

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

№3 2015

ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.К. Адонин, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов

Особенности проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений 3

О.Б. Устинникова, О.Б. Рунова, Е.В. Величко

Рекомендации к составлению нормативной документации на иммунобиологические лекарственные препараты в части физико-химических показателей качества 8

С.И. Кулешова

Определение активности антибиотиков методом диффузии в агар 13

Н.П. Антонова, С.С. Прохвятилова, Е.П. Шефер, А.М. Калинин

Особенности экспертизы качества лекарственных растительных препаратов с примерами типичных замечаний при их лабораторной экспертизе 18

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

Валидация фармацевтических информационных систем: базы данных и лабораторные информационные менеджмент-системы 23

В.Н. Котиков, В.А. Петросянц

Внедрение системы прослеживания образцов лекарственных средств 28

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В.В. Смирнов, Р.Х. Абдрашитов, Е.А. Егоренков, Г.Н. Гильдеева, Г.В. Раменская, Р.А. Пермяков

Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности 32

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

И.Н. Тюренков, Е.М. Ломкина, Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.В. Волотова

Этические аспекты доклинических исследований 36

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

Изучение образовательных потребностей специалистов сферы обращения лекарственных средств 42

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ

А.В. Карякин, Т.М. Каргина, Е.И. Саканян, И.Г. Осипова, А.А. Мовсесянц, Э.Ю. Кудашева

Современные подходы к разработке проектов общих фармакопейных статей и фармакопейных статей на препараты крови человека 47

Е.Л. Ковалева, О.А. Матвеева, Е.Е. Колганова, М.М. Миронова

Актуальные вопросы оценки качества препаратов в лекарственной форме «таблетки» 53

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, Н.И. Королева, Д.Т. Угрехелидзе

Фармакоэкономика спастических форм детского церебрального паралича 60

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. Медунцын

А.А. Мовсесянц

Б.К. Романов

А.Б. Прокофьев

Е.И. Саканян

Р.И. Ягудина

Редакционный совет:

В.А. 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.

© Ведомости НЦЭСМП

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

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

E-mail: vedomosti@expmed.ru

http://www.regmed.ru

Подписано в печать 28.08.2015.

Формат 60х90/8. Печ. л. 8,0

Бумага мелованная. Печать офсетная

Заказ № 312. 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:

V.A. 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

V.K. Adonin, D.P. Romodanovskiy, R.R. Niyazov

Specific features of the bioequivalence study of drugs – analogs of endogenous compounds 3

O.B. Ustinnikova, O.B. Runova, E.V. Velichko

Recommendations for drafting regulatory documents on immunobiological medicines particularly the section on physicochemical quality characteristics 8

S.I. Kuleshova

Testing activity of antibiotics by agar diffusion. 13

N.P. Antonova, S.S. Prokhvatilova, E.P. Shefer, A.M. Kalinin

Specifics of herbal drugs quality testing with the examples of typical criticism of laboratory testing of those 18

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

Validation of pharmaceutical information systems: databases and laboratory information management systems 23

V.N. Kotikov, V.A. Petrosyants

Implementation of the drug samples tracing system 28

CLINICAL PHARMACOLOGY

V.V. Smirnov, R.H. Abdrashitov, E.A. Egorenkov, G.N. Gildeeva, G.V. Ramenskaya, R.A. Permyakov

Influence of CYP2d6 on drug metabolism and methods for determining its activity 32

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

I.N. Tyurenkov, E.M. Lomkina, D.V. Kurkin, D.A. Bakulin, E.V. Volotova

Ethical implications of preclinical studies 36

R.I. Yagudina, E.G. Zelenova, D.G. Karapetyan, N.I. Koroleva, N.G. Goloenko, S.B. Kurbanova

Study of educational needs of specialists in the field of medicines circulation 42

STATE PHARMACOPOEIA

A.V. Karyakin, T.M. Kargina, E.I. Sakanyan, I.G. Osipova, A.A. Movsesyants, E.Y. Kudasheva

Modern approaches to drafting general and individual monographs on human blood products 47

E.L. Kovaleva, O.A. Matveeva, E.E. Kolganova, M.M. Mironova

Relevant issues of testing quality of drugs in the form of tablets 53

PHARMACOECONOMICS

R.I. Yagudina, A.U. Kulikov, N.I. Korolyova, D.T. Ugrekhelidze

Pharmacoeconomics of spastic cerebral palsy 60



Mass media registration certificate:

PI №FS77-53169 dated 14 March 2013

© SCEMAP Bulletin

Address: 127051, Moscow, Petrovskiy boulevard 8

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

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

E-mail: vedomosti@expmed.ru

http://www.regmed.ru

Passed for printing 28.08.2015.

Format 60×90/8.

Printed sheets: 8,0

Enamel-paper. Offset printing.

Order № 312.

Circulation of 200 copies

«POLIGRAF-PLUS OOO»

7-312, Avtomotornaya st., Moscow, 125438

Особенности проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений

В.К. Адонин, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов

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

Резюме: Проведен анализ требований к проведению исследований биоэквивалентности (БЭ) лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений (ЛП–аЭС) ведущих мировых регуляторов: Администрации по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА); и проекта требований Евразийского экономического союза. Проанализированы данные научной литературы по вопросам исследований БЭ и результаты проведенных экспертиз протоколов и отчетов клинических исследований БЭ ЛП–аЭС, поступавших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период 2013–2015 гг. На основании результатов проведенного анализа международных требований, данных литературы по изучаемому вопросу и имеющегося отечественного опыта проведения и оценки протоколов и отчетов предложены общие рекомендации для проведения исследований БЭ ЛП–аЭС и предоставления полученных результатов.

Ключевые слова: биоэквивалентность; сравнительные фармакокинетические клинические исследования *in vivo*; эндогенные соединения; лекарственные препараты; протокол клинического исследования; Евразийский экономический союз.

Библиографическое описание: Адонин ВК, Ромодановский ДП, Ниязов РР. Особенности проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 3–7.

SPECIFIC FEATURES OF THE BIOEQUIVALENCE STUDY OF DRUGS – ANALOGS OF ENDOGENOUS COMPOUNDS

V.K. Adonin, D.P. Romodanovskiy, R.R. Niyazov

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 paper presents an analysis of leading foreign regulatory authorities' requirements for the bioequivalence studies of medicinal products containing analogues of endogenous substances. US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, and Eurasian Economic Union's approaches are discussed. The scientific literature on the bioequivalence studies of endogenous substances, as well as the results of clinical trial and marketing authorization applications assessments which were conducted by the FSBI «SCEEMP» in 2013–2015 are analyzed. General recommendations and principles for design and conduction of the bioequivalence studies of such medicinal products and reporting of their results are proposed, basing on the results of analysis of the foreign requirements, scientific data and domestic experience.

Key words: bioequivalence; comparative pharmacokinetic clinical studies *in vivo*; endogenous compounds; drugs; clinical research protocol; the Eurasian Economic Union.

Bibliographic description: Adonin VK, Romodanovskiy DP, Niyazov RR. Specific features of the bioequivalence study of drugs – analogs of endogenous compounds. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 3–7.

Разработчикам воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах (например, таблетки, капсулы), как правило, для доказательства биоэквивалентности необходимо провести сравнительные фармакокинетические исследования с «эталонным» лекарственным препаратом. В последнее время в Российской Федерации ситуация в отношении как подходов к разработке исследований биоэквивалентности, так и в оформлении и предоставлении их результатов (особенно отечественных производителей) во многом улучшилась. Протоколы сравнительных фармакокинетических (ФК) исследований биоэквивалентности *in vivo* и отчетность по ним все чаще соответствуют современным международным научным представлениям и не вызывают нареканий. Однако сохраняются определенные проблемы при проведении исследований БЭ лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений (ЛП–аЭС). Основное затруднение при подтверждении их БЭ объясняется присутствием в организ-

ме базовых эндогенных концентраций (БЭК) исследуемых соединений. Эндогенные соединения – это соединения, которые вырабатываются клетками организма человека вследствие протекающих в нем физиологических и (или) патологических процессов и, как правило, являются биологически активными веществами, принимающими участие в различных метаболических процессах организма. В таблице 1 приведен неполный перечень лекарственных препаратов, являющихся аналогами эндогенных соединений. Фоновое содержание эндогенных веществ, особенно подверженных колебаниям, вносит дополнительное искажение при определении концентрации лекарственного препарата, являющегося аналогом эндогенного вещества, что затрудняет оценку биоэквивалентности таких препаратов, так как не всегда возможно вычленить влияние данного искажения на полученные результаты. Для преодоления этой особенности указанных лекарственных препаратов используется несколько научно обоснованных подходов, кото-

НЕПОЛНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – АНАЛОГОВ ЭНДОГЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ИМЕЮЩИХСЯ НА РЫНКЕ, ЛИБО НАХОДЯЩИХСЯ В СТАДИИ РЕГИСТРАЦИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

Гормоны	Ионы	Катехоламины	Прочие
Тироксин, тестостерон, эстроген, прогестерон, стероидные гормоны, ФСГ, мелатонин, ЛГ, ТТГ, тиреотропин-рилизинг-гормон, антидиуретический гормон, гормон роста, АКТГ, кортиколиберин, паратиреоидный гормон, эритропоэтин, инсулин, глюкагон	калий, кальций, магний, железо, алюминий, цинк, натрий	адреналин, норадреналин, дофамин	панкреатин, витамины, аминокислоты, глюкоза, карнитин, урсодезоксихолиевая кислота

рые направлены на помощь исследователю для правильной разработки дизайна исследования БЭ и последующей оценки результатов.

Цель настоящей работы – критически оценить известные подходы оценки БЭ ЛП–аЭС на основании, в том числе, фактического опыта проведенных экспертиз ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и привести ряд рекомендаций, которые в будущем помогут исследователям в этой области.

Стоит отметить, что выполнение исследования биоэквивалентности возможно в отношении не всех препаратов, являющихся аналогами эндогенных веществ (например, в отношении биологических препаратов).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе проведен анализ соответствующих научных руководств Соединенных Штатов Америки (США), Европейского Союза (ЕС) и Евразийского экономического союза, представленных на официальных интернет-сайтах.

Проведен анализ литературных источников и поисковых систем в Интернете с целью оценки дизайна и результатов исследований БЭ ЛП–аЭС. Поиск данных осуществлялся в мае 2015 г. по базам научных данных Medline/Pubmed, EMBASE и в поисковых системах в Интернете без ограничений по дате публикаций. Кроме того, проанализирована библиография по списку литературы в найденных источниках. Поиск проводился по следующим критериям «биоэквивалентность» и «эндогенные соединения», «исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов аналогов эндогенных соединений».

Определены и обобщены ключевые аспекты в дизайне проведенных исследований БЭ.

Проанализирован опыт проведенных экспертиз ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период 2013–2015 гг. (при рассмотрении регистрационных досье с целью проведения сравнительных ФК исследований БЭ *in vivo* и государственной регистрации ЛП).

Итогом проведенного анализа стали обобщающие рекомендации по проведению и оценке исследований БЭ ЛП–аЭС. Эта работа не является исчерпывающим анализом всех имеющихся в настоящее время данных по вопросам БЭ ЛП–аЭС, а лишь обобщает зарубежный опыт, опыт экспертиз ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ и ключевых публикаций в этой области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Регуляторные требования. В России основные требования к исследованию биоэквивалентности ЛП–аЭС

не закреплены, однако имеются научно обоснованные подходы. Рекомендации изложены в Руководстве по экспертизе лекарственных средств [1], проекте требований Евразийского экономического союза и соответствуют европейским [2].

В США рекомендуется определять эндогенную концентрацию вещества в крови перед каждым этапом исследования и вычитать ее из общей концентрации измеряемого соединения для каждого субъекта. Если эндогенное вещество синтезируется в организме и фоновая эндогенная концентрация колеблется в зависимости от времени суток, то необходимо провести несколько измерений исходных концентраций эндогенного соединения, с последующим определением средней фоновой концентрации. Если соединение поступает с пищей, необходима соответствующая диета со строгим контролем содержания соединения в пище до начала исследования и на всем его протяжении. Если коррекция на БЭК приводит к отрицательному значению, это значение необходимо принимать за 0 до расчета скорректированной АУС. Статистическую обработку данных следует проводить как для скорректированных, так и не скорректированных данных [3].

Кроме того, в США имеются отдельные руководства по проведению исследований биоэквивалентности некоторых ЭП (прогестерон, преднизолон, тестостерон, левотироксин, калия хлорид и пр.), в которых описаны отдельные особенности дизайна [4–9].

В Европейском союзе [10] правила проведения исследований биоэквивалентности ЭП говорят о необходимости измерять ФК-параметры с поправкой на БЭК. Если в научных публикациях отсутствуют данные в отношении того, что прием ЛП повышает общую концентрацию соединения, это необходимо установить либо в пилотном исследовании, либо в рамках одного из этапов основного исследования БЭ с использованием различных доз референтного ЛП при условии, что использование этих доз позволит определить потенциальные различия между лекарственными препаратами, то есть выявить зависимость «доза–концентрация» (т.к. в случае нелинейности фармакокинетики лекарственного вещества и высокой эндогенной концентрации такого вещества может быть ошибочно продемонстрирована биоэквивалентность между различными дозировками). При приемлемом профиле безопасности допускается применение сверхтерапевтических доз. Метод, используемый для поправки на БЭК, должен быть заранее определен и подробно описан в протоколе клинического исследования (КИ), наиболее предпочтительным методом является стандартное вычитание: вычитается либо средняя концентрация эндогенного вещества, определенная до приема ЛП, либо средняя АУС. Если концентрация исследуемого вещества после приема

ЛП существенно превышает БЭК, поправка на БЭК вещества не требуется. Также наличие БЭК требует более строгого подхода к выбору периода отмывки: необходимо учитывать как БЭК соединения, с его возможной вариацией, так и период полувыведения синтетического аналога соединения.

В проекте «Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств» Евразийского экономического союза в отношении ЭП отражены требования, аналогичные требованиям Европейского союза [2].

Публикации по вопросам БЭ ЛП–аЭС. Проведенный анализ источников литературы и поисковых систем в Интернете выявил множество публикаций, посвященных сравнительным ФК КИ (включая исследования БЭ) препаратов, являющихся аналогами эндогенных веществ. В литературе описаны исследования мелатонина [11], препаратов калия [9], левокарнитина [12], различных гормонов [13–16].

Sanjeeva Dissanayake [17] в 2010 г. был проведен систематический обзор в отношении этих исследований и сделан вывод, что ни одно из исследований и используемых в них подходов к преодолению проблемы фонового содержания эндогенных веществ не может быть эталонным для последующего воспроизведения в других исследованиях. Но были выработаны некоторые ключевые положения, которые следует в обязательном порядке учитывать при проведении исследований БЭ.

Среди них можно выделить следующие основные моменты: в каждом случае, для каждого добровольца, необходимо определять эндогенную концентрацию до приема исследуемых препаратов;

- длительность и точки забора крови для определения БЭК в идеале должны соответствовать таковым после приема исследуемых препаратов;
- все добровольцы должны быть максимально стандартизованы по возрасту, полу, массе тела, и диете;
- должны учитываться гомеостатические механизмы синтеза эндогенных соединений, их распределение и выведение;
- необходимо учитывать линейность фармакокинетики (если имеются данные);
- дизайн исследования должен быть максимально стандартизованным в отношении всех процедур исследования (дни и временные диапазоны проведения исследования, режим нахождения в стационаре и амбулаторный режим, время забора образцов крови с минимальными возможными отклонениями и др.);
- необходимо использовать методы поправки на БЭК (например, стандартное вычитание);
- возможно не использовать поправки на БЭК при условии, что концентрация после приема препарата значительно возрастает и превышает БЭК, включая прием сверхтерапевтических доз.

В отношении препаратов мелатонина в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России был проведен ретроспективный анализ завершенных экспертиз протоколов исследований БЭ, и были сформулированы рекомендации, которые необходимо учитывать при разработке дизайна исследований БЭ [18].

Основными подходами являются следующие:

- исследование должно проводиться в светлое время суток;

- освещенность помещения, в котором находятся добровольцы, должна быть одинаковой на всем протяжении отбора проб крови;
- необходимо соблюдать диету с невысоким содержанием триптофана на всем протяжении исследования;
- мелатонин имеет короткий период полувыведения (в среднем 45 минут), что позволяет проводить забор крови в исследовании в течение 12 часов;
- БЭК мелатонина рекомендуется определять у каждого добровольца перед каждым этапом приема исследуемых ЛП, возможен прием исследуемых препаратов в максимальной суточной дозе 6 мг, но поправка на БЭК всё равно рекомендуется;
- забор крови для определения БЭК мелатонина желательно проводить в тот же временной промежуток дня, что и после приема препаратов (рекомендуется выбирать аналогичные точки забора).

В работе Хохлова А.Л. и соавт. описано исследование биоэквивалентности препаратов, содержащих урсодезоксихолиевую кислоту, которая является эндогенным соединением и имеет значимую энтерогепатическую циркуляцию. Было отмечено, что исследователи столкнулись с наличием повторного нарастания концентрации действующего вещества в поздние сроки фазы элиминации (в районе 12 часов). Дополнительный прирост концентрации и отсутствие снижения концентрации ниже нижнего порога количественного определения аналитического метода затруднили оценку параметров k_{el} и $AUC_{0-\infty}$. Данную проблему решили путем расчета значений $AUC_{0-\infty}$, используя участок кривой, линейризуемый в полулогарифмических координатах, для временных промежутков, более ранних, чем момент проявления кишечно-печёночной циркуляции (т.е. прирост концентраций в поздние моменты времени при расчёте $AUC_{0-\infty}$ не учитывался) [19].

Стоит отметить, что имеются сведения о незначительных значениях эндогенной концентрации урсодезоксихолиевой кислоты по сравнению с максимальными концентрациями после приема препаратов, содержащих урсодезоксихолиевую кислоту [20], что также подтверждается результатами исследований биоэквивалентности препаратов, проходивших экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Эндогенные концентрации составляли примерно 2,2% от C_{max} исследуемых препаратов, что говорит в пользу отсутствия необходимости применения метода вычитания эндогенной концентрации при расчетах.

Также стоит отметить, что для препаратов, выводящихся из организма главным образом с мочой, почечный клиренс – полезный ФК-параметр, отражающий как концентрацию соединения в плазме крови, так и экскрецию. Если почечный клиренс сильно меняется вместе с дозой, то кинетика выведения дозозависима [21].

