-профилактические», «Пробиотики», «Бифидосодержащие пробиотики», «Колисодержащие пробиотики», «Лактосодержащие пробиотики», «Споровые пробиотики» и «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК».

Из 48 ФС на ИЛП, включенные в ГФ РФ XIII издания, 5 ФС разработаны впервые в практике отечественного фармакопейного анализа: «Вакцина дизентерийная против шигелл Зонне липополисахаридная», «Вакцина против краснухи культуральная живая», «Вакцина оспенная инактивированная», «Имуноглобулин человека противоспепный». ФС «Пирогенал, суппозитории ректальные» разработана впервые в практике отечественного и мирового фармацевтического анализа.

Лекарственные препараты из крови и плазмы крови человека и животных представлены 13 ОФС и 8 ФС.

К лекарственным препаратам из крови и плазмы крови человека относятся препараты альбумина челове-

ка, препараты иммуноглобулинов человека и препараты факторов свертывания крови, содержащие один из факторов свертывания крови или их комбинацию.

12 ОФС на лекарственные препараты из крови и плазмы крови человека и животных в ГФ РФ XIII издания представлены впервые.

В фармакопейных статьях на фармацевтические субстанции синтетического и минерального происхождения приведены химические названия лекарственных веществ в соответствии с требованиями Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), показатели качества, их нормируемые значения и соответствующие методы анализа этих показателей.

В качестве основного метода идентификации рассматривается метод инфракрасной спектроскопии, дающий наиболее достоверный результат. Для ряда субстанций в Приложении к ГФ РФ XIII издания размещены рисунки ИК-спектров стандартных образцов этих фармацевтических субстанций.

При количественном определении предпочтение отдается классическим титриметрическим методам анализа. Наряду с этим широко используются и современные методы физико-химического анализа, такие как спектроскопия в ультрафиолетовой области, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография, предполагающие использование стандартных образцов. Содержание активного вещества приводится в пересчете на сухое (если определяется потеря в массе при высушивании), на безводное (если определяется вода) или на безводное, не содержащее остаточных органических растворителей вещество.

Таким образом, введение в действие ОФС и ФС, подготовленных для очередного, XIII издания ГФ РФ позволит не только отменить или заменить морально устаревшие статьи ГФ РФ предыдущих изданий, но и обеспечит соответствие уровня отечественного фармакопейного анализа требованиям мировых стандартов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.
2. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1. М.: Медицина; 1987.
3. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 2. М.: Медицина; 1989.
4. Государственная фармакопея РФ. 12-е изд. Часть 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2007.

ОБ АВТОРАХ:

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

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

Саканян Елена Ивановна. Директор Центра фармакопеи и международного сотрудничества, д-р фарм. наук, профессор.

Шемерянкина Татьяна Борисовна. Начальник отдела государственной фармакопеи и фармакопейного анализа, канд. фарм. наук.

Мочкина Ольга Алексеевна. Научный сотрудник отдела государственной фармакопеи и фармакопейного анализа.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Шемерянкина Татьяна Борисовна; Shemeryankina@expmed.ru

Статья поступила 15.04.2015 г.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina; 1968 (in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of USSR. 11th ed. V. 1. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian).
3. The State Pharmacopoeia of USSR. 11th ed. V. 2. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
4. The State Pharmacopoeia of Russian Federation. 12th ed. V. 1. Moscow: Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2007 (in Russian).

AUTHORS:

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

Merkulov VA. First Deputy Director General. Doctor of Medical Sciences, professor. Sakanyan EI. Director of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Shemeryankina TB. Head of the Department of State Pharmacopoeia and pharmacopoeia analysis. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Mochikina OA. Researcher of the Department of State Pharmacopoeia and pharmacopoeia analysis.

Bunyatyanyan ND. Deputy Director General for Scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Принята к печати 15.05.2015 г.