У многих ЛП–аЭС наблюдается нелинейная ФК, что означает, что определенная дозировка ЛП может оказаться биоэквивалентной при более высокой или, наоборот, меньшей дозировке. Поэтому считается, что для ЛП–аЭС, вызывающих незначительное увеличение концентрации и соответственно незначительное превышение БЭК (например, $\leq 20\%$), изучение БЭ не имеет смысла, и в данном случае для регистрации ЛП целесообразно провести другие виды клинических исследований (например, фармакодинамические или сравнитель-

ные клинические исследования в рамках изучения биоэквивалентности) [21].

Опыт экспертной работы. В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период с 2013 по 2015 год на экспертизе для получения разрешения на проведение исследования БЭ и экспертизе с целью государственной регистрации лекарственных препаратов было несколько ЛП—аЭС: левокарнитин, мелатонин, колекальциферол.

Наиболее частыми ошибками, выявленными в протоколах протоколов клинического исследования, являются следующие:

- не учитывается, что препарат является аналогом эндогенного вещества;
- не учитываются его фармакокинетические и фармакодинамические особенности;
- не учитывается, что эндогенная концентрация может варьировать в течение суток и искажать оценку исследуемых ФК-параметров;
- отсутствует обоснование достаточности длительности забора крови для определения эндогенной концентрации;
- неполно описан метод поправки на эндогенный уровень.

Наиболее частыми ошибками, выявленными в отчетах исследований БЭ, являются следующие:

- отсутствует возможность перепроверки результатов, представленных в отчетах. Не прослежен путь оценки информации для подготовки отчета. Соответствие отчета полученным данным не контролируется;
- план дисперсионного анализа не соответствуют заявленному в протоколе (в отношении включенных факторов);
- не все отклонения в лабораторных показателях, данных физикального обследования, жизненных показателей и показателях ЭКГ зарегистрированы как НЯ.

Рекомендации. Резюмируя вышесказанное при разработке дизайна исследования БЭ, необходимо учитывать следующие общие положения:

- дизайн исследования БЭ должен быть максимально стандартизованным во всех отношениях;
- потребление эндогенных соединений должно строго контролироваться, необходимо учитывать циркадные ритмы;

- при разработке дизайна необходимо принимать во внимание гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию эндогенных соединений, включая механизмы выведения соединений;
- необходимо подробно описывать метод поправки на эндогенную концентрацию или обосновать отсутствие необходимости в коррекции;
- в некоторых случаях можно рассматривать дизайн в сверхтерапевтических дозах, чтобы в большей степени разграничить эндогенную концентрацию от концентрации, обусловленной приемом ЛП;
- необходимо учитывать линейность ФК, т.к. зачастую такие ЛП—аЭС обладают нелинейной ФК в диапазоне терапевтических доз;
- перед подготовкой протокола исследования БЭ необходимо тщательно изучить предыдущий опыт проведения исследований БЭ или других фармакокинетических исследований *in vivo* планируемого к изучению препарата, что позволит избежать многих ошибок при разработке дизайна исследования.

При составлении отчета по проведенному КИ необходимо всесторонне описывать полученные результаты, включая предоставление отчета по валидации аналитического метода и не менее 20% полученных хроматограмм, включая хроматограммы, подтверждающие БЭК соединения и подробные расчеты поправки на нее.

ВЫВОДЫ

В отношении лекарственных препаратов-аналогов эндогенных соединений в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют нормативно-правовые акты, которые регулируют разработку протоколов и правила проведения сравнительных ФК исследований *in vivo* для конкретных ЛП—аЭС. В данной статье изложены ключевые рекомендации, необходимые для разработки дизайна исследования, с учетом фармакологических свойств изучаемого соединения, а также опыта уже проведенных исследований. В каждом конкретном случае следует всесторонне оценивать всю имеющуюся информацию об ЛП—аЭС, так как недостаточная оценка может привести к заключению о биоэквивалентности препаратов, когда на самом деле они небиоэквивалентны и наоборот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К; 2013.
2. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (версия 2 от 20.02.2015 г.). Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Правила%20БЭИ%20итор%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf>
3. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>.
4. Draft Guidance on Progesterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>.
5. Draft Guidance on Ethinyl Estradiol; Norethindrone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm296893.pdf>.
6. Draft Guidance on Prednisolone Sodium Phosphate. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM089506>.

REFERENCES

1. Mironov AN, ed. Manual on expertise of medicines. V. I. Moscow: Grif I K; 2013 (in Russian).
2. Regulations of bioequivalence study of drugs of the Eurasian Economic Union (version 2, 20.02.2015). Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Правила%20БЭИ%20итор%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf> (in Russian).
3. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>.
4. Draft Guidance on Progesterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>.
5. Draft Guidance on Ethinyl Estradiol; Norethindrone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm296893.pdf>.
6. Draft Guidance on Prednisolone Sodium Phosphate. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM089506>.
7. Guidance on Testosterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm090592.pdf>.

7. Guidance on Testosterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm090592.pdf>.
8. Draft Guidance on Levothyroxine Sodium. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM428208.pdf>.
9. Potassium Chloride Modified-Release Tablets and Capsules: in Vivo Bioequivalence and in Vitro Dissolution Testing. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/02d-0307-gdl0002.pdf>.
10. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
11. Lopez-Gamboa M, Canales-Gomez JS, Sandoval TJC, Tovar EN, Mejia MA, et al. Bioavailability of Long Acting Capsules of Melatonin in Mexican Healthy Volunteers. *J Bioequiv Availab*. 2010; 2(5): 116–9.
12. Sahajwalla CG, Helton ED, Purich ED, Hoppel CL, Cabana BE. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of l-carnitine 330-mg tablet vs. 1-g chewable tablet vs. enteral solution in healthy adult male volunteers. *J Pharm Sci*. 1995; 84: 627–33.
13. Jacobsen LV, Rolan P, Christensen MS, Knudsen KM, Rasmussen MH. Bioequivalence between ready-to-use recombinant human growth hormone (rhGH) in liquid formulation and rhGH for reconstitution. *Growth Horm IGF Res*. 2000; (10): 93–8.
14. Voortman G, van de Post J, Schoemaker RC, van Gerven JM. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon ®) by Pen-injector and syringe. *Hum Reprod* 1999; (14): 1698–702.
15. Blakesley VA. Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate. *AAPS J* 2005; (7): E42–6.
16. Gisclon LG, Bowen AJ, O'Reilly TE, Lakewold D, Curtin CR, Larson KL, Palmer SA, Natarajan J, Wong FA. Bioequivalence of a newly developed 17 beta-estradiol tablet vs. an identical reference formulation. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 910–4.
17. Sanjeeva Dissanayake. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 238–44.
18. Ромодановский ДП, Соловьева АП, Насонов АС, Кокин ИВ. Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности эндогенных веществ на примере мелатонина. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2014; (4): 17–21.
19. Хохлов АЛ, Лилеева ЕГ, Синицина ОА, Спешилова СА, Демарина СМ, Шитов ЛН. Проблемы проведения биоаналитической части исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в России. *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2014; (1): 37–43.
20. Ewerth S, Angelin B, Einarsson K, Nilsell K, Björkhem I. Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry. *Gastroenterology* 1985; 88: 126–33.
21. Жердев ВП, Колыванов ГБ, Литвин АА, Сариев АК. Гармонизация проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов: вопросы и их возможное решение. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2003; 66(2): 60–64.
22. Draft Guidance on Levothyroxine Sodium. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM428208.pdf>.
23. Potassium Chloride Modified-Release Tablets and Capsules: in Vivo Bioequivalence and in Vitro Dissolution Testing. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/02d-0307-gdl0002.pdf>.
24. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
25. Lopez-Gamboa M, Canales-Gomez JS, Sandoval TJC, Tovar EN, Mejia MA, et al. Bioavailability of Long Acting Capsules of Melatonin in Mexican Healthy Volunteers. *J Bioequiv Availab*. 2010; 2(5): 116–19.
26. Sahajwalla CG, Helton ED, Purich ED, Hoppel CL, Cabana BE. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of l-carnitine 330-mg tablet vs. 1-g chewable tablet vs. enteral solution in healthy adult male volunteers. *J Pharm Sci*. 1995; 84: 627–33.
27. Jacobsen LV, Rolan P, Christensen MS, Knudsen KM, Rasmussen MH. Bioequivalence between ready-to-use recombinant human growth hormone (rhGH) in liquid formulation and rhGH for reconstitution. *Growth Horm IGF Res*. 2000; (10): 93–8.
28. Voortman G, van de Post J, Schoemaker RC, van Gerven JM. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon ®) by Pen-injector and syringe. *Hum Reprod* 1999; (14): 1698–702.
29. Blakesley VA. Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate. *AAPS J* 2005; (7): E42–6.
30. Gisclon LG, Bowen AJ, O'Reilly TE, Lakewold D, Curtin CR, Larson KL, Palmer SA, Natarajan J, Wong FA. Bioequivalence of a newly developed 17 beta-estradiol tablet vs. an identical reference formulation. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 910–4.
31. Sanjeeva Dissanayake. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 238–44.
32. Ромодановский ДП, Соловьева АП, Насонов АС, Кокин ИВ. The features of planning and assessment of bioequivalence research of endogenous substances as exemplified by melatonin. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2014; (4): 17–21 (in Russian).
33. Hohlov AL, Loleeva EG, Sinitsyna OA, Speshilova SA, Demarina SM, Shitov LN. Problems of bioanalytical part of bioequivalence studies of medicines in Russia. *Farmakokinetika i farmakodinamika* 2014; (1): 37–43 (in Russian).
34. Ewerth S, Angelin B, Einarsson K, Nilsell K, Björkhem I. Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry. *Gastroenterology* 1985; 88: 126–33.
35. Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, Sariev AK. Harmonization of bioequivalence study of medicines: questions and possible solutions. *Exsperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2003; 66(2): 60–64 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

Адонин Владимир Константинович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Ромодановский Дмитрий Павлович. Главный эксперт управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Ниязов Равиль Рашидович. Ведущий эксперт управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Адонин Владимир Константинович; Adonin@expmed.ru

Статья поступила 25.05.2015 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.

Adonin VK. 1st category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

Romodanovskiy DP. Chief expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Niyazov RR. Leading expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 17.08.2015 г.

Рекомендации к составлению нормативной документации на иммунобиологические лекарственные препараты в части физико-химических показателей качества

О.Б. Устинникова, О.Б. Рунова, Е.В. Величко

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

Резюме: В настоящих рекомендациях отражены особенности лабораторной экспертизы и экспертизы нормативной документации. Рекомендации содержат информацию об основных принципах изложения методик оценки качества. Приведена общая схема изложения разделов нормативной документации с подробным описанием структуры подразделов, рассмотрены особенности изложения методик оценки физико-химических показателей качества иммунобиологических лекарственных препаратов, указаны типичные ошибки, допускаемые при составлении нормативной документации.

Ключевые слова: иммунобиологические лекарственные препараты; лабораторная экспертиза; физико-химические показатели; нормативная документация; изложение методик.

Библиографическое описание: Устинникова О.Б., Рунова О.Б., Величко Е.В. Рекомендации к составлению нормативной документации на иммунобиологические лекарственные препараты в части физико-химических показателей качества. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 8–12.

RECOMMENDATIONS FOR DRAFTING REGULATORY DOCUMENTS ON IMMUNOBIOLOGICALS PARTICULARLY THE SECTION ON PHYSICOCHEMICAL QUALITY CHARACTERISTICS

O.B. Ustinnikova, O.B. Runova, E.V. Velichko

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: These recommendations present the specifics of laboratory testing and examination of regulatory documents. The recommendations include information about the basic principles of presentation of the quality assessment methods. The paper demonstrates the following: a general presentation scheme of regulatory documents sections with a detailed description of subsections structure, the peculiarities of presentation of the methods for evaluation of physicochemical quality characteristics of immunobiologicals and the typical mistakes made in the process of drafting regulatory documents.

Key words: immunobiological medicines; laboratory testing; physicochemical quality characteristics; regulatory documentation; presentation techniques.

Bibliographic description: Ustinnikova O.B., Rounova O.B., Velichko E.V. Recommendations for drafting regulatory documents on immunobiologicals particularly the section on physicochemical quality characteristics. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 8–12.

Для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС), заявляемых для государственной регистрации, Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» предусмотрена экспертиза материалов регистрационного досье и экспертиза предложенных методов контроля качества лекарственного средства и качества представленных образцов лекарственного средства с использованием этих методов [1].

Экспертиза качества образцов, проводимая в лабораторных условиях (далее — лабораторная экспертиза), являясь самостоятельным этапом оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов, может быть проведена в полной мере только при комплексном анализе всех необходимых материалов регистрационного досье, где основное место отведено проекту нормативной документации (НД). Кроме того, при проведении лабораторной экспертизы в обязательном порядке рассматриваются и анализируются материалы по валидации методов, стандартные операционные процедуры, сертификаты анализа и т.д.

Основные задачи лабораторной экспертизы можно разделить на два основных этапа: оценка адекватности и воспроизводимости методов оценки качества ЛС, приведенных в проекте НД, и оценка соответствия качества образцов ЛС установленным в проекте НД требованиям.

При оценке адекватности метода на основании описания процедуры, приведенной в проекте НД и материалов по валидации, устанавливают его пригодность для оценки конкретного показателя. Такие характеристики метода, как специфичность, правильность и чувствительность, должны быть в полной мере отражены в материалах по валидации. В данном случае опыт многолетней экспертной работы позволяет утверждать, что подобное подтверждение пригодности метода затрагивает не только оригинальные методики фирм, но и фармакопейные методы, носящие общий характер. Так, например, входящие в состав препарата вспомогательные вещества или остаточные количества веществ, применяемых в процессе производства, могут неспецифически влиять на результаты анализа: вызывать более ин-

тенсивное окрашивание (колориметрические методы); влиять на цвет или pH раствора в точке эквивалентности (титриметрические методы); вызывать помутнение раствора, затрудняя проведение спектрофотометрических анализов и качественных реакций, и т.д.

Оценка воспроизводимости — неоднозначная задача, поскольку воспроизводимость можно рассматривать как:

- возможность пошагового повторения методики в точном соответствии с описанием, приведенном в проекте НД;
- степень близости друг к другу независимых результатов измерений, полученных в условиях воспроизводимости [2].

В первом случае необходимо понятное и последовательное изложение методики, предусматривающее все нюансы и особенности воспроизведения. Во втором — наличие достаточных материалов по валидации метода с указанием максимально допустимого значения коэффициента вариации (RSD, %) для сравнения результатов экспертизы с данными значениями [3–5].

Таким образом, правильное изложение методики, обеспечивающее возможность пошагового ее повторения (воспроизведения), является необходимым условием проведения лабораторной экспертизы как на этапе оценки воспроизводимости методики, так и при оценке соответствия качества образцов.

Основные правила составления, изложения и оформления НД отражены в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» [6]. Единообразное изложение методик с сохранением общей схемы изложения для всей НД существенно снижает вероятность упущений и неточностей при ее составлении заявителем, упрощает восприятие текста и позволяет эксперту, при необходимости, более четко формулировать запрос, ссылаясь на соответствующий подраздел, вызвавший затруднения. При необходимости структура раздела может быть изменена: некоторые подразделы могут быть исключены или привнесены, однако общие рекомендации по структуре разделов выглядят следующим образом:

1. Название раздела.
2. Норма содержания определяемого вещества и размерность.
3. Кратко — принцип метода (в большей степени относится к химическим нефармакопейным методам).
4. Ссылка на ГФ, международные фармакопеи, руководящие документы (если применимо).
5. Подраздел «Оборудование», где перечисляется все используемое оборудование. Целесообразно в начале подраздела, при условии, что это действительно возможно, привести фразу «При проведении анализа может быть использовано оборудование, аналогичное указанному». В случае невозможности замены это необходимо отразить дополнительно.
6. Подраздел «Материалы» — перечисляются все используемые материалы с указанием фирмы-производителя и номера по каталогу. Целесообразно в начале подраздела, при условии, что это действительно возможно, привести фразу «При проведении анализа могут быть использованы материалы, аналогичные указанному». В случае невозможности замены это необходимо отразить дополнительно.
7. Подраздел «Реактивы» — перечисляются все используемые реактивы с указанием квалификации, на-

звания фирмы-производителя и номера по каталогу. Целесообразно в начале подраздела, при условии, что это действительно возможно, привести фразу «При проведении анализа могут быть использованы реактивы, аналогичные указанным». В случае невозможности замены это необходимо отразить дополнительно.

8. Подраздел «Стандартные образцы», где перечисляются все используемые стандартные образцы с указанием названия фирмы-производителя и номера по каталогу или, в случае использования стандартного образца производителя — его маркировка, состав и аттестованная характеристика.

9. Подраздел «Растворы» — перечисляются все используемые при проведении анализа растворы (название, концентрация, процедура приготовления).

10. Подраздел «Стандартные растворы» — перечисляются все стандартные растворы, используемые при проведении анализа (это могут быть растворы для построения калибровочного графика, растворы для подтверждения правильности, растворы сравнения) и приводится подробная процедура их приготовления с указанием исходных и рабочих концентраций.

11. Подраздел «Испытуемый раствор (проба)», где приводится описание процедуры пробоподготовки относительно исходной готовой лекарственной формы или формы выпуска субстанции. Допускается ссылка на другой раздел данной НД, если процедура пробоподготовки совпадает.

12. Подраздел «Методика» — приводится подробное, пошаговое описание процедуры методики, с учетом использования всех указанных в предыдущих подразделах оборудования, материалов, растворов реактивов, стандартных и испытуемых растворов.

13. Подраздел «Расчет» — приводится описание и (или) формула расчета определяемого вещества с учетом всех разведений, включая пробоподготовку, и подробной подформульной расшифровкой всех указанных в формуле величин. Размерность получаемой в результате расчетов величины должна совпадать с размерностью, указанной в спецификации и в начале раздела (норма содержания).

14. Подраздел «Критерии пригодности», где приводятся условия и величины, необходимые для признания результатов анализа.

Данная структура справедлива для всех разделов НД, предусматривающих воспроизведение методики. Однако для физико-химических показателей следует затронуть частные моменты описания методик и рассмотреть типичные ошибки их изложения.

Физико-химические показатели качества — название условное, поскольку для их оценки применяют физические, физико-химические, химические, биохимические, иммунохимические и другие методы.

Данные методы весьма разнообразны и, несмотря на необходимость единообразия изложения методик, зачастую требуют индивидуального подхода к каждой из групп.

Такие методы, как определение pH, потеря в массе при высушивании, средняя масса таблеток (суппозиторий), точность розлива лиофилизированных препаратов, прозрачность, цветность, извлекаемый объем, распадаемость таблеток (капсул), механические включения, температура плавления, вязкость, осмоляльность и т.п. в большинстве своем изложены в российской и

международных фармакопеех и, как правило, не требуют подробного описания самой процедуры анализа. Так, например, слишком подробное описание процедуры измерения pH с калиброванием pH-метра, приготовлением стандарт-титров или определения прозрачности и цветности с детальным описанием процедуры и подготовкой эталонных растворов и т.п., является излишним, поскольку дублирует соответствующую фармакопейную статью или инструкцию к оборудованию. Для таких методов достаточно указать границы нормы, привести ссылку на фармакопею и отразить, при необходимости, пробоподготовку (предварительное разведение, центрифугирование и т.д.).

Такие методы как спектрофотометрическое определение белка, определение дисперсности сорбента, спектрофотометрическое определение фенола и 2-феноксизетанола, определение воды с реактивом Фишера и т.п. обычно не вызывают затруднений, но при их описании необходимо указывать особенности, присущие каждому конкретному препарату: величину коэффициента экстинкции при спектрофотометрическом определении белка; формулу пересчета с учетом предварительного разведения образца; образец, используемый для построения калибровочного графика с подробной процедурой приготовления разведений и т.д.

К химическим методам можно отнести все качественные реакции и методы количественного химического анализа: спектрофотометрические, колориметрические, титриметрические, комплексонометрические, потенциометрические и т.д. С помощью данных методов определяют большинство вспомогательных и примесных веществ: мертиолят, формальдегид, алюминий, углеводы (полисахариды), О-ацетильные группы, глицин, мальтоза, октоксинол-9, ТДТАБ, маннитол, димедол, борную кислоту, риванол, дитиотреитол, натрия тиосульфат, натрия лаурилсульфат, хлоргексидин и т.д. Для данных методов в полной мере справедлива приведенная выше структура изложения раздела.

Биохимические методы (определение белка по Лоури, Несслеру, Биурету, Бредфорду, Кьельдалю; определение нуклеиновых кислот; ВЭЖХ (количественное определение, чистота, подлинность основных и вспомогательных веществ); электрофоретические методы и т.д.) не менее разнообразны, чем методы химические. Частично данные методы изложены в ГФ, что упрощает их описание в НД, однако также имеет свои особенности. Так, например, фармакопейный метод определения белка по Лоури, как правило, требует уточнений, обусловленных составом того или иного препарата. Это может быть описание предварительного разведения образца, описание процедуры осаждения или десорбции (для сорбированных препаратов), указание на использование буферного (или какого-либо другого раствора) в качестве раствора сравнения, описание калибровочного графика и раствор сравнения, отличного от указанного в ГФ, формула расчета содержания белка с учетом вышеуказанных процедур, использование набора реагентов, отличных по составу, концентрации и соотношениям от фармакопейных. В последнем случае (использование набора реагентов) ссылка на ГФ не целесообразна, поскольку при сохранении принципа метода методика его воспроизведения, как правило, отличается от фармакопейной полностью, и метод, указанный в ГФ, может рассматриваться только как альтернативный.

Принцип метода и правила изложения методик на основе ВЭЖХ подробно изложены в Европейской фармакопее, ГФ и «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» [6–8]. При описании процедуры анализа необходимо указывать следующее:

- хроматографическую колонку (*производитель, № по каталогу*)

Пример: Тип колонки — Luna C18

Размеры в мм (4,6 x 150 мм)

Размер пор в мкм (5 мкм);

- предколонку (при наличии) — по той же схеме;
- скорость потока (мл/мин);
- температуру колонки (°C);
- температуру образца (°C);
- объем пробы (мкл);
- тип детектора (УФ, рефрактометрический, кондуктометрический, флуоресцентный и т.п.); если УФ — длина волны (нм), если флуоресцентный — длины волн возбуждения и испускания (нм);
- время анализа (мин);
- время выхода основного пика (мин) или относительное время удерживания;
- при градиентном анализе — описание градиента в виде таблицы;
- последовательность проведения хроматографического анализа: количество введений каждого образца и последовательность ввода, при сложной схеме с большим количеством образцов предпочтительно изложение в виде таблицы;
- критерии пригодности хроматографической системы

Пример: Хроматографическая система считается пригодной, если при пяти последовательных анализах стандартного образца выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение площади пика не более 2%;

- фактор асимметрии пика ---

Эффективность хроматографической колонки не менее --- теоретических тарелок

- если анализируются примеси, то добавляется разрешение между пиками.

Иммунохимические методы для оценки физико-химических показателей качества иммунологических лекарственных препаратов на сегодняшний день представлены в основном двумя методами: ракетным иммуноэлектрофорезом и иммуноферментным анализом. Определяемые вещества — гетерологичные примеси белковой природы: бычий сывороточный альбумин, овальбумин, остаточные белки штамма-продуцента. Исключение составляет Ви-антиген — полисахарид клеточной стенки бактерий, целевое вещество брюшнотифозной вакцины, количественно определяемое методом ракетного иммуноэлектрофореза.

Иммуноферментный анализ, наиболее востребованный метод определения белковых примесей, имеет свои особенности описания в зависимости от используемых реагентов: коммерческий набор и реагенты фирмы. В случае использования коммерческих тест-систем описание процедуры анализа можно не приводить, достаточно ссылки на инструкцию по применению, прилагаемую к набору, а информацию соответствующего раздела НД необходимо дополнить следующим:

- названием фирмы-изготовителя тест-системы и номера по каталогу;

- особенностями пробоподготовки (в случае необходимости);

- процедурой интерпретации результатов с учетом пробоподготовки.

В случае использования реагентов фирмы необходимо подробное описание процедуры анализа по типичной схеме. Особое внимание — реагентам фирмы (как правило, это антитела, антитела, конъюгированные с ферментом, и антиген) — для них должны быть прописаны условия хранения. В случае проведения лабораторной экспертизы их необходимо предоставлять наряду с препаратом и стандартными образцами. Описание их получения не приводят.

Многoletний опыт проведения лабораторной экспертизы и экспертизы НД позволил авторам сформулировать типичные, часто встречающиеся ошибки, которые, как показала практика, не зависят от типа препарата и производителя.

Общие замечания к тексту:

- небрежность перевода с потерей смысла;

- непоследовательность, нелогичность изложения;

- использование аббревиатур и терминов, ранее не описанных в тексте;

- переписывание стандартных операционных процедур;

- значимая ссылка на недоступный или некорректный источник.

Замечания к подразделам «оборудование», «материалы», «реактивы», «растворы»:

- отсутствие указания на возможность использования альтернативного оборудования, комплектующих, расходных материалов и реактивов;

- использование оборудования (в том числе устаревшего), реактивов, расходных материалов, тест-систем и т.п., закупка которых невозможна;

- отсутствие описания процедур приготовления растворов или ошибки: несоответствие процедуры или размерности заданной концентрации.

Замечания непосредственно к процедуре методики:

- несовпадение требований к показателю и (или) размерности величин в спецификации и тексте НД;

- неточности и упущения в деталях: отсутствие описания условий

центрифугирования, фильтрации, диализа, пробоподготовки

(восстановление лиофилизата, предварительное разведение образца) и

т.д.;

- ссылки на СОПы как источник недостающей информации;

- переписывание инструкции к оборудованию;

- разночтения между проектом НД, СОП и материалами по валидации в части процедуры (разные длины волн, разные хроматографические колонки, время анализа, учет результатов и т.д.);

- недостаточно информативные ссылки на Фармакопеи (ссылка на описание принципа метода, а не на конкретную методику);

- подробное описание валидационных процедур в проекте НД при описании рутинных анализов;

- подробное описание самостоятельного приготовления коммерчески доступного реактива.

Замечания к подразделу «стандартные образцы»:

- описание процедуры изготовления и аттестации стандартного образца предприятия;

- отсутствие характеристик стандартного образца и процедуры его приготовления для анализа (пробоподготовка);

- отсутствие процедуры учета результатов использования стандартного образца;

- отсутствие единообразия в названии стандартного образца в рамках одного раздела.

Замечания к подразделу «Расчеты и учет результатов»:

- отсутствие раздела «Учет результатов»;

- несовпадение размерности величин в требовании к показателю в начале раздела и формуле расчета;

- ошибки в формуле расчета результатов или некорректное описание (или его отсутствие) величин, входящих в формулу расчета;

- несовпадение рабочего диапазона калибровочного графика с определяемой величиной.

В заключение следует обратить внимание, что в задачи эксперта входит воспроизведение методики в точном соответствии с ее описанием. В связи с этим НД следует рассматривать как универсальный сборник методик, позволяющий оценить качество препарата не только на предприятии-изготовителе, но и в любой аккредитованной соответствующим образом лаборатории. Таким образом, как недостаток информации (упущения в деталях, небрежное изложение и т.п.), так и ее переизбыток (чрезмерная конкретизация процедур, ориентированная на условия производственных лабораторий и лабораторий ОКК) в одинаковой мере мешают воспроизведению методики.

Коллектив авторов надеется, что настоящие рекомендации будут способствовать лучшему пониманию требований экспертной организации к изложению НД на иммунобиологические лекарственные препараты в части физико-химических показателей качества и будут полезны при формировании других материалов регистрационного досье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
2. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения, М., Госстандарт России, С. 24.
3. ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».
4. Guideline PA/PH/OMCL (13) 113 R Evaluation and reporting of results.
5. МИ 2881-2004 Рекомендация. ГСОЕИ. «Методики количественного химического анализа. Процедуры проверки приемлемости результатов анализа».
6. Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том II. М.: Гриф и К, 2013. 280 с.

REFERENCES

1. Federal'nyj zakon № 61-FZ ot 12 aprlja 2010 g. «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv» (in Russian).
2. State Standard GOST R ISO 5725-1-2002. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 1: Basic terms and definitions. Moscow: Gosstandart Rossii; 2002. P. 24 (in Russian).
3. State Standard GOST ISO/IEC 17025-2009. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Moscow: Gosstandart Rossii; 2009 (in Russian).
4. Guideline PA/PH/OMCL (13) 113 R Evaluation and reporting of results.
5. MI 2881-2004 Rekomendacija. GSOEI. The techniques of quantitative chemical analysis. Procedures for verifying the acceptability of the results of the analysis. Moscow; 2004 (in Russian).
6. Mironov AN, ed. Manual on expertise of medicines. V. II. Moscow: Grif i K; 2013. 280 p. (in Russian).

7. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Ч. 1. М.: НЦЭСМП; 2008.
8. European Pharmacopoeia 8.1 04/2014, 2.2.29 Liquid chromatography, 2.2.30 Size-exclusion chromatography, 2.2.46 Chromatographic separation techniques.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
 Устинникова Ольга Борисовна. Начальник лаборатории биохимии МИБП Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.
 Рунова Ольга Борисовна. Ведущий эксперт лаборатории биохимии МИБП Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. хим. наук.
 Величко Елена Викторовна. Главный технолог Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. тех. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Устинникова Ольга Борисовна; Ustinnikova@expmed.ru

Статья поступила 10.08.2015 г.

7. 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; 2008 (in Russian).
8. European Pharmacopoeia 8.1 04/2014, 2.2.29 Liquid chromatography, 2.2.30 Size-exclusion chromatography, 2.2.46 Chromatographic separation techniques.

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.
 Ustinnikova OB. Head of Laboratory of Biochemistry of medical immunobiological preparations of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.
 Runova OB. Leading expert of Laboratory of Biochemistry of medical immunobiological preparations of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Chemical Sciences.
 Velichko EV. Senior technologist of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Technical Sciences.

Принята к печати 17.08.2015 г.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2016 ГОДА



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

можно в любом почтовом отделении России.

Индекс издания в каталоге Агентства

«Роспечать» «Газеты. Журналы»

на первое полугодие 2016 года – **25122**

Определение активности антибиотиков методом диффузии в агар

С.И. Кулешова

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

Резюме: Для оценки качества антибиотиков и их лекарственных форм, активность которых невозможно оценить химическими методами, используют метод диффузии в агар. Метод описан в ГФ XII, часть 1 (ОФС 42-0068-07) в двух вариантах: трехдозный вариант метода диффузии в агар и определение с использованием стандартной кривой. Метод основан на прямопропорциональной зависимости размеров зон угнетения тест-микроорганизмов, используемых в опыте, от логарифма концентрации (дозы) антибиотика в растворе, вносимого на агаризованную зараженную питательную среду. На размеры зон влияет множество факторов: чувствительность тест-микроорганизма к испытываемому антибиотику, однородность и плотность микробного газона, состав питательной среды и ее количество, вносимое в чашки Петри, химическая природа антибиотика и его доза, используемая при постановке опыта. Определение активности испытываемого препарата проводят путем сравнения с установленной активностью стандартного образца конкретного антибиотика, при этом стандартный образец должен быть высокого фармакопейного качества. Для оценки подтверждения валидности условий проведения испытания используют статистические методы расчета, рассчитывают доверительный интервал при вероятности 95% для подтверждения точности полученных результатов и относительное стандартное отклонение для подтверждения их сходимости.

Ключевые слова: антибиотики; метод диффузии в агар; питательная среда; тест-микроорганизм; линейная зависимость; биологическая активность; стандартный образец.

Библиографическое описание: Кулешова СИ. Определение активности антибиотиков методом диффузии в агар. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 13–17.

TESTING ACTIVITY OF ANTIBIOTICS BY AGAR DIFFUSION

S.I. Kuleshova

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: When the quality of antibiotics and antibiotic dosage forms cannot be assessed with the help of chemical methods, one can use two variants of the agar diffusion test described in the State Pharmacopoeia XII, part 1 (General pharmacopoeial monograph 42-0068-07): the three-doses variant of the agar diffusion test and determination with the help of a standard curve. The method is based on directly proportional relationship between the size of test microorganisms inhibition zones and log concentration (dose) of the antibiotic in the solution placed onto agar bacterial medium. The size of the zone depends on a number of factors: sensitivity of the test microorganism to the antibiotic, homogeneity and density of the bacterial lawn, composition of the growth medium, amount of the growth medium placed on Petri dishes, chemical nature of the antibiotic, the dose of antibiotic used in the experiment. Laboratory employees who use this method to test the quality of antibiotics should have appropriate skills. The activity of the drug under testing is determined by comparing it to the established activity of the reference standard which should have compendial quality. Statistical methods are used to assess obtained results and confirm validity of test conditions. The precision of test results is confirmed by computing the 95% confidence interval, and the repeatability is supported by calculation of the relative standard deviation.

Key words: antibiotics; agar diffusion; medium; test microorganism; linear dependence; biological activity; reference standard.

Bibliographic description: Kuleshova SI. Testing activity of antibiotics by agar diffusion. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 13–17.

Метод диффузии в агар является фармакопейным биологическим методом определения активности антибиотиков, основанном на способности молекул субстанций антибиотиков диффундировать в агаровых средах и образовывать зоны угнетения, в которых не развиваются используемые тест-микроорганизмы, чувствительные к испытываемому антибиотику. Принцип метода — логарифмическая зависимость степени угнетения роста тест-микроорганизма от концентрации антибиотика. При этом линейная зависимость наблюдается лишь в определенных пределах концентраций антибиотика. Биологические методы рекомендованы для количественного определения таких антибиотиков и их лекарственных форм, активность которых невозможно корректно оценить при помощи хи-

мических методов. Снижение активности антибиотиков приводит к изменениям, которые невозможно обнаружить химическими методами, поэтому микробиологические или биологические испытания рекомендованы в качестве стандартных методов при подозрении на уменьшение активности антибиотиков [1].

В ГФ XII, часть 1 включена ОФС 42-0068-07 «Определение антимикробной активности антибиотиков», в которой достаточно подробно описаны два варианта метода диффузии в агар и использование стандартной кривой, с указанием условий проведения испытания, культивирования и хранения тест-микроорганизмов, приведен состав питательных сред и буферных растворов, используемых при анализе конкретного антибиотика.

Процедура проведения испытания достаточно трудоемкая, зависит от многих факторов, в частности, от состава питательных сред, тест-микроорганизмов, квалификации стандартных образцов, химической природы исследуемого антибиотика и от навыков микробиологов, выполняющих анализ.

Цель настоящей статьи – рассмотреть наиболее важные аспекты определения активности антибиотиков методом диффузии в агар с целью обоснования возможности минимизации вариабельности, свойственной биологическим методам для получения достоверных, точных и воспроизводимых результатов при оценке качества лекарственных средств группы антибиотиков по таким важнейшим показателям как «Активность» и «Количественное определение»; дать рекомендации по валидации метода.

При определении активности методом диффузии в агар одним из главных моментов является качество используемого стандартного образца, так как активность антибиотика оценивают по отношению к активности стандартного образца. Определяют количество анализируемого антибиотика, дающее такой же биологический эффект как конкретное количество стандартного образца, т.е. 100% активности испытуемого соединения означает 100% относительно содержания активного вещества в стандартном образце. Количество активного действующего вещества в лекарственной форме тесно связано с активностью антибиотика, входящего в состав препарата, и если ее определение не является точным, слишком высоким, или слишком низким, вероятны неадекватная терапия и нежелательные побочные эффекты при применении такого препарата [2]. Поэтому для проведения испытания так важно использование аттестованных стандартных образцов с достоверно установленной активностью, имеющих фармакопейное качество. При этом необходимо строго соблюдать условия хранения и использовать по назначению в строгом соответствии с указаниями на этикетке. Например, биологический стандартный образец антибиотика гентамицина сульфат квалификации USP RS и EPCRS отличаются по способу выражения установленной активности, в первом случае она выражена в мкг/мг в пересчете на сухое вещество, т.е. при приготовлении основного стандартного раствора необходимо брать навеску и определять потерю в массе при высушивании, во втором – в IU/vial «as is» (единицы активности в ампуле «как есть»), в этом случае необходим количественный перенос содержимого ампулы для приготовления основного стандартного раствора.