Анализ структуры затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре в 2009–2011 годах

Н.В. Михеева¹, О.В. Решетько¹, С.И. Курносов²

¹ ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов, Россия

² ГУЗ «Областная клиническая больница», 410053, Саратов, Россия

Резюме: Фармакоэкономический анализ включал оценку структуры прямых затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в 2009–2011 годах в стационарных лечебных учреждениях г. Саратова (762 пациента) с использованием ABC- и частотного анализа. По результатам этого анализа было выявлено наличие в группе «А» лекарственных препаратов без доказанной эффективности и очень высокая доля затрат на них (75,67%) от бюджета закупок. Отмечено недостаточное применение лекарственных средств, применяемых при лечении инфаркта мозга и имеющих научно обоснованные доказательства эффективности и безопасности. Напротив, широкое распространение получило применение препаратов без доказанной эффективности, что приводит к увеличению финансовых потерь государства и населения. Результаты проведенного клинико-экономического анализа показали необходимость изменения структуры затрат на фармакотерапию данного заболевания в стационарах города.

Ключевые слова: ABC-анализ; частотный анализ; фармакоэкономика; инфаркт мозга.

Библиографическое описание: Михеева НВ, Решетько ОВ, Курносов СИ. Анализ структуры затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре в 2009–2011 гг. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 59–64.

THE ANALYSIS OF COST STRUCTURE IN PHARMACOTHERAPY OF CEREBRAL INFARCTION IN HOSPITAL FOR THE PERIOD OF 2009–2011

N.V. Mikheeva¹, O.V. Reshet'ko¹, S.I. Kurnosov²

¹State Budgetary Educational Institution HVE «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 410012, Saratov, Russia

²State Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», 410053, Saratov, Russia

Abstract: Pharmacoeconomic analysis includes the assessment of direct cost structure in pharmacotherapy of cerebral infarction for the period of 2009–2011 in healthcare institutions in Saratov (762 patients) based on ABC analysis and frequency analysis. The results of the mentioned analysis showed the presence of drugs without proven efficacy and a very high associated cost component (75.67%) of purchasing budget in drug group «A». It was revealed, that the drugs of scientifically substantiated efficacy and safety are not used sufficiently in treatment of cerebral infarction. On the other hand the drugs without proven efficacy are widely used, which leads to an increase in financial losses of the state and population. The results of clinical and economic analysis showed the need for changing the cost structure for drug therapy of the mentioned disease in hospitals.

Key words: ABC-analysis; frequency analysis; pharmacoeconomics; cerebral infarction.

Bibliographic description: Mikheeva NV, Reshet'ko OV, Kurnosov SI. The analysis of cost structure in pharmacotherapy of cerebral infarction in hospital for the period of 2009–2011. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 59–64.

Введение. Инфаркт мозга является серьезной медицинской и социальной проблемой [1, 2, 3, 4, 5], а также весомым источником финансовой нагрузки во всем мире [6, 7, 8]. Несмотря на явно недостаточный бюджет российского здравоохранения, широко используются лекарственные средства (ЛС), эффективность которых не доказана (или наоборот, доказана их неэффективность) [9]. Назначение данных ЛС является нерациональным, что ведет к низкой эффективности проводимого лечения [10, 11] и приносит ущерб бюджету здравоохранения [12]. Поэтому вопросы рационального выбора лекарственной терапии становятся все более актуальными [13, 14].

Наиболее эффективным способом оптимизации и индивидуализации фармакотерапии с использованием бюджета здравоохранения является рациональный отбор и применение ЛС [15]. Проведение фармакоэкономического мониторинга является необходимым условием повышения эффективности фармакотерапии различными группами ЛС [16, 17, 18].

Цель исследования. Проанализировать структуру затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре в 2009–2011 гг.

Материалы и методы. Проведено фармакоэкономическое исследование, включающее оценку структуры прямых затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в 2009–2011 годов в стационарных медицинских учреждениях г. Саратова (762 пациента) с использованием ABC- и частотного анализа. ABC анализ показал процентное распределение расходов на ЛС в исследуемой группе больных. Группа «А» состояла из ЛС, затраты на которые составили 80% расходов на все применявшиеся ЛС, группа «В» – 15% всех расходов и группа «С» – 5% расходов. ЛС располагались в порядке убывания затрат на их применение с вычислением процента от затрат на все ЛС. ЛС были сгруппированы по достижению пороговых значений (80%, 15%, 5%), согласно указанным категориям. Проведен ABC анализ по международным непатентованным наименованиям (МНН) ЛС и по основным фармакотерапевтическим группам ЛС. Рассчитывали количество и частоту применения каждого препарата, использовавшегося для лечения инфаркта мозга и его осложнений в стационаре. ЛС с доказанной эффективностью считались ЛС, соответ-

ствующие классу рекомендаций I-II и уровню доказательности A-B [25; 35], то есть препараты улучшающие прогноз и исход у пациентов с инфарктом мозга. Средняя стоимость препаратов по МНН выводилась на основании средней оптовой стоимости торговых препаратов. Полученные данные обрабаты-

вались с помощью программ Excel и Statistica 10 для Windows XP.

Результаты и их обсуждение. Результаты ABC и частотного анализа, а также уровни доказательности в фармакотерапии инфаркта мозга представлены в табл. 1 и табл. 2.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ABC- И ЧАСТОТНОГО АНАЛИЗА В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МОЗГА НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ В 2009–2011 ГГ.

№	МНН или фармакотерапевтическая группа	Затраты		Количество пациентов		Класс рекомендаций и уровень доказательности
		рубли	%	n=762	%	
Группа А (80% затрат)						
1	Натрия хлорид	141510,79	15,1	586	76,9	IIa, C
2	Актовегин	108760,41	11,6	187	24,5	III, A
3	Пирацетам	78874,87	8,4	544	71,4	III, A
4	Холина альфосцерат	63613,69	6,8	48	6,3	IIa, C
5	Гепарин натрия	55826,49	5,9	65	8,5	III, A
6	Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота	50956,50	5,4	43	5,7	IIa, C
7	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	47729,43	5,1	141	18,5	IIa, C
8	Декстроза	44923,04	4,8	279	36,6	III, A
9	Цитиколин	37586,39	4,0	29	3,8	IIb, A
10	Метилэтилпиридинол	30483,04	3,3	158	20,8	IIa, C
11	Эноксапарин натрия	22215,48	2,4	35	4,6	III, A
12	Магния сульфат	18590,17	2,0	660	86,6	III, A
13	Полипептиды коры головного мозга скота	15675,07	1,7	29	3,8	III, A
14	Калия хлорид	15189,3	1,6	647	84,9	Исследования не проводились
15	иАПФ (эналаприл, фозиноприл, каптоприл)	14767,27	1,57	493	64,7	Исследования не проводились
Группа В (15% затрат)						
16	Антибиотики	13989,7	1,49	147	19,3	II, B
17	Церебролизин	13924,22	1,48	6	0,8	IIb, B
18	ЛС других групп*	12896,48	1,38	423	52,5	Не используют для лечения
19	Гидроксиэтилкрахмал	12619,63	1,35	26	3,4	IIa, C
20	Миотропные спазмолитики (бенциклан, аминофиллин)	11678,01	1,25	118	15,5	III, B
21	Инсулин	9805,81	1,05	282	37,0	I, A
22	Тиоктовая кислота	9609,4	1,03	11	1,0	C
23	Бета-адреноблокаторы	8259,37	0,88	359	47,1	III, A
24	Фуросемид	8171,25	0,87	170	22,3	III, C
25	Другие диуретики (спиронолактон, гидрохлортиазид)	8131,86	0,86	189	24,8	Исследования не проводились
26	Ницерголин	8039,33	0,86	32	4,2	C
27	Ацетилсалициловая кислота	7764,99	0,83	628	82,4	I, A
28	Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	7291,98	0,78	83	10,9	C
29	Лизиноприл	6791,22	0,72	90	11,8	IIa, B
Группа С (5% затрат)						
30	Винпоцетин	6379,19	0,68	134	17,6	C
31	Надропарин кальция	6342,07	0,68	9	1,2	III, A