Непременным условием получения достоверных и воспроизводимых результатов является использование тест-микроорганизмов, чувствительных к определенному антибиотику. В ГФ XII, в таблице 33.2 приведены тест-микроорганизмы и их каталожные номера, посевная доза (количество суспензии спор микроорганизмов или вегетативных форм культуры тест-микроорганизма на 1 мл среды). При работе с посевным материалом необходимо соблюдать ряд условий, а именно:

- тест-микроорганизмы не должны быть контаминированы посторонней микрофлорой,

- микробная взвесь стандартизована таким образом, чтобы ее плотность была постоянной, поскольку это имеет значение при расчете посевной дозы. По-

севную дозу подбирают экспериментально, чтобы обеспечить сплошной рост микробного газона и формирование зон угнетения формы правильного круга с резко очерченными краями. В таблице 33.2 ГФ XII приведены ориентировочные посевные дозы, при этом допускается уменьшение или увеличение посевной дозы в зависимости от плотности получаемого газона и четкости очертания зон. В связи с этим при работе с тест-микроорганизмами сотрудники микробиологических лабораторий должны периодически проверять их чувствительность по отношению к конкретному антибиотику общеизвестными методами, например, методом серийных разведений.

Для оптимальных условий роста тест-микроорганизмов, для формирования плотного газона необходима соответствующая питательная среда. Питательная среда должна обеспечивать не только оптимальные условия для роста микробной взвеси, но и достаточную скорость диффузии исследуемого антибиотика. Известно, что способность антибиотиков диффундировать в твердых питательных средах зависит от химической природы и концентрации [3–5]. Поэтому состав среды имеет существенное значение при проведении испытания методом диффузии в агар. Так, при использовании питательных сред с агар-агаром разных производителей можно получить «относительную активность», т.е. активность по отношению к активности стандартного образца, для одного и того же компонента, отличающуюся на несколько процентов. Относительная активность одного из компонента полимиксина – полимиксина B2, определенная на питательной среде, изготовленной с использованием агара «Eiken», получена $98 \pm 6,1\%$, на питательной среде с агаром «Difco» – $129 \pm 6,0\%$. [5]. Для устранения ошибок, связанных с составом питательных сред, можно рекомендовать закупку достаточно больших партий высококачественных компонентов питательных сред и строгое соблюдение условий хранения в течение допустимого срока использования [2].

Во всех вариантах метода, трехдозного варианта метода диффузии в агар и определение антимикробной активности антибиотиков с использованием стандартной кривой, предусмотрено помещение стандартных растворов на одной и той же чашке с раствором испытуемого препарата. Это важная деталь опыта, так как на конечный результат влияет много факторов. Для трехдозного варианта готовятся разведения с одинаковой (по возможности) концентрацией, исходя из предполагаемой активности испытуемого препарата и принятой активности стандартного образца. Пример схемы внесения антибиотиков на чашки Петри для трехдозного варианта представлен на рис. 1. В цилиндры или лунки каждой чашки Петри вносятся равные количества растворов, как правило, в объеме не более 100 мкл. Поэтому у микробиологов, выполняющих такие испытания, необходимо нарабатывать навыки аккуратной и точной работы с чашками Петри при внесении как расплавленной (засеянной и незасеянной) питательной среды на чашки, так и растворов антибиотиков. Разная толщина агара в чашках влияет на чувствительность используемого микроорганизма и на размеры зон угнетения. [4]. При внесении посевной дозы обязательно учитывать оптимальную температуру питательной среды для суспензии спор и для вегетативных клеток [6].

При работе с чашками Петри необходимо соблюдать несколько правил [1, 3, 5, 7]:

- устанавливают чашки на строго горизонтальную поверхность;
- чашки должны быть одного размера;
- в каждую чашку наливают одинаковое количество растопленной агаровой среды и равномерно распределяют по чашке (горизонтальная поверхность, одинаковый объем среды и ее глубина в чашках уменьшают вариацию зон в разных чашках);
- лунки или цилиндрики (стерильные) устанавливают на поверхность остывшего агара, строго вертикально, на равном расстоянии от центра и края чашки, от центра примерно 2,8 см для чашек диаметром 100 мм, зоны должны быть круглые для равномерной диффузии антибиотика по всему диаметру;
- в лунки или цилиндры помещаются одинаковые объемы испытуемых растворов;
- растворы стандартного образца и испытуемого антибиотика вносятся с наименьшим промежутком времени;
- для уменьшения влияния колебаний во времени между закапыванием растворов, используемых в опыте, рекомендуется выдерживать чашки при комнатной температуре в течение 1–2 ч.

На рисунке 2 представлены фотографии опыта с зонами угнетения правильной округлой формы для измерения размеров зон с требуемой точностью 0,1 мм (корректный опыт) и опыта с нечетко очерченными краями

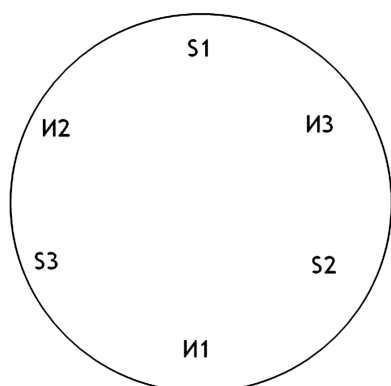


Рис. 1. Схема внесения растворов антибиотика при проведении испытания трехдозным вариантом метода диффузии в агар на чашках Петри. S1, S2, S3 — растворы стандартного образца от S1 (минимальная концентрация) до S3 (максимальная концентрация) в соотношении 1:2. U1, U2, U3 — растворы испытуемого антибиотика от U1 (минимальная концентрация) до U3 (максимальная концентрация) в соотношении 1:2

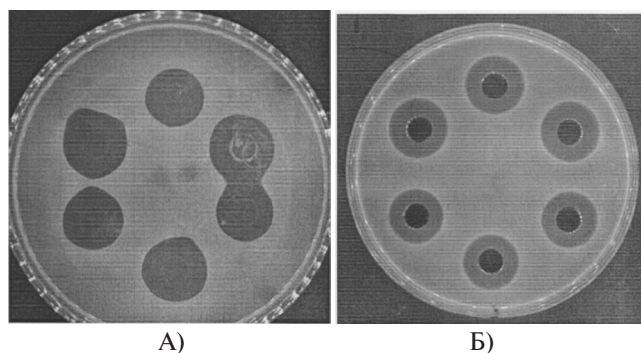


Рис. 2. Образцы чашек Петри с сформированными зонами угнетения роста тест-микроорганизмов после внесения на засеянную агаризованную питательную среду антибиотика. А) некорректный опыт, Б) корректный опыт

неправильной формы, не позволяющий получить достоверный результат [2].

Оптимальными размерами зон угнетения роста тест-микроорганизмов принято считать диаметры зон не менее 14 мм для минимальной концентрации и не более 25 мм для максимальной. Для достижения таких результатов помимо всего перечисленного выше необходимо также постоянство температуры в термостате и соблюдение продолжительности инкубации. Уменьшение толщины агара способствует увеличению зон, повышенная толщина среды — к уменьшению зон, альтернативно, размеры зон могут быть увеличены или уменьшены концентрацией стандартного образца и испытуемого антибиотика [3].

Метод диффузии в агар используется для количественного определения содержания активного вещества в лекарственных средствах. Согласно требованиям нормативных документов методика количественного определения должна отвечать параметрам валидации «Точность», «Прецизионность (воспроизводимость и сходимость)», «Специфичность», «Линейность», «Диапазон применения» [8]. Все эти требования применимы к биологическим методам, используемых для установления активности действующих веществ лекарственных средств [9].

Оценка линейности и диапазона применения (аналитическая область методики) позволяет определить область концентраций растворов антибиотика, в которой соблюдается прямо пропорциональная зависимость размера диаметра зон угнетения тест-микроорганизма от логарифма концентрации раствора антибиотика. Необходимо учитывать, что линейная зависимость наблюдается лишь в определенных пределах концентраций антибиотика. В ГФ XII (ОФС 42-0068-07) в таблице 33.2. указана контрольная концентрация раствора стандартного образца конкретного антибиотика, логарифмы концентраций растворов антибиотика в соотношении 1:1,25 от контрольной по два разведения в сторону увеличения и уменьшения определяют область линейной зависимости в указанных фармакопеей условиях проведения анализа. При изменении условий (замена питательных сред или их компонентов) рекомендуется проверить параметр «Линейность»; при этом в качестве средней концентрации использовать контрольную концентрацию раствора стандартного образца, указанную в таблице 33.2. Оценка точности результатов проводится по ширине доверительного интервала [1, 8]. Для полученных значений активности всегда рассчитывают доверительный интервал, обычно выбирая 95% [1, 6, 7]. Расчет антимикробной активности антибиотика и определение границ доверительного интервала при проведении испытания с использованием стандартной кривой подробно описан в соответствующей монографии ГФ XII. Для оценки достоверности и точности результатов, полученных трехдозным вариантом метода диффузии в агар, используют дисперсионный анализ [10].

Сходимость и воспроизводимость (прецизионность) полученных результатов обычно выражают как стандартное отклонение или относительное стандартное отклонение для серии результатов [1, 11]. Для получения достоверных результатов рекомендуется проводить исследование активности антибиотиков не менее 6 по-

вторных испытаний в разные дни (не менее 2 дней) для варианта метода с использованием стандартной кривой [6], поэтому расчет относительного стандартного отклонения является обязательным для оценки сходимости результатов. При строгой стандартизации условий проведения испытания по результатам работы лаборатории антибиотиков ФГБУ «НЦЭСМП» относительное стандартное отклонение, как правило, не превышало 5% независимо от используемого варианта метода.

При оценке достоверности значений активности, полученных трехдозным вариантом метода диффузии в агар, необходимо учитывать, что способ статистической обработки результатов основан на модели параллельных линий.

Условия валидности модели параллельных линий следующие [1, 7, 5]:

- взаимосвязь между логарифмом концентрации антибиотика и размером зон угнетения может быть представлена в виде прямой линии во всем диапазоне исследованных доз (концентраций);
- при анализе прямая линия (график зависимости логарифма дозы от диаметра зон угнетения) для любого испытуемого лекарственного средства параллельна соответствующей прямой линии для стандартного образца;
- число разведений должно быть одинаковым для каждого тестируемого лекарственного средства и стандартного образца;
- отношение двух последовательных доз должно быть всегда постоянным.

Горизонтальное расстояние между линиями представляют собой истинное значение активности испытуемого препарата по отношению к предполагаемой активности.

Для трехдозного варианта, исходя из предполагаемой активности испытуемого препарата и принятой активности стандартного препарата, готовятся разведения с одинаковой (по возможности) активностью. Предпо-

лагаемая активность испытуемого препарата должна быть близка к действительной активности и, чем точнее определена принятая предполагаемая активность испытуемого препарата к принятой активности стандартного препарата, тем ближе одна к одной будут эти линии, поскольку они должны давать одинаковые эффекты при одинаковых дозах [5].

Таким образом, метод диффузии в агар, применяемый для определения активности лекарственных препаратов группы антибиотиков, требует строгой стандартизации условий проведения испытания на всех этапах анализа, высокой квалификации сотрудников, выполняющих определение. Это необходимо для минимизации вариабельности между результатами, полученными на разных чашках. Для получения достоверных и воспроизводимых результатов анализ стандартного образца и испытуемого антибиотика должен выполняться в одно и то же время при идентичных условиях. Если отсутствует информации о предполагаемой активности испытуемого антибиотика или изменяются условия проведения испытания, выполняется серия предварительных определений в широком диапазоне доз для установления области, в которой зависимость между логарифмом концентрации и размером зон угнетения тест-микроорганизмов является линейной. При соблюдении всех условий метод диффузии в агар обеспечивает высокую чувствительность, точность и воспроизводимость. Для оценки результатов применяются методы математической статистики для расчета границ доверительно интервала, чтобы оценить точность результатов при 95% вероятности и относительного стандартного отклонения для подтверждения сходимости и воспроизводимости полученных значений активности. Для трехдозного варианта метода необходимо проводить оценку результатов с использованием дисперсионного анализа на основе модели параллельных линий.

ЛИТЕРАТУРА

1. United States Pharmacopoeia USP 38-NF33. 2015.
2. Gribbs DL. Antibiotic Potency Assay as Described in USP Chapter (81), Pharmaceutical Microbiology Forum Newsletter. 2008; 14(7): 2–15.
3. Дмитриева ВС, Семенов СМ. Микробиологический контроль антибиотических препаратов. М.: Медицина, 1965.
4. Гров ДС, Рендалл В.А. Руководство по лабораторным методам исследования антибиотиков, М.: Медгиз, 1958.
5. Hewitt W. Microbiological Assay for Pharmaceutical Analysis, 2003.
6. ОФС 42-0068-07 «Определение антимикробной активности антибиотиков». В: Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Ч. 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2007.
7. European Pharmacopoeia. 8th ed.
8. Юргель НВ, Младенцев АЛ, Бурдейн АВ, Гельман МА, Малин АА, Косенко ВВ, ред. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств. Методические рекомендации. М.; 2007.
9. Шадрин ПВ, Симутенко ЛВ, Батуашвили ТА, Неугодова НП, Лутцева АИ. Алгоритм валидации биологических методик определения гормональной активности лекарственных средств (на примере фолликулостимулирующего гормона). Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения 2011; (2): 15–8.
10. Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности препаратов биологическими методами. В: Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Ч. 1. М.: Медицина; 1990.
11. Рекомендации по межгосударственной стандартизации «Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа». Методы оценки. РМГ 61-2003. М.; 2010.

REFERENCES

1. United States Pharmacopoeia USP 38-NF33. 2015.
2. Gribbs DL. Antibiotic Potency Assay as Described in USP Chapter (81). Pharmaceutical Microbiology Forum Newsletter 2008; 14(7): 2–15.
3. Dmitriev VS, Semenov SM. The microbiological control of antibacterial drugs. Moscow: Medicine, 1965 (in Russian).
4. Grove DS, Randall VA. Guidance on laboratory methods of antibiotics research. Moscow: Medgiz, 1958 (in Russian).
5. Hewitt W. Microbiological Assay for Pharmaceutical Analysis, 2003.
6. General monograph 42-0068-07. Determination of the antimicrobial activity of antibiotics. In: 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).
7. European Pharmacopoeia. 8th ed.
8. Yurgel NV, Mladentsev AL, Burdein AV, Gelman MA, Malin AA, Kosenko VV, eds. Manual validation of methods of analysis of drugs. Guidelines. Moscow; 2007 (in Russian).
9. Shadrin PV, Simutenko LV, Batuashevili TA, Neugodova NP, Lutseva AI. Validation algorithm for the biological methods of evaluating hormonal activity of medicines (follicle-stimulating hormone case study). Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2011; (2): 15–8 (in Russian).
10. Statistical analysis of the results of determination of the specific pharmacological activity of drugs by biological methods. In: 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).
11. Recommendations on Interstate Standardization «Indicators of precision, accuracy, precision methods of quantitative chemical analysis». Methods of assessment RMG 61-2003. Moscow; 2010 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

Кулешова Светлана Ивановна. Начальник лаборатории антибиотиков Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Кулешова Светлана Ивановна; Kuleshova@expmed.ru

Статья поступила 12.08.2015 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.

Kuleshova SI. Head of Laboratory of antibiotics of Test center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Biological Sciences.

Принята к печати 25.08.2015 г.

Особенности экспертизы качества лекарственных растительных препаратов с примерами типичных замечаний при их лабораторной экспертизе

Н.П. Антонова, С.С. Прохвятилова, Е.П. Шефер, А.М. Калинина

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

Резюме: Описаны основные показатели качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных растительных препаратов (ЛРП) с учетом требований ГФ XI и проектов ОФС ГФ XIII. Приведены основные термины и определения, требования к изложению показателей качества. Приведены некоторые примеры типичных замечаний к проектам НД на ЛРП по разным показателям качества: «Внешние признаки», «Качественные реакции», «Хроматография», «Измельченность», «Количественное определение». Замечания касались как качества проектов НД, так и качества образцов, представляемых на экспертизу. Проведенный обзор позволит пояснить требования экспертов к качеству образцов и изложению некоторых методик испытаний.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье; лекарственные растительные препараты; показатели качества лекарственного растительного сырья; экспертиза качества; типичные ошибки заявителей.

Библиографическое описание: Антонова Н.П., Прохвятилова С.С., Шефер Е.П., Калинин А.М. Особенности экспертизы качества лекарственных растительных препаратов с примерами типичных замечаний при их лабораторной экспертизе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 18–22.

SPECIFICS OF HERBAL DRUGS QUALITY TESTING WITH THE EXAMPLES OF TYPICAL CRITICISM OF LABORATORY TESTING OF THOSE

N.P. Antonova, S.S. Prokhvatilova, E.P. Shefer, A.M. Kalinin

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 paper describes the basic quality parameters of the starting materials of herbal origin and herbal drugs, taking into account the requirements of State Pharmacopeia XI and draft general chapters of State Pharmacopeia XIII. It enlists the main terms and definitions, and the requirements to presentation of the quality parameters. It provides the examples of typical criticism of the normative documents on herbal drugs in terms of various quality parameters, including “Appearance”, “Identification tests”, “Chromatography”, “Degree of fineness”, “Assay”. The criticism has been leveled at the quality of both draft normative documents and the samples submitted for testing. The survey conducted allows for explaining the expert requirements to the quality of samples and the presentation of several test methods.

Key words: starting materials of herbal origin; herbal drugs; quality parameters of starting materials of herbal origin; quality testing; applicants' common mistakes.

Bibliographic description: Antonova NP, Prokhvatilova SS, Shefer EP, Kalinin AM. Specifics of herbal drugs quality testing with the examples of typical criticism of laboratory testing of those. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 18–22.

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 08.03.2015) "Об обращении лекарственных средств":

- лекарственный растительный препарат (ЛРП) — лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке;

- лекарственное растительное сырье (ЛРС) — свежие или высушенные растения, либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями-производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимате-

лями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

ЛРС получают от культивируемых или дикорастущих растений. Для обеспечения его качества необходимо соблюдать соответствующие правила культивирования, заготовки, сушки, измельчения и условий хранения. ЛРС, используемое для производства и изготовления лекарственных средств, должно соответствовать требованиям соответствующих фармакопейных статей или нормативной документации.

Требования к качеству ЛРС описаны в ГФ XI, в которую включены 20 общих статей: 13 — описывают общие методы анализа, 7 — основные методы диагностики отдельных морфологических групп сырья, в которых изложены основные методические подходы к проведению макро- и микроскопического анализа, выполнению качественных и гистохимических реакций. В соответствии

с общими статьями построены частные статьи на ЛРС и ЛРП: 83 статьи ГФ XI, вып. 2, ФС, НД (ФСП).