Продолжение таблицы 1

№	МНН или фармакотерапевтическая группа	Затраты		Количество пациентов		Класс рекомендаций и уровень доказательности
		рубли	%	n=762	%	
32	Аторвастатин	4285,24	0,46	42	5,5	I, А
33	Глицин	4185,40	0,45	221	29	IIb, В
34	Симвастатин	4088,31	0,44	28	3,7	I, А
35	Дигидропиридиновые БКК	3364,44	0,36	121	15,9	III, С
36	Витамины	2895,98	0,31	182	23,9	С
37	Пентоксифиллин	2372,25	0,25	109	14,3	III, А
38	Антигипертензивные центрального действия	2287,38	0,24	23	3,0	I, С
39	Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин	2223,05	0,23	2	0,3	IIa, В
40	Индапамид	2090,30	0,22	205	26,9	I, А
41	Периндоприл	1904,87	0,2	19	2,5	I, А
42	Преднизолон	1811,88	0,19	42	5,5	III, А
43	Анксиолитики	1663,34	0,18	110	14,4	С
44	Лозартан	1426,81	0,15	16	2,1	I, А
45	Нитраты	1216,74	0,13	67	8,8	III, В
46	Бетагистин	861,05	0,09	29	3,8	В
47	Дипиридамол	669,22	0,07	6	0,8	I, А
48	Клопидогрел	630,15	0,07	4	0,5	I, А
49	Варфарин	440,92	0,05	13	1,7	I, А
50	Инозин	340,40	0,04	15	1,9	С
51	Валсартан	160,00	0,01	3	0,4	I, А
	Итого	937 314,18	100			

Примечание: ЛС других групп*: НПВС, H1-гистаминоблокаторы; ингибиторы протонного насоса; пероральные сахароснижающие ЛС; противорвотные ЛС; антиаритмические ЛС.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ АВС-АНАЛИЗА И УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНФАРКТА МОЗГА ЗА 2009–2011 ГГ., КОЛИЧЕСТВО ПРЕПАРАТОВ

Группы АВС-анализа	Класс рекомендаций I-II, уровень доказательности А-В	Класс рекомендаций III или уровень доказательности С	Итого
А	1 (2%)	14 (27,4%)	15 (29,4%)
В	5 (9,8%)	9 (17,7%)	14 (27,5%)
С	12 (23,5%)	10 (19,6%)	22 (43,1%)
Итого	18 (35,3%)	33 (64,7%)	51 (100%)

Общее количество препаратов составило 51, из них в группу А вошли 15 препаратов (29,4%), в группу В – 14 препаратов (27,5%), в группу С – 22 препаратов (43,1%). На все препараты анализируемого перечня было израсходовано 937 314,18 руб. По результатам исследования 18 препаратов (35,3% наименований от общего перечня) были отнесены к препаратам с доказанной эффективностью и 33 (64,7%) – к второстепенным ЛС, не имеющим доказательной базы.

Препараты с доказанной эффективностью: антиагреганты, антикоагулянты, антигипертензивные (иАПФ, сартаны), гиполипидемические ЛС – вошли в группу «С» и затраты на них составили минимальную статью расходов. Так, затраты на антиагрегантную терапию инфаркта мозга составили 0,97% от общих затрат на фармакотерапию, на использование пероральных антикоагулянтов (варфарин) – 0,05%. Из антиагрегантов

(класс I, уровень А) [19, 25, 35] в основном использовалась ацетилсалициловая кислота, которая являлась дешевым препаратом, другие, более дорогостоящие антиагрегантные препараты (клопидогрел) в терапии применялись в единичных случаях.

Из интигипертензивных ЛС наиболее часто назначался эналаприл, хотя при лечении больных инфарктом мозга подтверждена эффективность с позиций доказательной медицины периндоприла и индапамида [37, 38, 39], которые применялись в единичных случаях. Лизиноприл, эффективно снижающий артериальное давление в остром периоде инфаркта мозга [40] назначался 11,8% больных.

Несмотря на то, что терапия аторвастатином снижает частоту повторных инсультов [41], при проведении частотного анализа отмечена низкая частота назначения данного ЛС. Прием симвастатина так же досто-

верно снижает частоту сосудистых событий у больных с инсультом в анамнезе, и, кроме того, уменьшает частоту заболеваемости инсультом у больных с другими типами сосудистых поражений [42], однако в реальной практике симвастатин применялся в единичных случаях.

Второстепенные ЛС, не имеющие доказательной базы, вошли в группу «А», затраты на которую составили 80% общих затрат, на них было израсходовано 746 701,94 руб. В тройку препаратов-лидеров вошли натрия хлорид, актовегин и пирацетам. Наиболее затратным оказался физиологический раствор натрия хлорида, как самая распространенная инфузионная среда. На стимулятор регенерации тканей и антигипоксанта актовегин приходилось 11,6% всех средств, несмотря на то, что его эффективность при лечении больных инфарктом мозга не подтверждена с позиций доказательной медицины: данный препарат не указан ни в национальных рекомендациях, ни в стандартах ведения пациентов с инфарктом мозга [19]. К нейропротекторам, вошедшим в группу расходов «А», помимо пирацетама, назначение которого в остром периоде инфаркта мозга не соответствует ни стандартам ведения данных больных (по стандартам рекомендовано назначение данного ЛС в форме таблеток в восстановительном периоде), ни клиническим рекомендациям, где отмечена неэффективность его применения при инфаркте мозга, были отнесены еще 7 препаратов с нейропротекторными, ноотропными, антиоксидантными свойствами. Затраты на них составили 36,7% от всех затрат из-за частого их использования и достаточно высокой цены данных ЛС. Единственный препарат из группы расходов «А», для которого проводился мета-анализ и рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с ослеплением был цитиколин (4,0% затрат), однако были получены противоречивые данные об его эффективности по сравнению с плацебо [20, 21, 22, 23, 24].

Также в группу «А» вошли прямые антикоагулянты (гепарин натрия, эноксапарин натрия). С позиции доказательной медицины ранее (в пределах 2-х недель от начала заболевания) назначение антикоагулянтов не рекомендуется, так как увеличивает частоту геморрагических осложнений [19, 25, 26]. Однако данная группа ЛС может быть использована для профилактики тромбоза глубоких вен голени и тромбоза легочной артерии [27, 28, 29]. Предпочтение следует отдавать низкомолекулярным гепаринам в связи с их лучшей биодоступностью, меньшей кратностью введения, предсказуемостью эффектов и отсутствием необходимости в жестком лабораторном контроле у подавляющего большинства больных [19]. Однако в проанализированных историях болезней цели назначения прямых антикоагулянтов были не указаны, поэтому оценить адекватность использования данной терапии невозможно.

Частотный и ABC-анализ применяемых при инфаркте мозга медикаментов показал высокую частоту превентивного назначения антибиотикотерапии — 19,3% пациентов. Несмотря на значимое влияние гипертер-

мии на течение и исход инсульта, профилактическое назначение антибактериальных препаратов не рекомендовано в связи с риском формирования бактериальной резистентности [19, 25].

При оценке затрат на ЛС группы «В» отмечено, что в лечении инфаркта мозга у каждого пятого пациента использовали петлевой диуретик фуросемид. Широкое его применение, в частности при лечении больных инфарктом мозга в остром периоде, является тактически неверным, так как ведет к резкому повышению уровня гематокрита и углублению имеющейся неврологической симптоматики [30]. Таким образом, затраты на его использование в данном случае не обоснованы.

При проведении частотного анализа было отмечено применение миотропных спазмолитиков (аминофиллин, бенциклан) у 15,5% больных, однако эффективность данной группы ЛС в остром периоде инфаркта мозга не доказана [31], соответственно затраты на нее были также не обоснованы.

Эффективность применения глюкокортикоидов при лечении больных инфарктом мозга не доказана [32, 33, 34], однако у 5,5% больных использовали преднизолон.

Препараты без доказанной эффективности — нейропротекторы и церебровасодилаторы — составили четверть ЛС группы «В», на которые было потрачено 4,15% от всех затрат на ЛС, несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению острого инфаркта мозга при помощи нейропротективных препаратов [25, 26, 35]. В том числе использование церебролизина не подтверждено надежными доказательствами [36].

Эффективность пентоксифиллина у пациентов с инфарктом мозга окончательно не доказана [19, 26, 35], не указан он и в стандартах ведения пациентов с инсультом, однако в реальной клинической практике он продолжает использоваться.