В настоящее время разработаны проекты ОФС, рассмотренные Советом Минздрава России по государственной фармакопее, прошедшие научное редактирование и предназначенные для включения в Государственную фармакопею XIII: «Лекарственное растительное сырье», «Кора», «Листья», «Цветки», «Травы», «Семена», «Почки», «Плоды», «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы», «Сборы», «Гранулы резано-прессованные», «Отбор проб ЛРС и ЛРП», «Определение подлинности, измельченности и примесей в ЛРС», «Техника микроскопического анализа», «Определение содержания экстрактивных веществ в ЛРС», «Определение содержания эфирного масла», «Определение содержания дубильных веществ», «Определение влажности», «Зола общая», «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте», «Определение тяжелых металлов в ЛРС», «Определение содержания радионуклидов», «Определение пестицидов», «Определение зараженности вредителями запасов», «Хранение ЛРС», «Упаковка ЛРС».

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА И МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ЛРС И ЛРП

Подлинность

Подлинность лекарственного растительного сырья/препарата — это соответствие сырья/препарата тому наименованию, под которым оно поступило на анализ.

Подлинность сырья устанавливают по внешним признакам, анатомо-диагностическим признакам при микроскопическом исследовании и качественным реакциям, хроматографическим и спектральным характеристикам и иными методами в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации на ЛРС и ЛРП.

Внешние признаки. ЛРС и ЛРП идентифицируют по макроскопическим (внешним признакам) в соответствии с требованиями ОФС на морфологическую группу сырья. Методы определения подлинности ЛРС и ЛРП различных морфологических групп приведены в соответствующих ОФС («Листья», «Травы», «Кора», «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы», «Цветки», «Плоды», «Семена», «Почки»).

Замечания эксперта. При проведении экспертизы качества ЛРП были выявлены случаи, когда время сбора ЛРС не соответствовало фазе вегетации, указанной в ФС/НД:

- так, трава фиалки была собрана не в фазу массового цветения, так как в ЛРП отсутствовали кусочки цветков, преобладали семена, основной цвет был желтый вместо зеленого;

- при исследовании внешних признаков образца травы тысячелистника было обнаружено значительное количество плодов-семян, что свидетельствовало о том, что сырье заготавливалось в основном в фазу плодоношения, тогда как по проекту НД указано, что ФСП распространяется на собранную в фазу цветения траву тысячелистника.

Микроскопия

Микроскопическое исследование — исследование, при котором в общей картине анатомического строения различных морфологических органов растений идентифицируются под микроскопом характерные анатомо-

диагностические признаки; при этом руководствуются разделом «Микроскопия» соответствующей фармакопейной статьи или нормативной документации на исследуемый вид ЛРС/ЛРП.

Анатомо-диагностические признаки — совокупность признаков анатомического строения лекарственного растительного сырья, отличающих данное ЛРС/ЛРП от других видов при диагностике его подлинности.

Микрохимическое исследование — исследование, при котором проводят микрохимические реакции одновременно с микроскопическим анализом ЛРС/ЛРП, наблюдая их результаты под микроскопом; при этом руководствуются разделом «Микроскопия» соответствующей фармакопейной статьи или нормативной документации на исследуемый вид ЛРС/ЛРП. Обычно микрохимическое исследование включает микрохимические реакции для обнаружения действующих и сопутствующих веществ: алкалоидов, дубильных веществ, слизи, инулина, крахмала и др.

Техника приготовления микропрепаратов из ЛРС/ЛРП разнообразна и зависит от морфологической группы исследуемого объекта, а также от состояния ЛРС/ЛРП — цельного, измельченного или порошка.

В разделе «Микроскопия» должны быть приложены четкие рисунки или микрофотографии с подписями и обозначением всех диагностических признаков, которые отмечены в тексте раздела, с указанием увеличения. В проект НД должно включаться оптимальное (минимальное) их количество (без повторения).

При проведении экспертизы качества образцов ЛРП по показателю «Микроскопия» обращалось внимание на некачественные микрофотографии, с нечеткими изображениями, сильно затемненным фоном, с нечеткими надписями и обозначениями, что не позволяло провести оценку с использованием таких иллюстраций.

Качественные реакции. Вводимые в проект НД качественные реакции должны быть специфическими для химического состава лекарственного растительного сырья данного семейства, рода (по возможности — вида).

При экспертизе качества обращается внимание на изложение методики определения, которая должна содержать методику подготовки пробы сырья к анализу, описание стадии проведения извлечения из сырья; описание результата теста, указание на группу биологически активных веществ (БАВ) или индивидуальное обнаруживаемое соединение.

При проведении экспертизы качества ЛРП были сделаны следующие замечания:

- в результирующей части качественной реакции на дубильные вещества с реактивом свинца (II) ацетата основного необходимо было уточнить цвет появляющегося осадка, так как фактически осадок имел светло-коричневый цвет (по проекту НД — осадок белого цвета), неправильно была указана группа БАВ «гидролизуемые дубильные вещества», хотя реакция является общегрупповой (для определения принадлежности дубильных веществ к группе гидролизуемых или конденсированных дубильных веществ следовало провести оценку растворимости осадка в уксусной кислоте: осадок, нерастворимый в уксусной кислоте — гидролизуемая группа дубильных веществ; осадок, растворимый в уксусной кислоте — конденсированная группа дубильных веществ; фактически осадок растворился в уксусной кислоте);

- не включались качественные реакции на основные группы БАВ, так, например, для эфиромасличного не включались качественные реакции на компоненты эфирного масла, поэтому предлагалось дополнить раздел такими испытаниями;

- при описании качественных реакций не приводятся методики приготовления растворов реактивов, которые не описаны в ГФ XII и ГФ XI;

- неправильно указывался цвет продукта реакции, так, с раствором железа (III) аммония сульфата 10% (водный раствор) образуется черно-зеленое окрашивание; с раствором железа (III) аммония сульфата 10% в азотной кислоте образуется темно-зеленое окрашивание (по проекту ФСП - черно-синее окрашивание);

- наименования реактивов не всегда приводились в соответствии с ГФ XII;

- при описании качественной реакции на дубильные вещества требовалось расширить диапазон окраски, так как в зависимости от типа дубильных веществ окрашивание с железа (III) аммония сульфатом может быть от сине-зеленого до черно-зеленого. Это объясняется тем, что в растениях гидролизуемые и конденсированные ДВ могут встречаться одновременно, с преобладанием одного класса и на накопление и состав ДВ могут влиять: возраст и фаза развития растения, климат, почвенные условия, высотный фактор, освещение, влажность [6], время сбора и способы сушки [7] и т.п.

Хроматография (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ и др). Метод ТСХ находит широкое применение при анализе ЛРС/ЛРП. При проведении экспертизы оценивается методика подготовки пробы сырья к анализу, методика получения извлечения из сырья и очистки полученного извлечения или концентрирования, описание условий хроматографирования и т.д. При использовании в процессе анализа растворов СО, в нормативной части раздела должны быть указаны требования к хроматографическому поведению идентифицируемых БАВ в сравнении с поведением веществ на хроматограммах растворов стандартных образцов.

Использование различных хроматографических методик для анализа извлечений из ЛРС/ЛРП с использованием СО индивидуальных веществ, стандартов экстрактов, стандартных хроматограмм, позволяет определить подлинность определенного вида ЛРС.

Замечания к методикам ТСХ, возникшие в процессе экспертизы качества ЛРП:

- не приводится полное название хроматографической пластинки: по проекту ФСП – «Сорбфил» УФ-254; при лабораторной экспертизе использована хроматографическая пластинка Сорбфил ПТСХ-АФ-А;

- не предусматривалась возможность использования альтернативных хроматографических пластинок зарубежного производства, хотя процесс хроматографирования на них осуществляется более качественно;

- неправильно указывался способ просмотра хроматограмм для оценки идентифицируемых зон;

- не были подобраны условия хроматографирования, позволяющие на хроматограмме испытуемого раствора получать четкое разделение зон.

Числовые показатели

В разделе указываются нормы и методы испытаний:

- нормируемое содержание БАВ – суммы веществ или индивидуальных веществ (содержание эфирного масла, дубильных веществ, суммы флавоноидов, антраценпроизводных, алкалоидов т.п.).

- влажность. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

- зола общая. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Зола общая».

- зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте».

- измельченность. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Измельченность ЛРС/ЛРП определяют методом ситового анализа. Для цельного ЛРС/ЛРП, как правило, приводят нормируемое значение частиц меньшего размера, определяемое с помощью сита. Размер отверстий сита и допустимая норма содержания частиц меньшего размера указаны в фармакопейной статье или нормативной документации на ЛРС/ЛРП. Для измельченного ЛРС и порошка в фармакопейной статье или нормативной документации приводятся допустимые значения содержания частиц большего и меньшего размера, определяемые с помощью 2 сит, размер отверстий которых указан в фармакопейной статье или нормативной документации на анализируемый вид ЛРС/ЛРП. В зависимости от морфологической группы измельченное ЛРС, как правило, имеет размер частиц не более 7, 5 или 3 мм. Для просеивания измельченного сырья, как правило, используют верхние сита с размером отверстий 7, 5 или 3 мм и нижнее сито с размером отверстий 0,5 мм. В ряде случаев, когда высушенное ЛРС/препарат имеет хрупкую структуру, размер отверстий нижнего сита составляет 0,18 мм (ромашки цветки, мяты перечной листья, донника трава и др.).

Для просеивания ЛРС в виде порошка, как правило, используют верхнее сито с размером отверстий 2 мм и нижнее сито с размером отверстий 0,18 мм.

Для цельного сырья количество частиц, проходящих сквозь сито с указанным размером отверстий, не должно превышать 5%, если иное не указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

Для измельченного сырья и порошка количество частиц, не проходящих сквозь верхнее сито с указанным размером отверстий, не должно превышать 5%; количество частиц, проходящих сквозь нижнее сито с указанным размером отверстий, не должно превышать 5%, если иное не указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

При экспертизе ЛРП были сделаны следующие замечания по измельченности:

- в проекте НД на препарат «Грудной сбор № 2», сбор измельченный, по показателю «Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм» было увеличено содержание частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм до нормы «не более 20%» вместо «не более 10%».

По результатам экспертизы было рекомендовано не увеличивать норму содержания частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм, так как это может привести к ухудшению качества лекарственного средства, связанного с неравномерным распределением частиц лекарственного растительного сырья в сборе

и нарушением его компонентного состава в дозе препарата; при этом, фактически содержание вышеуказанных частиц — 4,5%. Аналогичная ситуация наблюдалась при экспертизе по проекту НД на препарат «Грудной сбор № 2», сбор-порошок. В показателе «Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм» увеличено содержание частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм до нормы «не более 20 %» вместо «не более 10%».

Определение содержания примесей

В ЛРС и ЛРП допускается содержание посторонних примесей, как органического (части других неядовитых растений), так и минерального (земля, песок, камешки) происхождения в соответствии с требованиями ОФС «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Содержание примесей — показатель качества лекарственного растительного сырья/препарата (цельного, измельченного, порошка), характеризующий содержание в сырье/препарате допустимых примесей, попавших в сырье в процессе его заготовки, и выражающийся в процентах.

К допустимым примесям ЛРС/ЛРП относят:

- части сырья, изменившие окраску, присущую данному виду ЛРС/ЛРП (побуревшие, почерневшие, выцветшие и т. д.);
- другие части растения, не соответствующие установленному описанию сырья;
- органическую примесь (части других неядовитых растений);
- минеральную примесь (земля, песок, камешки).

К недопустимым примесям относят стекло, помет грызунов и птиц, части ядовитых растений, части растений, утратившие свою окраску (с указанием в фармакопейной статье или нормативной документации их недопустимой окраски). Одновременно обращают внимание на наличие вредителей запасов в соответствии с требованиями ОФС «Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов вредителями запасов». ЛРС/ЛРП проверяют на наличие живых и мертвых вредителей.

При лабораторной экспертизе были выявлены случаи заражения ЛРП амбарными вредителями (ГФ XI, вып. 1, с. 276): при исследовании внешних признаков Ромашки цветки, измельченное сырье — обнаружены живые амбарные вредители; порошка — мертвые амбарные вредители.

Масса содержимого упаковки. Определяется в соответствии с ОСТ 64-492-85 «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование», в соответствии с которым нормируется допустимое отклонение массы содержимого для 1 упаковки и для массы содержимого для 10 упаковок. Для фильтр-пакетов в проект НД включается методика, основанная на использовании средней массы 20 фильтр-пакетов и допустимого отклонения средней массы от номинальной.

Количественное определение. Содержание биологически активных веществ, обуславливающих фармакологическое действие ЛРС определяют методом, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Методики, используемые для количественного определения основных групп биологически активных веществ должны быть валидированы.

В зависимости от назначения ЛРС для одного и того же вида лекарственного растительного сырья могут быть приведены нормы содержания одной, двух и более групп биологически активных веществ.

Содержание БАВ может определяться фармакопейными методами, описанными в соответствующих ОФС:

- экстрактивных веществ — в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»;

- дубильных веществ — в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». В новой ОФС определение дубильных веществ предложено оценивать двумя методами: методом перманганатометрии, который был включен как фармакопейный метод еще в ГФ X, и спектрофотометрическим методом, аналогичным Европейской фармакопее (ЕФ);

- эфирного масла — в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

В настоящее время наметилась тенденция исключения показателя «содержание эфирного масла» и включение оценки содержания суммы флавоноидов, так, например, в проекте НД на препарат Тысячелистника трава из раздела «Количественное определение» было исключено определение эфирного масла. В связи с этим, для эфиромасличного сырья — травы тысячелистника предлагалось не исключать из раздела «Количественное определение» показатель «Содержание эфирного масла», так как согласно классификации ЛРС трава тысячелистника относится к эфиромасличному сырью. Для травы тысячелистника сроком заготовки сырья является фаза цветения (ГФ XI, вып. 2, ст. 53), поскольку в этот период цветки тысячелистника наиболее обогащены эфирным маслом, чем листья. В фазу цветения в цветках и листьях содержание эфирного масла может быть от 0,2 до 1% (по ГФ XI — не менее 0,1%). В ГФ XI и Евр. Ф. трава тысячелистника также стандартизуется по содержанию эфирного масла. Проведение стандартизации биологически активных веществ сырья только по содержанию суммы флавоноидов необоснованно, так как нормирование содержания флавоноидов не является специфичным для данного вида сырья, и не позволит оценить его доброкачественность, поскольку содержание суммы флавоноидов может оставаться в пределах нормы даже в случае, если сырье не выдерживает требований по внешним признакам, характеризующим фазу заготовки. Исключение из НД методики определения эфирного масла может привести к ухудшению качества лекарственного средства, связанного с возможностью нарушений срока заготовки (фаза цветения), условий сушки и хранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в статье показатели качества являются необходимыми составляющими проектов НД на ЛРС и ЛРП. Учет тех замечаний при составлении проектов НД и подготовке образцов ЛРП, на которые обращено внимание заявителей в статье, позволит ускорить процесс проведения экспертизы качества и снизить количество предложений и замечаний как по проектам НД, так и по качеству образцов ЛРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств".
2. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина, 1968, с.816.
3. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина, 1998, с. 199–207, 286–7.
4. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM, 2013.

ОБ АВТОРАХ:

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

Антонова Наталья Петровна. Начальник лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. биол. наук.

Прохватилова Светлана Степановна. Главный эксперт лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Шефер Елена Павловна. Главный эксперт лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Калинин Артем Михайлович. Эксперт 1-й категории лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Антонова Наталья Петровна; Antonova@exrmed.ru

Статья поступила 13.08.2015 г.

REFERENCES

1. Federal Law № 61-FZ of April 12, 2010 «On Circulation of Medicines» (in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of the USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina, 1968 (in Russian).
3. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. V. 1, 2. Moscow: Meditsina, 1998; P 199–207, 286–7 (in Russian).
4. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM, 2013.

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.

Antonova NP. Head of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Biological Sciences.

Prohvatilova SS. Chief expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Shefer EP. Chief expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Kalinin AM. 2nd category expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines of Test Center of Quality Expertise of Medicines.

Принята к печати 25.08.2015

Валидация фармацевтических информационных систем: базы данных и лабораторные информационные менеджмент-системы

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 основы проведения валидации баз данных и лабораторных информационных менеджмент-систем, используемых в фармацевтических организациях. Принципы оформлены на основе международных требований системы OMCL и международных стандартов системы ISO. Представлены общие подходы к валидации для этих типов информационных систем, оценку выбора аппаратного и программного обеспечения, требования к порядку их установки и настройки. Описаны требования к проверочным наборам данных и общей методологии проведения валидационных тестов. Также описана возможность валидации не только нового программного обеспечения, но и уже используемого.

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: базы данных и лабораторные информационные менеджмент-системы. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 23–27.

VALIDATION OF PHARMACEUTICAL INFORMATION SYSTEMS: DATABASES AND LABORATORY INFORMATION MANAGEMENT SYSTEMS

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 the basic principles of validation of the databases and laboratory information management systems used by pharmaceutical organizations. The principles are arranged on the basis of international OMCL network requirements and ISO standards. The article presents the general approaches to validation of these types of information systems and evaluation of soft- and hardware choices, and the requirements to the procedure of installation and the settings of those. It contains the requirements to test data sets and general methodology for conducting the validation tests. Additionally, it covers the possibility to validate not only new software, but also the software currently in use.

Key words: validation; information systems; computerization of healthcare; automated information systems; computable information systems; personal computer.

Bibliographic description: Koshechkin KA, Gladkaya EV, Kondratieva YaYu. Validation of pharmaceutical information systems: databases and laboratory information management systems. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 23–27.

Все программное обеспечение, представляющее собой средства взаимодействия с базами данных, где хранятся результаты испытаний, и имеющее средства формирования отчетов, должно проходить процедуру валидации. Если система основана на использовании коммерческого программного продукта для управления базами данных, например, Microsoft Access, она может считаться валидированной по основным параметрам. Тем не менее, минимальный перечень данных должен быть собран и актуализирован в досье каждого такого программного продукта. В них входят следующие позиции:

- схематическое представление базы данных;
- перечень форм, запросов, макросов, типов полей, изменение которых может оказать влияние на результат работы системы и которые, следовательно, должны отслеживаться;
- каждый пользователь должен иметь индивидуальную учетную запись, защищенную паролем;
- права пользователей должны быть разграничены;

- правила использования системы должны быть зафиксированы в документации;

- каждое изменение для внесения исправлений или устранения ошибок должно документироваться.

Общие подходы к валидации для этих типов информационных систем заключаются в масштабировании объемов проводимых работ на основе управления рисками. Управление рисками включает в себя анализ возможностей влияния информационной системы на качество и целостность получаемых данных.

Валидационные документы и результаты тестов, проводимые поставщиком программного обеспечения, могут быть перенесены на собственный процесс валидации. Эти работы и тесты не требуется повторять на стороне покупателя информационной системы. Поставщик должен быть предварительно оценен путем опросного листа или при помощи проведения аудита.

Для гарантии корректного проведения валидации должен быть создан валидационный план. Он включа-

ет все действия, необходимые для проведения валидации, такие как изучение требований пользователей, изучение плана разработки, стратегии тестирования, проверка верности переноса данных, изучение валидационной документации и тестирование пригодности всей системы.

План включает в себя даты, ответственных лиц и критерии оценки для каждой позиции или хотя бы ссылки на сами тесты, содержащие критерии оценки в своем составе. План валидации утверждается ответственным лицом перед началом процедуры. Тестовые данные и инструкции по их проведению могут быть подготовлены позднее, если работа ведется по этапам.

Процесс валидации электронных баз данных представляет собой часть работы по валидации комплексных информационных систем, использующих базы данных в своей работе. Валидацию баз данных можно представить как процесс, состоящий из нескольких этапов.

Этап первый включает в себя оценку выбора программного и аппаратного обеспечения. Основным принципом при оценке является соответствие требованиям пользователей. Необходимые пользователям возможности должны быть зафиксированы в виде документа, описывающего функциональные, технические и организационные требования, которые предъявляет заказчик к системе. В соответствии с ними система должна быть реализована и в дальнейшем оцениваться.

Требования к системе должны отражать определенную информацию:

- описание используемого программного обеспечения, например используемый тип базы данных Excel, Access, Oracle;
- требования к аппаратному обеспечению и операционной системе;
- описание функций, которые выполняет база данных;
- Описание свойств данных, хранимых в системе;
- терминология, используемая в документации, особенно касающаяся полей для ввода данных;
- схема базы данных с указанием типов полей и связей между таблицами;
- описание макросов, формул и команд управления;
- описание входных данных с указанием формата, разделителей, единиц измерения;
- перечень обязательных для заполнения полей;
- описание способов защиты фильтров, рабочих таблиц и других элементов базы данных от изменения пользователем;
- план переноса данных, если это необходимо;
- описание интерфейсов для связи с другими компонентами системы, если они есть.

В случае простой базы данных вместо схемы таблиц может быть представлен набросок потоков данных.

Полученная спецификация, содержащая требования заказчика к базе данных, должна быть утверждена ответственным лицом. Внесение изменений в перечень требований возможно, однако все изменения должны прослеживаться. Спецификации требований должны иметь уникальные номера версий. Новые требования или изменения старых должны быть доведены до сведения всех участников работы системы.

Второй этап валидации электронных баз данных включает в себя установку и запуск в эксплуатацию. Корректность установки системы и интеграции ее в

информационно-техническое окружение должна быть проверена и подтверждена документально. В Акте установки должны быть отображены требования к операционной системе и аппаратным комплектующим. Также фиксируются сведения о реальных характеристиках среды, где была произведена инсталляция. В большинстве случаев база данных, административная информационная система, лабораторная информационная система или электронный журнал лаборатории сопрягаются через сетевые интерфейсы для работы с другими программами и оборудованием. Корректность интеграции должна быть подтверждена вместе с подтверждением работоспособности системы.

В ходе проведения установки формируется акт, который должен отображать ряд параметров:

- проверка требований к системным ресурсам, таким как производительность процессора, свободное место на диске, права доступа для выполнения установки;
- документация на все компоненты системы, или хотя бы описание компонент, их модели и версии с указанием даты установки;
- перечень пользователей или групп пользователей, имеющих доступ в систему, включая тип имеющегося доступа;
- проверка интеграции или наличия связи, которая проводится за счет передачи на обработку во внешнюю среду пакета данных с известным результатом его обработки. После выполнения необходимых действий в валидируемой системе проводится сравнение результатов с заранее известными корректными результатами обработки тестового набора данных.

В случае сопровождения установки разработчиком или сторонним подрядчиком данные проверки могут быть выполнены исполнителем работ с составлением соответствующего документа после их окончания.

Запуск системы сопровождается формированием акта ввода в эксплуатацию, который должен отображать ряд следующих позиций:

- проверка схемы базы данных;
- проверка соответствия функциональным требованиям, которая проводится при помощи заранее сформированных опытных наборов исходных данных;
- проверка на ввод значений, выходящих за описанные в требованиях интервалы. Система должна корректно обрабатывать ошибки при несоответствии требованиям к исходным данным;
- проверка вывода сообщений о других типах ошибок;
- проверка защиты от неавторизованного доступа к вводу данных и управлению системой;
- проверка защиты от опечаток при вводе типичных видов данных, например, даты;
- тест на восстановление системы из резервной копии;
- подтверждение переноса данных, если такие работы планировались;
- подтверждение соответствию требованиям по защите данных, если такие были предъявлены;
- тест системы в целом при помощи пакета данных, с известным результатом по манипуляции с ними. При этом должно учитываться соответствие спецификации на основе требований пользователей.

Количество проверочных наборов исходных данных, используемых для проверки функционала систе-

мы, зависит от определенного класса системы на основе управления рисками. Должно быть использовано не менее двух наборов значений, находящихся в пределах рабочего диапазона. Для проверки работы системы со значениями, выходящими за требуемые интервалы, должны использоваться отдельные наборы для критически низких и высоких величин. Аналогичные подходы могут быть использованы для проверки сообщений об ошибках.

В случае валидации базы данных с большим количеством функций может быть принято решение о снижении количества тестов для проверки функциональных требований. Это решение принимается на основе управления рисками и должно быть зафиксировано документально. Также возможно проведение обобщенных тестов с известным набором данных, соответствующих наиболее важным задачам, которые выполняются базой данных, вместо проверки каждой функции по отдельности.

Для проверки интегральной целостности базы данных должны быть проведены попытки неавторизованного ввода данных, а также ввод некорректных данных. Проверка полноты переноса данных может выполняться в объеме от 6 записей до 100% от переносимой информации. Точное количество определяется на основе класса системы в управлении рисками. Данные в установленной системе сравниваются с данными источника. Такое сравнение может быть проведено программными методами.

Третий этап включает в себя периодическую проверку функциональных возможностей, а также проверку после внесения изменений в систему или ее окружение или в случае выявления ошибок в работе. Периодические проверки с использованием известных наборов данных выполняются с заранее заданным интервалом и необходимы для гарантии корректной работы системы на всем протяжении периода ее эксплуатации.

При проведении этой проверки готовится ряд дополнительных документов, отражающих особенности ее проведения:

- описание базы данных, включающее графическую схему таблиц, описание процессов, связей ячеек и таблиц, макросов, функций и т.д;
- экранные копии соответствующих рабочих таблиц и фильтров;
- спецификация требований пользователей, хотя бы последняя ее версия;
- акты установки системы и проверки, выполненной после установки, включающие информацию об установленной конфигурации;
- описания проверочных тестов, записи результатов их прохождения;
- отчет о валидации, если ранее проводилась;
- уникальный идентификатор версии базы данных;
- планы и отчеты о проведении обучения, если запланировано и проводилось;
- инструкции пользователя, если имеются;
- инструкции по проведению обслуживания, если имеются.

Документация должна позволять отследить валидацию, обслуживание и разработку базы данных в любой момент ее жизненного цикла лицом, не участвовавшим в этих процессах. Каждое изменение в документах из данного перечня должно быть прослеживаемым.

Управление базами данных не является напрямую частью валидационного процесса, однако эти принципы во многом влияют на проведение валидации и формирование спецификаций пользовательских требований к системе.

Электронная база данных является надежным источником данных на протяжении всего периода эксплуатации, если гарантированно проводятся необходимые процедуры по ее обслуживанию:

- управление конфигурацией проводится каждый раз вместе с изменением конфигурации информационной системы, частью которой она является. Эти изменения должны быть отражены в соответствующих журналах, включая дату интеграции и версии базы данных и всей информационной системы;

- контроль изменений должен вестись относительно всех изменений в структуре, связях или свойствах полей. Все изменения должны фиксироваться в журнале базы данных с указанием изменений и ответственного лица;

- управление исправлениями и обновлениями в операционной системе должно вестись в виде журнала установленных исправлений и обновлений. Должны быть сформулированы правила установки обновлений и исправлений с указанием интервала, например, «ежедневно ночью», или «в выходные». После установки обновлений и исправлений необходимо проведение тестирования с известным набором данных;

- управление ошибками — процесс, который включает в себя сбор данных о выявленных ошибках. Результаты должны быть оформлены в виде списка с указанием корректирующих действий и действий по предотвращению;

- организация службы поддержки пользователей, при наличии такой возможности;

- резервное копирование базы данных с контролем целостности резервных копий. Указывается также тип резервного копирования, инкрементное или полное, периодичность создания резервных копий;

- контроль безопасности доступа, проверка перечня учетных записей, безопасности их паролей и правила предоставления доступа;

- проверка плана по исправлению неисправностей в случае наличия аварий с учетом разных типов происшествий;

- порядок обучения, если оно проводится.

В случае простой базы данных требования к управлению электронными базами данных могут быть сокращены с учетом концепции управления рисками. Полный список проверок необходимо проводить для комплексных баз данных.

Важным является разграничение ответственности по настройке и управлению базами данных между внутренним информационно-техническим подразделением и использующим систему персоналом. Это особенно важно при управлении установкой обновлений и исправлений в системе, а также для резервного копирования.

Основой любой ЛИМС является база данных. Все требования, которые предъявляются к электронным базам данных, должны быть соблюдены при валидации ЛИМС. Принципы валидации ЛИМС являются наиболее полными по сравнению с другими видами информационных систем. Они также могут применяться при валидации электронных лабораторных журналов и адми-

нистративных информационных систем в сокращенном объеме, адекватном выполняемым валидируемой системой задачам.

Валидация ЛИМС также может быть разделена на несколько этапов.

Первый этап включает в себя оценку программного и аппаратного окружения информационной системы. Должна быть сформирована спецификация требований пользователей к системе, которая должна включать в себя весь требуемый функционал, технические и организационные сведения. Она должна охватывать вопросы информационной безопасности и защиты данных.

Каждое требование должно быть записано отдельной строкой с уникальным номером. Этот номер требования должен проследиваться как при разработке системы, так и при последующей валидации.

Второй уровень включает в себя установку и ввод в эксплуатацию. Процесс установки должен быть детально описан. Установка должна проводиться только квалифицированный персонал. При установке должен быть заполнен протокол, где необходимо фиксировать каждый шаг установки и критерии оценки корректности его выполнения. Это необходимо для возможности проследивания установки и оценки ее корректности.

При проведении валидации должны учитываться следующие аспекты:

- информационная сеть должна соответствовать требованиям спецификации и обеспечивать необходимую производительность;
- конфигурация рабочих мест пользователей должна быть зафиксирована документально и соответствовать требованиям;
- серверы установки ЛИМС или ЭЛЖ должны соответствовать требованиям спецификации по своей конфигурации и производительности;
- периферийные устройства и интерфейсы связи, при установке каждый из них должен быть проверен;
- исходный код, правила разработки, инструменты разработки должны быть доступны и использоваться ими воспользоваться должна быть гарантирована;
- должна быть подтверждена целостность данных на основе сравнения обработанных и исходных материалов, также должны быть проверены ограничения доступа к данным и способы проверки этих параметров;
- инструкции и руководства должны быть представлены для всех процедур. Например, описание программного обеспечения, инструкция по установке системы, руководство по валидации, руководства по обучению, инструкции пользователей, инструкция по об-

служиванию, инструкция по созданию и восстановлению резервных копий, руководства по управлению системой и документация для разработчиков также должны быть подготовлены;

- поставщик системы также должен быть оценен;
- персонал должен быть обучен и квалифицирован, для обучения должны быть подготовлены планы и графики.

Третий этап включает в себя плановые проверки и проверки после изменений, внесенных в систему или ее окружение. В рамках него должны проводиться проверки на основе наборов исходных данных для проверки основных функций системы. Для каждой функции должен использоваться отдельный набор.

Ранее речь шла о валидации новых информационных систем, которые могут быть валидированы с момента сбора требований для их разработки. Однако существует необходимость валидации уже используемого программного обеспечения. Основными критериями при этом должны быть следующие позиции:

- проведение оценки рисков;
- составление описи доступных документов, таких как описание системы, концепция работы;
- проверка корректности установки системы, например, требований к операционной системе;
- создание отчета об эксплуатации, в котором должно быть описано общее состояние системы, как долго она эксплуатируется, какие встречаются неполадки в работе;
- восполнение отсутствующих документов, например, может быть проведен реверсный инжиниринг функциональных возможностей и описание их в виде кратких спецификаций;
- общий тест с обычным сравнением полученных и ожидаемых результатов;
- формальный допуск в работу.

Соблюдение международных стандартов обеспечения качества работы информационных систем в сфере оценки лекарственных средств медицинского применения позволит привести отечественную систему фармацевтических лабораторий на уровень выполнения работ, 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. ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.
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): 11–8.

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. State Standard ISO/MEK 17025-2009 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Moscow; 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.
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.

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.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Кошечкин Константин Александрович; Koshechkin@expmed.ru

Статья поступила 31.07.2015 г.

Принята к печати 17.08.2015 г.

Внедрение системы прослеживания образцов лекарственных средств

В.Н. Котиков, В.А. Петросянц

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

Резюме: В статье рассматривается общее представление о системе прослеживания и ее возможности внедрения в процессы обращения лекарственных средств. Также в статье представлены варианты маркировки фармацевтической продукции и их характеристики. Затронуты проблемы информационного обеспечения системы прослеживания образцов лекарственных средств.

Ключевые слова: внедрение; информационные системы; RFID; штрих-код; прослеживание лекарственных средств; фармацевция.

Библиографическое описание: Котиков ВН, Петросянц ВА. Внедрение системы прослеживания образцов лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 28–31.

IMPLEMENTATION OF THE DRUG SAMPLES TRACING SYSTEM

V.N. Kotikov, V.A. Petrosyants

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 elaborates on a general overview of the tracing system and the possibilities of its implementation in the circulation of medicines. Moreover, it presents several variants of pharmaceutical production marking and the characteristics of those. The article touches upon the challenges of drug samples tracing system information support.

Key words: implementation; information systems; RFID; barcode; drug tracing; pharmacy.

Bibliographic description: Kotikov VN, Petrosyants VA. Implementation of the drug samples tracing system. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 28–31.

Современное функционирование единого технологического процесса аналитических исследований невозможно без поддержки информационных систем. Большинство аналитических лабораторий использует тот или иной вид автоматизированных информационных систем. Тем не менее, только некоторые из них используют единую информационную систему, объединяющую все подразделения учреждения. Еще меньшее количество учреждений имеют аналитическую систему, интегрированную с другими информационными системами, хотя благодаря развитию и внедрению локальных сетей ситуация может быстро меняться.

Совокупность процессов подсчета необходимого количества, приёма и дальнейшего распределения в профильных лабораториях образцов — один из начальных этапов экспертизы качества лекарственных средств (ЛС), отличающийся от большинства других этапов наличием материальных образцов ЛС, а также веществ, применяемых для контроля качества путем сравнения с ними исследуемого ЛС. Одним из основных направлений совершенствования процесса экспертизы ЛС является оптимизация сроков проведения экспертизы и создание системы, предотвращающей возникновение ошибок. С этой целью было принято решение о необходимости проведения предварительного расчета и количественного контроля при приеме образцов ЛС и веществ сравнения в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, а также контроля документооборота при проведении экспертизы качества [1].

Актуальной проблемой большинства аналитических лабораторий является отсутствие автоматизации обработ-

ки необходимой информации. На выполнение ряда рутинных операций, таких как заполнение всевозможных бланков и форм, ведение журналов, формирование отчетов, проведение всех необходимых расчетов экспертами лаборатории тратится большое количество времени. Тем не менее, в результате возникает масса ошибок и погрешностей, значительно влияющих на качество результата проводимых испытаний. При этом руководство лаборатории не получает об этом своевременную информацию и не может оперативно устранить возникающие проблемы.

Международная организация GS1 разработала и внедрила по всему миру глобальную систему штрихового кодирования потребительских упаковок товаров посредством линейных кодов (GTIN), связанных смысловым образом с их производителями (GLN). Каждый производитель, ставший участником системы GS1, может самостоятельно зарегистрировать в ней свой товар и получить для его упаковки уникальный графический код и его ключ, который можно ввести вручную, если ключ не считывается сканером при передаче товара от одного владельца к другому. Федеральный закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 предписывает (ст. 46, п. 12) наносить на вторичную (потребительскую) упаковку лекарственного препарата штриховой код. Производители наносят на него GTIN. Однако в сфере медицинских продуктов существует понятие посериального учета, которое ограничивает применение вышеописанной глобальной системы учета. Под одним штрих-кодом GTIN, нанесенным на потребительскую упаковку лекарственного препарата, может в разное

время поставляться множество серий с разными сроками годности, которые должны учитываться при их реализации. Поэтому уникальный идентификатор медицинского продукта должен содержать не только штрих-код упаковки, но ее серию и срок годности. По этой причине в российских аптеках эти штрих коды, как правило, почти не применяются [6].

Прослеживаемость, потребность контроля и отслеживания всех медицинских товаров имеет приоритетное значение для всех участников цепи поставок. Для этого реализуется множество проектов, возглавляемых не только регулирующими органами, но и производителями, и медицинскими учреждениями. В зарубежных странах с 2010 г. действует система контроля и отслеживания фармацевтической продукции, называемая «ITS», созданная Министерством здравоохранения Турции, позволяющая контролировать движение всех фармацевтических товаров в стране. Товары маркируются символикой GS1 DataMatrix, содержащей такую информацию, как глобальный номер предмета торговли (GTIN), серийный номер, номер партии и срок годности. Возможность отследить каждую единицу лекарства обеспечивается сбором информации о каждой упаковке на каждом участке цепи поставок фармацевтической продукции. Затем информация о потоке товаров отправляется и хранится в центральной базе данных министерства, позволяющей отслеживать каждый отдельно взятый товар по цепи поставок [2].

Для прослеживания лекарственных средств может использоваться маркировка упаковки с занесением данных в информационную систему. В качестве маркировки может быть использован штрих-код или RFID метка.