По результатам исследования можно отметить факт наличия в группе расходов «А» 27,4% препаратов из числа проанализированных, не имеющими доказанную эффективность для лечения инфаркта мозга, на которые было потрачено 75,67% всех средств на ЛС.

Препараты группы «В» составили 15% от общих затрат, на них было израсходовано 138 973,25 руб. Расходы на группу С (5% от общих затрат) составили 51 638,99 руб.

Заключение. Таким образом, по результатам ABC- и частотного анализа за 2009–2011 гг. фармакотерапия больных инфарктом мозга остается недостаточно рациональной с позиции доказательной медицины. В ходе исследования выявлено недостаточное применение ЛС, улучшающих течение и прогноз данного заболевания, и широкое применение ЛС без доказанной эффективности, назначение которых приводит к увеличению финансовых потерь государства и населения, как за счет их стоимости, так и за счет стоимости их неэффективности. Поэтому в стационарах г. Саратова необходимо изменение структуры затрат на фармакотерапию инфаркта мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hojs R. Renal Dysfunction and Ischemic Stroke. *Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš*. 2013; 30(4): 185–191.
2. Белоусов ДЮ. Фармакоэкономика: зачем, где и как проводить фармакоэкономические исследования? *Фармакоэкономика* 2011; (1): 13–15.

REFERENCES

1. Hojs R. Renal Dysfunction and Ischemic Stroke. *Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš*. 2013; 30(4): 185–191.
2. Belousov DY. Pharmacoeconomics: why, where and how to conduct pharmacoeconomic studies? *Farmakoekonomika* 2011; (1): 13–15 (in Russian).
3. Ostrovskaya VO. Evaluation of clinical practice: the treatment of patients with acute stroke. *Lekarstvenny vestnik* 2012; 6(46): 31–38 (in Russian).