Штрих-код представляет собой последовательность черных и белых линий либо других геометрических фигур. Штрих-коды подразделяются на линейные и двумерные, и служат для кодирования информации. Для считывания штрих-кода обычно используются стационарные и портативные лазерные сканеры, позволяющие считывать штрих-код на различных расстояниях. Имеющиеся в России наработки в области использования штрих-кодирующих систем относятся преимущественно к области управления торговлей, где соответствующие технологии развиваются давно и уже получили законченную форму в виде типовых решений.

Технологии RFID (Radio Frequency Identification) — бесконтактная идентификация объектов с использова-

нием радиоволн. Системы RFID состоят из трех основных компонентов: транспондера (метка, чип или тег), считывателя (сканер, ридер) и информационной системы обработки данных. RFID-метка прикрепляется к объекту, который необходимо идентифицировать. В данной метке хранятся идентификационные данные об объекте, к которому она прикрепляется. Когда такой отмеченный объект подносится к соответствующему считывающему устройству — ридеру RFID, метка передает эти данные в ридер. Затем ридер считывает данные и может ретранслировать их прикладной программе, через подходящие для этого каналы связи, например, сетевое соединение. После этого данная программа может использовать данные для идентификации объекта, поднесенного к ридеру. Таким образом, можно быстро получать идентификационный номер товара или индивидуальные данные пользователя [5]. Технология радиочастотной идентификации использует энергию электромагнитного поля для чтения и записи информации на небольшое устройство — RFID метку. Информация на ней может перезаписываться и дополняться. Схема работы RFID-технологии представлена на рисунке 1.

По функциональности RFID-метки, как метод сбора информации, очень близки к штрих-кодам, наиболее широко применяемым сегодня для маркировки товаров. В то же время и сама технология штрих-кодов продолжает развиваться. Новые разработки (например, двумерный штрих-код Data Matrix) решают ряд проблем, ранее решавшихся лишь применением RFID. Технологии могут дополнять друг друга. Компоненты с неизменными потребительскими свойствами могут маркироваться постоянной маркировкой на основе оптических технологий распознавания, несущей информацию об их дате выпуска и потребительских свойствах, а на RFID-метку можно записать информацию, подверженную изменению, такую, как данные о конкретном получателе заказа на возвращаемой многоразовой упаковке [4].

RFID-система может использоваться для контроля фармацевтической продукции: поступление на склад, размещение, хранение, поиск и перемещение, оформление заказов, усовершенствования обработки информации за счет исключения ручного ввода и связанных с этим ошибок, быстрого и точного проведения инвентаризации, составления и ведения учета и отчетов о лекарственных средствах.



Рис. 1. Схема работы RFID системы



Рис. 2. Структура штрих-кода для идентификации образцов ЛС

Для прослеживания образцов в ФГБУ «НЦЭСМП» используется штрих-код формата CODE-128 Type, также предусмотрено нанесение значения штрих-кода на RFID метку для автоматизированного бесконтактного считывания и обработки образцов в лабораториях. Выбор данного формата штрих-кода был обусловлен широким спектром доступного оборудования для считывания и печати штрих-кодов на маркировочных этикетках, легкостью считывания на криволинейных поверхностях (в отличие от других компактных двумерных и трехмерных штрих-кодов, применяемых в фармации, наносимых непосредственно краской на упаковку, в том числе на ампулы при производстве ЛС), возможностью кодировать широкий набор символов, и, при этом, относительной компактностью, при сравнении с другими штрих-кодами (PharmaCode, Code-39, EAN-13).

Использование широкого набора символов необходимо для кодирования идентификатора дела, типа промаркированного материала (образец лекарственного препарата или фармацевтической субстанции, вещество сравнения, хроматографическая колонка и др.), признака лаборатории, для которой предназначен образец, включения привязки к «родительскому» образцу в случае, если происходило разделение образца. Идентификационная структура штрих-кода представлена на рисунке 2. Таким образом, каждой единице (упаковке) принятого на экспертизу качества образца ЛС присваивается генерируемый встроенным в информационную систему (ИС) приложением уникальный штрих-код, этот код сохраняется в базе данных с одновременным распечатыванием его на этикетке, прикрепляется на упаковку с образцом ЛС и на другие представленные материалы (колонки, стандартные образцы, и т.п.) [1].

Для работы с микрообъектами предполагается внешняя упаковка, представленная полиэтиленовыми прозрачными пакетами с застежкой и маркировочной пломбой. Разработанная технология маркировки позволяет решать важнейшую задачу идентификации материальных объектов, в том числе и ампул, что существенно повышает общую скорость, эффективность работы с ИС сотрудников ФГБУ «НЦЭСМП», а также исключает возникновение ошибок при работе с образцами, по-

скольку штрихкодирование выполняет функцию быстрого и надёжного средства, обеспечивающего идентификацию образцов.

Для эффективности, компетентности и производительности работы, связанной с прослеживанием ЛС, используются информационные системы, в частности, в лабораториях применяется лабораторная информационная система (англ. Laboratory information management systems). Лабораторная информационная система (ЛИС) представляет собой комплекс программного обеспечения и аппаратных средств, созданный специально для лабораторий и обеспечивающий сбор, обработку и накопление информации, автоматизацию технологических процессов, а также процессов управления и коммуникации. Использование ЛИС позволяет обеспечить уникальную идентификацию каждого образца согласно требованиям ГОСТ Р ИСО/МЭК 17025-2000, что исключает путаницу в образцах или в протоколах исследований. Маркировка одинаковым штрих-кодом или иной меткой образца и направления на исследование исключает возможность ошибки при ручной маркировке сотрудником лаборатории. Сканирование маркировки специальными считывателями в ЛИС и в анализаторах исключает возможность ошибки прочтения кода образца. Система считывания дает возможность автоматически вносить в информационную систему данные об образцах исключая вероятность ошибки оператора.

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России внедрена ЛИС на базе программного обеспечения STARLIMS v.10. Внедрение ЛИС в опытную эксплуатацию на базе отдельных лабораторий Испытательного центра ФГБУ НЦЭСМП позволяет оценить изменение качества работы лабораторного подразделения при переходе с «бумажного» документооборота на ИСУ, что необходимо для принятия решения о целесообразности внедрения данной системы на все подразделения Испытательного центра ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России [3].

Эффективное внедрение системы прослеживания образцов лекарственных средств позволит осуществлять непрерывный мониторинг за движением лекарственных средств, а использование маркировки позволит сделать каждую единицу лекарственной продукции уникальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сбоев ГА, Рычихина ЕМ, Дигтяр АВ, Кошечкин КА. О разработке комплексной экспертной информационной системы испытательных центров. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012; (3): 35–9.
2. GS1 Healthcare Newsletter. In: GS1-Healthcare. 2013; (28) Available from: http://gs1ru.org/files/4365/GS1HealthcareNewsletter28_ru.pdf (дата обращения 18.05.2015).
3. Меркулов ВА, Сакаева ИВ, Кошечкин КА, Сбоев ГА. Опыт создания системы управления качеством в лабораториях на примере практики внедрения Лабораторной информационной системы. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2012; (4):14–8.
4. Ideas international 2/2007 pp.12-13. ISSN 1619-5043 Publisher: Siemens AG.
5. Ключин АЮ, Эссах Яо Окай Д. Применение информационных технологий (RFID-системы) для выявления фальсифицированных лекарств в фармацевтической промышленности Республики Гана. Интернет-журнал «НАУКОВЕДЕНИЕ» 2014; (2).
6. Вышковский ГЛ. Принципы построения, структура и основные функциональные модули системы управления рациональным распределением медицинских продуктов,купаемых на бюджетные средства, на всех этапах их жизненного цикла. Международная конференция: Модернизация информационных процессов в здравоохранении, 2014.

ОБ АВТОРАХ:

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

Котилов Владимир Николаевич. Аналитик отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.

Петросянц Вячеслав Андреевич. Аналитик отдела системного анализа и сопровождения информационных систем.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Котилов Владимир Николаевич; Kotikov@expmed.ru

Статья поступила 31.07.2015 г.

REFERENCES

1. Sboev GA, Richikhina EM, Digtyar AV, Koshechkin KA. Establishing a comprehensive expert information system of testing centres. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2012; (3): 35-39 (in Russian).
2. GS1 Healthcare Newsletter. In: GS1-Healthcare. 2013; (28). Available from: http://gs1ru.org/files/4365/GS1HealthcareNewsletter28_ru.pdf (cited 2015 May 18).
3. Merkulov VA, Sakaeva IV, Koshechkin KA, Sboev GA. The experience in establishing Quality Management System in laboratories as exemplified by introducing Laboratory Information System Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2012; (4):14–18 (in Russian).
4. Ideas international 2/2007 pp.12-13. ISSN 1619-5043 Publisher: Siemens AG.
5. Klyushin AYU, Essach Yao Okai D. Application of information technology (RFID-systems) to identify counterfeit drugs in the pharmaceutical industry of the Republic of Ghana. Online J Naukovedenie 2014; (2) Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-informatsionnyh-tehnologiy-rfid-sistemy-dlya-vyyavleniya-falsifitsirovannyh-lekarstv-v-farmatsevticheskoy> (cited 2015 May 18) (in Russian).
6. Vyshkovskiy GL. Principles of design, structure and main function modules control the rational distribution of medical products purchased in the budget at all stages of their life cycle. In: The modernization of information processes in health care: Intern. Conf. Moscow, 2014 (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.

Kotikov VN. Analyst Department of system analysis and information systems support.

Petrosyants VA. Analyst Department of system analysis and information systems support.

Принята к печати 17.08.2015 г.

Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности

В.В. Смирнов^{1,2}, Р.Х. Абдрашитов², Е.А. Егоренков²,
Г.Н. Гильдеева², Г.В. Раменская², Р.А. Пермяков³

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

²Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, 117418, Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Научный центр биомедицинских технологий»

Резюме: В статье приведена актуальная информация об особенностях функционирования изофермента цитохрома P450 CYP2D6. Метаболизм 20–25% лекарственных препаратов происходит под действием изофермента CYP2D6. Определение его активности позволяет скорректировать фармакотерапию с увеличением эффективности и безопасности препарата или комбинации препаратов. Методы генотипирования и фенотипирования изоферментов цитохрома P450 позволяют индивидуально для пациента подбирать дозировку, режим дозирования. В статье описаны генетические особенности, которые оказывают воздействие на изофермент CYP2D6. Полиморфизм изофермента CYP2D6 оказывает существенное влияние на метаболизм и фармакокинетику лекарственного препарата, что может привести к побочным эффектам или снижению фармакологического действия препарата. Рассмотрены случаи изменения клинического ответа на прием β -блокаторов (метопролол), антидепрессантов (венфлаксин) и опиоидов (кодеин). Данные изменения происходили при наличии определенных аллелей CYP2D6, которые ускоряют или замедляют метаболизм. Также представлена информация о межлекарственном взаимодействии, при которых происходит ингибирование изофермента цитохрома P450 CYP2D6. Для определения потенциальной активности изофермента CYP2D6 используются методы генотипирования. На основании полученных результатов, проводится корректировка дозы. Текущий статус изофермента определяется методами фенотипирования. Определение соотношения субстрата и его метаболита методом высокоэффективной жидкостной хроматографии позволяют произвести оценку активности изофермента. Эндogenous субстратом для определения активности изофермента CYP2D6 является пинолин, метаболитом которого является 6-гидроксид-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболин.

Ключевые слова: рациональная фармакотерапия; генотипирование; фенотипирование CYP2D6; ВЭЖХ; полиморфизм.

Библиографическое описание: Смирнов ВВ, Абдрашитов РХ, Егоренков ЕА, Гильдеева ГН, Раменская ГВ, Пермяков РА. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 32–35.

INFLUENCE OF CYP2D6 ON DRUG METABOLISM AND METHODS FOR DETERMINING ITS ACTIVITY

V.V. Smirnov^{1,2}, R.H. Abdrashitov², E.A. Egorenkov²,
G.N. Gildeeva², G.V. Ramenskaya², R.A. Permyakov³

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 117418, Moscow, Russia

³Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Biomedical Technologies»
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 105064, Moscow, Russia

Abstract: The article presents relevant information on the features of cytochrome P450 isoenzyme CYP2D6 functioning. 20–25% of drugs are metabolized by the action of CYP2D6. Determination of its activity allows for adjusting pharmacotherapy to increase the efficacy and safety of a drug or a combination of drugs. Cytochrome P450 isoenzymes genotyping and phenotyping methods allow for choosing the dosage and dosing regimen for patients on an individual basis. This article describes the genetic characteristics affecting CYP2D6. CYP2D6 polymorphism has a significant impact on pharmacokinetics and metabolism of a drug. This may lead to side effects, or decrease the pharmacological action of the drug. The article covers the cases of change in clinical response to receiving β -blockers (metoprolol), antidepressants (venlafaxine) and opioids (codeine). These changes occurred in the presence of certain CYP2D6 alleles which speed up or slow down the metabolism. It also provides information on drug-drug interactions involving inhibition of cytochrome P450 isoenzyme CYP2D6. Genotyping methods are used to determine the potential activity of CYP2D6. Dose adjustment is carried out basing on the results obtained. The current isoenzyme status is defined by phenotyping methods. CYP2D6 activity can be evaluated by determining the ratio of the substrate and its metabolite using HPLC. Pinoline, which is metabolized to 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline, is the endogenous substrate for estimating the activity of CYP2D6.

Key words: rational pharmacotherapy; genotyping; phenotyping; CYP2D6; HPLC; polymorphism.

Bibliographic description: Smirnov VV, Abdrashitov RH, Egorenkov EA, Gildeeva GN, Ramenskaya GV, Permyakov RA. Influence of CYP2d6 on drug metabolism and methods for determining its activity. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 32–35.

В настоящее время одним из перспективных направлений является персонализированная медицина. На основании гено- и фенотипических особенностей конкретного пациента, ему индивидуально подбирается лекарственный препарат (ЛП) или комбинация препаратов, а также дозировки, наиболее подходящие по эффективности, переносимости, и безопасности воздействия на организм.

Важным является определение отклонений в метаболизме ЛП у пациентов, поскольку именно при изменении метаболизма нарушается фармакокинетика ЛП, что приводит к таким последствиям, как снижение эффективности и безопасности. Известно, что ферменты печени играют ключевую роль в биотрансформации различных ксенобиотиков, поступающих в организм. В частности, основной системой ферментов печени является суперсемейство ферментов цитохрома P450. Следовательно, важной задачей для рациональной фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких препаратов, является определение активности изоферментов цитохрома P450.

Цитохром P450 состоит из группы изоферментов, которые участвуют в биотрансформации широкого диапазона структурно разнообразных химических веществ, как экзогенного, так и эндогенного происхождения [1]. Среди изоферментов цитохрома P450, которые участвуют в биотрансформации ксенобиотиков, большое внимание уделяется изоферменту CYP2D6 [2]. Его субстратами являются ЛП, обладающие выраженным фармакологическим действием, зачастую небольшим терапевтическим окном и вызывающие серьезные нежелательные реакции (НР). Сюда входят следующие группы ЛП: антиаритмические средства (амиодарон, пропафенон), опиоидные анальгетики (кодеин, трамадол), антигипертензивные средства (метопролол, пропранолол), антидепрессанты (амитриптилин, флуоксетин), антипсихотические средства (хлорпромазин, клозапин) [2]. Изофермент CYP2D6 принимает участие в метаболизме около 20–25% ЛП [1].

CYP2D6 в основном экспрессируется в печени, но также он находится и в тканях головного мозга, легких и сердца. Важной отличительной особенностью изофермента CYP2D6 является его высокая межиндивидуальная вариабельность, главным образом обусловленная генетическим полиморфизмом. На сегодняшний день описано более 100 аллелей, которые оказывают различное влияние на активность изофермента CYP2D6 [1]. В зависимости от проявления фенотипа, генотип можно разделить на 4 группы: медленные, средние, распространенные (активные) и сверхбыстрые метаболизаторы [2]. Получается, что у медленных метаболизаторов биотрансформация ЛП будет проходить дольше, доза активного вещества в организме будет выше и фармакологическое действие будет сильнее, а частота НР может увеличиться. У сверхбыстрых метаболизаторов будет наблюдаться обратная ситуация – быстрая биотрансформация, меньшее содержание в организме, слабое фармакологическое действие либо его отсутствие. Такая межиндивидуальная вариабельность может приводить к 30–40-кратной разнице в клиренсе у пациентов с разным генотипом.

Помимо генетических факторов, которые могут повлиять на активность изофермента CYP2D6, существуют внешние факторы, такие как индукция и ингибирование [1].

Под индукцией фермента метаболизма понимают абсолютное увеличение его количества и активности вследствие воздействия определенного химического агента, и, в частности, других ЛП. Индукция ведет к ускорению метаболизма и, как правило, к снижению фармакологической активности, и, следовательно, эффективности совместно применяемых с индуктором ЛП. Известно, что CYP2D6 индуцируется кодеином и рифампицином [3].

Некоторые соединения могут ингибировать активность ферментов метаболизма ЛП. Причем при снижении активности ферментов, метаболизирующих ЛП, возможно развитие НР, связанных с длительной циркуляцией этих соединений в организме. К ингибиторам CYP2D6 относят: пароксетин, дифенгидрамин, гидроксихлорохин [3]. Сила ингибирования зависит от дозы ингибитора. Например, сертралин – умеренный ингибитор CYP2D6 при дозе 50 мг, но если увеличить дозу до 200 мг, то он становится сильным ингибитором. Обычно ингибирование происходит немедленно.

Таким образом, что пациент с генотипом распространенного метаболизатора под действием внешних факторов может вести себя как медленный или как сверхбыстрый метаболизатор.

Клинические проявления полиморфизма CYP2D6 при назначении ЛП разных групп. Большинство ЛП, относящихся к β -блокаторам, метаболизируется главным образом при помощи изофермента CYP2D6. В исследованиях было подтверждено, что полиморфизм изофермента CYP2D6 приводит к изменению фармакокинетики β -блокаторов у различных групп пациентов [4, 5]. У пациентов с фенотипом медленных метаболизаторов, которые принимали метопролол, был выше риск развития брадикардии, наблюдалось низкое артериальное давление, а также чаще отмечались НЛР. В группе сверхбыстрых метаболизаторов при назначении стандартной дозы метопролола терапевтического эффекта не наблюдалось [4].