- Островская ВО. Оценка реальной клинической практики: лечение пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. *Лекарственный вестник* 2012; 6(46): 31–38.
- Фонякин АВ. Актуальные направления вторичной профилактики ишемического инсульта. *Нервные болезни* 2012; (2): 2–7.
- Шандалин ВА. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций – к реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2012; (2): 35–41.
- Laslett LJ. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues. A Report From the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(25): 1–49.
- Алфимова ГЮ. Регистр инсульта в Смоленской области. *Бюллетень сибирской медицины* 2008; (5): 19–23.
- Мартыничук СА. Медико-экономическая оценка и обоснование совершенствования организационных форм оказания стационарной помощи при мозговом инсульте. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/473/30/lang.ru/>.
- Симерзин ВВ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. *Вестник Самарского государственного университета – Естественная серия* 2008; 2(61): 303–11.
- Wiffen P. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra* 2002; June: 1–16.
- Сапожникова ИЕ. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; (3): 8–13.
- Котельников ГП. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: Монография. Самара: СамГМУ; 2000.
- World Health Organisation: The World Medicines Situation 2011. Rational use of medicines. Geneva: WHO; 2011.
- Стародубов ВИ. Концептуальные вопросы развития здравоохранения и фармацевтического сектора Российской Федерации. СПб: Издательство СПб ГМУ; 1999.
- Белоусов ЮБ. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Том I. Руководство для практикующих врачей. М.: Бионика; 2002.
- Петров ВИ. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Белоусов ДЮ. Фармакоэкономика: зачем, где и как проводить фармакоэкономические исследования? *Фармакоэкономика* 2011; (1): 13–15.
- Ягудина РИ. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2012; 5(4): 3–8.
- Гусев ЕИ. *Неврология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis.* 2008; 5(4): 167–77.
- Bolland K. Evaluation of a sequential global test of improved recovery following stroke as applied to the ICTUS trial of citicoline. *Pharm Stat.* 2009; 8(2): 136–49.
- Dávalos A. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012; 380(9839): 349–57.
- Álvarez-Sabin J. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. *Brain Sci.* 2013; 3(3): 1395–414.
- Overgaard K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. *The Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases* 2014; 23(7): 1764–69.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457–507.
- Jauch EC. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 31(4): 870–947.
- Kamphuisen PW. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005; (3): 1187–94.
- Diener HC. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: Results of the protect trial. *Stroke* 2006; 37: 139–44.
- Sherman DG. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (prevail study): An open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347–55.
- Bardutzky J. Antiedema Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 3084–94.
- Bath PM. Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues for acute ischaemic stroke (Review). *The Cochrane Collaboration* 2009; (1): 1–14.
- Norris JW. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292(6512): 21–23.
- Qizilbash N. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076379>
- Sandercock PA. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901674>
- Adams HP. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke* 2007; 38: 1655–711.
- Зиганшина ЛЕ. Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта. *Вестник РАМН* 2013; (1): 21–29.
- Fonyakin AV. Topical areas of secondary prevention of ischemic stroke. *Nervnye bolezni* 2012; (2): 2–7 (in Russian).
- Shandalin VA. Secondary prevention of ischemic stroke: from recommendations – to the clinical practice. *Neurologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika* 2012; (2): 35–41.
- Laslett LJ. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues. A Report From the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(25): 1–49.
- Alfimova GYu. Register stroke in the Smolensk region. *Bulleten sibirskoy meditsiny* 2008; (5): 19–23 (in Russian).
- Martynchik SA. Medico-economic evaluation and justification of improving organizational forms of inpatient care for stroke. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/473/30/lang.ru/>.
- Simerzin VV. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. *Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo universiteta* 2008; 2(61): 303–11.
- Wiffen P. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra* 2002; June: 1–16.
- Sapozhnikova IE. Treatment of cardiovascular diseases in patients with Type 2 diabetes in the clinical practice. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* 2009; (3): 8–13 (in Russian).
- Kotelnikov GP. Evidence-based medicine. Evidence-based medical practice: Monograph. Samara: Samara State Medical University; 2000 (in Russian).
- World Health Organisation: The World Medicines Situation 2011. Rational use of medicines. Geneva: WHO; 2011.
- Starodubov VI. Conceptual issues of health care and pharmaceutical sector of the Russian Federation. St. Petersburg: St. Petersburg State Medical University; 1999. (in Russian).
- Belousov YuB. Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy. Volume I. Guidelines for practitioners. Moscow: Bionika; 2002 (in Russian).
- Petrov VI. Clinical pharmacology and pharmacotherapy in real medical practice: a master class: the textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
- Belousov DYU. Pharmacoeconomics: why, where and how to conduct pharmacoeconomic studies? *Farmakoeconomika* 2011; (1): 13–15 (in Russian).
- Yagudina RI. Analysis Methodology «cost-effectiveness» in conducting pharmacoeconomic studies. *Farmakoeconomika* 2012; 5(4): 3–8 (in Russian).
- Gusev EI. *Neurology. National guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
- Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis.* 2008; 5(4): 167–77.
- Bolland K. Evaluation of a sequential global test of improved recovery following stroke as applied to the ICTUS trial of citicoline. *Pharm Stat.* 2009; 8(2): 136–49.
- Dávalos A. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012; 380(9839): 349–57.
- Álvarez-Sabin J. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. *Brain Sci.* 2013; 3(3): 1395–414.
- Overgaard K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. *The Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases* 2014; 23(7): 1764–69.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457–507.
- Jauch EC. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 31(4): 870–947.
- Kamphuisen PW. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005; (3): 1187–94.
- Diener HC. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: Results of the protect trial. *Stroke* 2006; 37: 139–44.
- Sherman DG. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (prevail study): An open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347–55.
- Bardutzky J. Antiedema Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 3084–94.
- Bath PM. Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues for acute ischaemic stroke (Review). *The Cochrane Collaboration* 2009; (1): 1–14.
- Norris JW. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292(6512): 21–23.
- Qizilbash N. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076379>
- Sandercock PA. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901674>
- Adams HP. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke* 2007; 38: 1655–711.
- Ziganshina LE. Cerebrolysin in the treatment of acute ischemic stroke. *Vestnik RAMN* 2013; (1): 21–29 (in Russian).
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108(9): 710–17.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.

37. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108(9): 710–17.
38. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
39. Castillo J. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain in jury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520–26.
40. Eveson DJ. Lisinopril for the treatment of hypertension within the first 24 hours of acute ischemic stroke and follow-up. *Am J Hypertens* 2007; 20(3): 270–7.
41. Amarenco P. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355: 549–59.
42. Furie KL. Heart Protection Study Collaborative Group: Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
39. Castillo J. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain in jury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520–26.
40. Eveson DJ. Lisinopril for the treatment of hypertension within the first 24 hours of acute ischemic stroke and follow-up. *Am J Hypertens* 2007; 20(3): 270–7.
41. Amarenco P. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355: 549–59.
42. Furie KL. Heart Protection Study Collaborative Group: Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.

ОБ АВТОРАХ:

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Михеева Наталья Викторовна. Ассистент кафедры фармакологии.
Решетько Ольга Вилоровна. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук, профессор.

ГУЗ «Областная клиническая больница». Российская Федерация, 410053, Саратов, Смирновское ущелье, 1.
Курносков Сергей Игоревич. Заведующий неврологическим отделением.

AUTHORS:

State Budgetary Educational Institution HVE «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 112 Bolshaya Kazachia Street, Saratov, 410012, Russian Federation.
Mikheeva NV. Assistant of Pharmacology department.
Reshet'ko OV. Head of Pharmacology department. Doctor of Medical Sciences, professor.

State Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», 1 Smirnovskoe Gorge, Saratov, 410053, Russian Federation.
Kurnosov SI. Head of Neurology department.

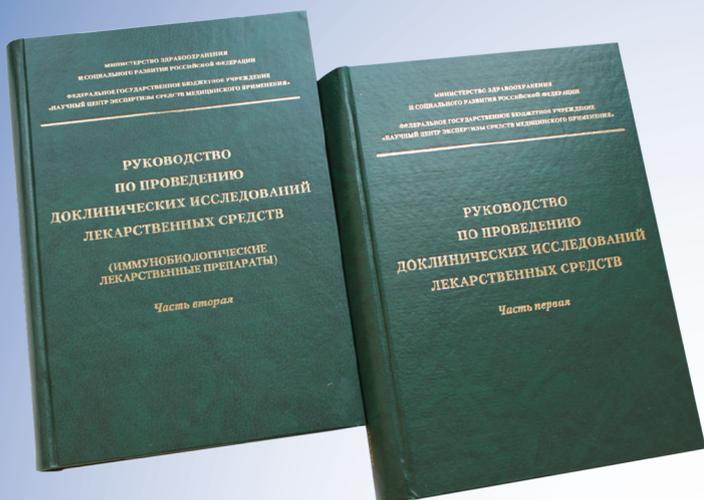
АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Решетько Ольга Вилоровна; reshetko@yandex.ru

Статья поступила 15.05.2015 г.

Принята к печати 25.05.015 г.

ПЕЧАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ РЕАЛИЗУЕМЫЕ ФГБУ «НЦЭСМП»



Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

Цена: 934,63 руб.

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты)

Часть вторая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 536 с.

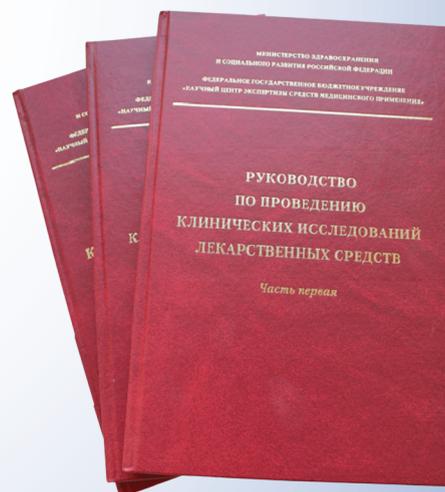
Цена: 1489,71 руб.

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 244 с.

Цена: 622,80 руб.

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 212 с.

Цена: 622,80 руб.



(Цены указаны с учетом НДС)

Информацию о порядке приобретения можно получить по телефонам:

+7 (499) 241-90-73; +7 (964) 538-92-94; +7 (964) 538-92-95

или на официальном сайте ФГБУ «НЦЭСМП» www.regmed.ru