При исследовании ЛП венфлаксона на 100 пациентах был проведен тест по определению генотипа. У испытуемой группы с генотипом медленных метаболизаторов чаще отмечали такие НЛР, как тошнота, рвота, диарея, но в сравнении с группами распространенных и сверхбыстрых метаболизаторов изменения терапевтического эффекта замечено не было [6].

Если ЛП приобретает активность после метаболизма, то НЛР будут наблюдаться у пациентов с быстрым метаболизмом. Кодеин метаболизируется в активную форму (морфин) путем О-деметилирования, которое катализируется изоферментом CYP2D6. У сверхбыстрых метаболизаторов происходит интоксикация морфином, которая может привести к серьезным нарушениям в работе ЦНС [7].

Межлекарственные взаимодействия. Сегодня часто встречается такое явление, как назначение большого количества ЛП (полипрагмазия) пациенту при лечении одного или нескольких заболеваний. В таком случае возникают межлекарственные взаимодействия, которые происходят из-за изменения фармакокинетики или фармакодинамики одного или нескольких ЛП.

Факторы, по причине которых возникают межлекарственные взаимодействия, можно разделить на зависящие от пациента и терапии. К факторам, зависящим от пациента, относятся: возраст, пол, стадия заболева-

ния, диета, генетика и окружающая среда [8]. Факторы, относящиеся к терапии, включают: дозу, частоту приема ЛП, фармакокинетические характеристики ЛП, путь введения и выведения.

В большинстве случаев межлекарственные взаимодействия происходят именно вследствие изменения метаболизма. При этом изменению подвергаются изоферменты цитохрома P450 первой фазы метаболизма. ЛП может быть метаболизирован как при участии одного изофермента (например, метопролол — CYP2D6), так и при участии нескольких (например, варфарин — CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) [1].

По причине межлекарственных взаимодействий стандартные дозы ЛП могут вызывать НЛР. Представим, что пациенту с паническим расстройством назначили пароксетин, также у него повышенное давление, и он принимает метопролол. Через несколько дней у пациента будет наблюдаться выраженное снижение артериального давления, поскольку содержание метопролола в крови будет выше верхней границы терапевтического окна [9]. Также в качестве примера можно привести взаимодействие флуоксетина с рисперидоном, при котором повышается риск возникновения экстрапиримидных побочных эффектов. При приеме тербинафина с амитриптилином увеличивается концентрация в крови последнего и возникает сухость во рту, головокружение, повышается кардиотоксичность [9].

Методы определения генотипа. Генотипирование — «косвенный» метод определения активности того или иного фермента метаболизма ЛП на основании изучения его гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Также активно производится разработка и внедрение генетических микрочипов, способных выявлять одновременно несколько аллелей [1].

Методы генотипирования позволяют определить аллели изофермента CYP2D6 и предсказать его дальнейшую активность. Практическое применение определения генотипа изофермента CYP2D6 находит в терапии антидепрессантами и антипсихотиками [10]. Опираясь на данные генетического теста врач может корректировать дозу ЛП, тем самым повышая эффективность и безопасность терапии [11]. Однако методы генотипирования не показывают текущую активность изофермента, т.е. его фенотип.

Методы определения фенотипа. «Прямой» методом определения активности того или иного фермента метаболизма ЛП по фармакокинетике его специфического субстрата («маркерного» субстрата) и его метаболита является фенотипирование [1]. Субстратная специфичность определенных изоферментов цитохрома P450 позволяет разрабатывать методы фенотипирования.

На основе фенотипирования возможно оптимизировать и индивидуализировать режим назначения лекарственных средств для достижения их максимального терапевтического эффекта при наибольшей безопасности [9].

Определение активности изоферментов цитохрома P450 осуществляется с помощью жидко-жидкостной экстракции и жидкостной хроматографии. Принцип установления активности в организме человека заключается в определении концентрации в крови или других биологических жидкостях метаболита, который образуется из какого-либо вещества исключительно под действием определенного изофермента [1]. Такие вещества называют маркерными субстратами. В зависимости от субстрата методы определения активности изоферментов можно разделить на две группы: инвазивные и неинвазивные.

Инвазивные методы определения активности изофермента имеют ряд неизбежных недостатков: необходимость внутривенного введения препаратов, применение которых сопряжено с риском развития НР, прежде всего — аллергических реакций и аритмогенных эффектов; необходимость как минимум двукратного забора крови из вены; тестирование может проводиться только в условиях лечебно-профилактического учреждения [1]. В связи с этим более перспективны неинвазивные методы оценки активности. В таких случаях активность определяют по концентрации в биологических жидкостях эндогенных метаболитов, что исключает необходимость введения какого-либо другого вещества, а значит делает метод максимально безопасным для пациента.

Для фенотипирования изофермента CYP2D6 предлагаются различные методики, но наиболее перспективными считаются методики с применением эндогенных веществ. Эндогенный пинолин подвергается О-деметилированию с образованием метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина. В настоящее время методика определения активности изофермента CYP2D6 по соотношению пинолина к его метаболиту 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболину опробована на мышах [12]. По итогам исследования был сделан вывод, что О-деметилирование пинолина проходит в основном под действием изофермента CYP2D6 и методика может использоваться в доклинических исследованиях ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появляется все больше достоверных доказательств того, что изменение активности изофермента CYP2D6 может приводить к появлению НР и снижению эффективности лекарственной терапии. В исследованиях рассматривается влияние на активность ЛП как генетических, так и негенетических факторов. В настоящее время активно развиваются и внедряются методы генотипирования, но для определения активности цитохрома нужно также определять текущий статус метаболизма. В отличие от генотипирования методы фенотипирования позволяют оценить функциональные возможности в любой момент времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес ВГ. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004.
2. Caldwell J. Drug metabolism and pharmacogenetics: the British contribution to fields of international significance. Br J Pharmacol. 2006; 147: 89–99.
3. Verschuren JJ, Trompet S, Wessels JA, Guchelaar HJ, de Maat MP, Simoons ML, Jukema JW. A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: is it ready for clinical application? Eur Heart J. 2012; 33(2): 165–75.

REFERENCES

1. Kukes VG. Metabolism of drugs: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reafarm; 2004 (in Russian).
2. Caldwell J. Drug metabolism and pharmacogenetics: the British contribution to fields of international significance. Br J Pharmacol. 2006; 147: 89–99.
3. Verschuren JJ, Trompet S, Wessels JA, Guchelaar HJ, de Maat MP, Simoons ML, Jukema JW. A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: is it ready for clinical application? Eur Heart J. 2012; 33(2): 165–75.

4. Fux R, Morike K, Prohmer AM, Delabar U, Schwab M, Schaeffeler E, et al. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 378–87.
5. Nagele P, Liggett SB. Genetic variation, β -blockers, and perioperativemyocardial infarction. *Anesthesiology* 2011; 115: 1316–27.
6. Shams ME, Arneth B, Hiemke C. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31: 493–502.
7. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2827–31.
8. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82: 87–96.
9. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P 450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 391–6.
10. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47: 75–85.
11. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 119–37.
12. Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37(3): 443–6.
4. Fux R, Morike K, Prohmer AM, Delabar U, Schwab M, Schaeffeler E, et al. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 378–87.
5. Nagele P, Liggett SB. Genetic variation, β -blockers, and perioperativemyocardial infarction. *Anesthesiology* 2011; 115: 1316–27.
6. Shams ME, Arneth B, Hiemke C. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31: 493–502.
7. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2827–31.
8. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82: 87–96.
9. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P 450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 391–6.
10. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47: 75–85.
11. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 119–37.
12. Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37(3): 443–6.

ОБ АВТОРАХ:

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

Смирнов Валерий Валерьевич. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2. Абдрашитов Рустем Хамзиевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Гильдеева Гэлия Нязифовна. Доцент, канд. фарм. наук.

Раменская Галина Владиславовна. Заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, д-р фарм. наук.

Егоренков Евгений Андреевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России. Российская Федерация, 105064, Москва, Казенный пер., 5, стр. 1.

Пермяков Роман Александрович. Врач.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

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.

Smirnov VV. Leading researcher of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

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

Abdrashitov RH. Graduate student of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry.

Gildeeva GN. Docent. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Ramenskaya GV. Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Egorenkov EA. Graduate student of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Biomedical Technologies» of Federal Medical and Biological Agency of Russia, 5/1 Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russian Federation.

Permyakov RA. Doctor.

Статья поступила 29.06.2015 г.

Принята к печати 17.08.2015 г.

Этические аспекты доклинических исследований

И.Н. Тюреньков, Е.М. Ломкина, Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.В. Волотова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Волгоград, Россия

Резюме: Эксперименты на животных фундаментальны для биомедицинских наук, поэтому разработка новых лекарственных препаратов всегда связана с проведением достаточно большого объема доклинических исследований на животных. Полученные данные позволяют прогнозировать эффективность и безопасность лекарственных средств для человека. Однако, в мире ежегодно в исследовательских, образовательных и производственных целях используется более 100 миллионов подопытных животных. Данный факт представляет широкий интерес с точки зрения правомерности и этичности использования такого большого количества животных объектов. В данной статье рассматривается актуальность проблемы необоснованно завышенного количества экспериментальных животных при проведении доклинических исследований лекарственных препаратов, а также возможные методы модернизации имеющихся методик определения острой и подострой токсичности лекарственных веществ с целью минимизации времени исследования, а также количества задействованных в нем живых особей. Также рассматривается проблема систематизации полученных экспериментальных данных и возможные пути ее стандартизации в соответствии с европейскими законодательными актами, регулирующими этически оправданное использование животных в эксперименте.

Ключевые слова: доклинические испытания; разработка и поиск новых лекарственных средств; острая токсичность; эксперименты на животных; этическое регулирование.

Библиографическое описание: Тюреньков И.Н., Ломкина Е.М., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В. Этические аспекты доклинических исследований. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 36–41.

ETHICAL IMPLICATIONS OF PRECLINICAL STUDIES

I.N. Tyurenkov, E.M. Lomkina, D.V. Kurkin, D.A. Bakulin, E.V. Volotova

State Educational Institution of Higher Vocational Training Volgograd Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation
400131, Russia, Volgograd, Pavshyh Boytsov square, 1

Abstract: Animal experiments are fundamental for the biomedical science. The development of new drugs is always associated with a large number of preclinical experiments in animals. Experimental data make it possible to predict the drug efficacy and safety in humans. There are more than 100 million laboratory animals that are used by researchers every year worldwide. This fact raises a number of concerns regarding the legality and ethical appropriateness of using such a large number of animals. This article discusses the problem of using an unreasonably large number of experimental animals during preclinical drug studies, as well as potential ways of streamlining existing methods used for determining the acute and subacute toxicity of drugs in order to minimize the time of the study and the number of animals used. In addition, we review the problem of systematizing experimental data and potential ways of their standardization in line with the European legislation regulating ethically approved use of animals in experiments.

Key words: preclinical trials; development of new medicines; acute toxicity; experiments on animals; ethical regulation

Bibliographic description: Tyurenkov I.N., Lomkina E.M., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova E.V. Ethical implications of preclinical studies. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 36–41.

Эксперименты на животных фундаментальны для биомедицинских наук и часто имеют решающее значение для понимания жизненных явлений. Они по сути представляют специфическую форму человеческого бытия, состоящую в использовании животных для собственного самосохранения и благополучия. Вопросы этики эксперимента с использованием животных иначе называются деонтологией эксперимента. Проведение экспериментов на животных позволило существенно углубить и расширить биологическое знание и во многом обеспечило развитие медицины. Полученное знание служит человеку для борьбы с болезнями, защиты жизни, поиска и разработки новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для облегчения страданий и продления жизни [1].

Разработка новых лекарственных препаратов всегда связана с проведением экспериментов на животных. По подсчетам биологов, к настоящему времени описано более 1200000 видов животных. Однако 97% всех животных, используемых для целей медико-биологических

исследований, относятся лишь к 9 видам. В порядке убывания частоты применения они классифицируются следующим образом: мыши, крысы, хомяки, морские свинки, кролики, кошки, собаки, обезьяны, куры.

Ежегодно в мире в исследовательских, образовательных и производственных целях используется более 100 миллионов подопытных животных; 65% из них используется фармакологами при создании лекарственных средств [2]. Главное этическое требование испытаний лекарственных препаратов на человеке — то, что новые вещества не должны использоваться впервые на людях, если предыдущие тестирования на животных не дали оснований для предположения об их безвредности. Вытекающие из этого этические проблемы экспериментирования на животных являются результатом конфликта между стремлением понять вышеупомянутые человеческие ценности, с одной стороны, и этическими принципами уважения жизни и воздержания от действий, причиняющих боль, страдания, с другой стороны [1].

В наши дни актуально как никогда противостояние между теми, кто отстаивает разумное и обоснованное сокращение, усовершенствование и замену экспериментов на животных, и теми, кто категорически считает, что подобные эксперименты не могут быть оправданы никакими соображениями, если принять во внимание вероятные страдания животных. В этой ситуации твердую, взвешенную позицию занимает «Фонд по замене животных в медицинских экспериментах» (FRAME). Эта международная организация последовательно выступает как против действий экстремистских групп, стремящихся возбудить общественное мнение требованиями запрета альтернативных методов исследований, так и против предоставления безграничной свободы ученым, которые проводят биомедицинские исследования на лабораторных животных [3].

Казалось бы, данным конфликтом интересов можно было бы пренебречь, однако наука нуждается в общественном согласии, а это как раз и предполагает соблюдение принципов сокращения, усовершенствования и замены экспериментирования на животных насколько это возможно и обеспечить гуманное отношение к животным, сохранить главное — проведение исследований только в интересах жизни и здоровья людей.

Одной из вытекающих проблем данного разногласия сторон является нежелание компромисса и неосведомленность населения. В сознании людей до сих пор живы образы, когда студенты медицинских школ отлавливали животных с улиц, приносили брошенных питомцев и использовали их ради получения практических знаний, умений и навыков. С расцветом этического регулирования этой стороны практической медицины можно смело заявить, что подобное пресекается локальными этическими комитетами. Возможно, популяризация науки и просвещение общества, не входящего в данный социальный круг, позволило бы, как минимум, сократить количество экстремистских нападений на лаборатории. Ведь современные требования к получаемым в ходе эксперимента данным требуют использования строго отобранных животных. Разведение и содержание лабораторных животных стало отдельной областью биомедицинской науки и отдельной отраслью хозяйственной деятельности. Тем самым, обеспечение потребности в животных для экспериментов строго регулируются руководителями научных институтов и комитетами по этике.

С другой стороны, благополучие лабораторных животных может подвергнуться опасности в результате, как условий жизни, так и процедур, которые могут вызывать слабые, умеренные или сильные страдания [4]. Сторонники исследований на животных утверждают, что жизнь в лаборатории не столь уж плоха, поскольку физическая среда регулируется должным образом: температура, влажность, освещение, пища, вода, отсутствие хищников и болезней [5]. Однако невозможно обеспечить лабораторные условия, стимулирующие выполнение животными всего их поведенческого репертуара.

Многие процедуры в той или иной степени инвазивны, т.е. вызывают физическое повреждение и страдание у животного, что сопровождается развитием страха или стресса, а также негативных физиологических и биохимических показателей и реакций. По форме инвазивные воздействия подразделяются на контактные, дистантные, психические; по продолжитель-

ности — кратковременные, долговременные, однократные и многократные; по силе воздействия на слабые, умеренные, сильные. Как правило, животным, используемым в болезненных процедурах, необходимо назначать анестезию и аналгезию, однако это не всегда делается, поскольку либо считается необязательным, либо, по мнению исследователей, может привести к неверным результатам. Даже обычные лабораторные процедуры, такие как взятие крови и кормление с помощью зонда вызывают у животных стресс [4]. Более того, у животных в состоянии стресса проявляются ненормальные физиологические показатели и могут возникнуть изменения в поведении, влияющие на научные результаты, чаще отрицательно.

Как правило, национальные и международные акты запрещают или строго ограничивают применение болевых воздействий на неанестезированных животных, делая исключения только для исследований, направленных на изучение механизмов боли и испытания новых анальгетических препаратов [6]. Основой этической регуляции таких исследований в европейских странах является то, что многие зарубежные фонды не субсидируют исследования, выполненные с применением болевых воздействий на не наркотизированных животных, а издательства не принимают такие результаты к научным публикациям. Камнем преткновения в вопросе данной группы исследований является то, что животные не могут дать ответ о силе болевых воздействий, а также, по проведенным недавно исследованиям [6] восприимчивость животных к болевым воздействиям индивидуальна и различается в зависимости от типа и выраженности реагирования нервной системы, прошлого опыта, перенесенных хирургических манипуляций, функционального и эмоционального состояния животного, применяемых препаратов, условий содержания и социальных взаимодействий подопытного животного. Т.е. вопрос о рандомизации животных и их количестве в группе представляется неразрешимым на фоне данного количества воздействующих факторов, иначе получается, что данные на выходе такой экспериментальной серии смогут дать только заключение об индивидуальном воздействии препарата на каждое отдельное животное.

Несмотря на попытки исследователей в нашей стране и за рубежом оправдать причинение болевых ощущений в хроническом эксперименте, как невозможность иными способами получить требуемые научные данные, это часто рассматривается как недобросовестное и небрежное отношение к этике проводимых исследований. В соответствии с принятыми Международными правилами такие исследовательские группы просто не могут получить и даже претендовать на финансирование от крупных международных организаций, что явно подчеркивает необходимость пересмотра устаревших методик [7] и поиска новых информативных методов исследования, минимизирующих использование экспериментальных животных.

Еще одной важной проблемой, связанной с содержанием экспериментальных животных, является выведение их из эксперимента. К умерщвлению лабораторных животных относится и уничтожение выращенных, но не использованных животных. Их число может достигать до 50% от всех животных, сообщаемых в официальной статистике.

Также за защиту прав животных выступают государственные власти, посредством создания и внесения изменений в законопроекты и подзаконные акты. Однако, и в этом вопросе, на данный момент все далеко неоднозначно. Из-за отличий в правовых системах и культурных особенностях в разных странах варьируют подходы к использованию животных в исследованиях или обучении. Законодательства многих стран предусматривают наказание за жестокое обращение с животными вообще, но немногие ставят определенные условия для их использования в научных целях.

Первоначально, идея защиты животных и природы раньше, чем в других странах, появилась в Великобритании, где в 1926 году было основано Общество по охране животных Лондонского университета (с 1938 года — Университетская федерация защиты животных, UFAW). Эта организация играет важнейшую роль в развитии этических концепций экспериментирования на животных и в становлении практических направлений, улучшающих эксперименты на животных.

Наиболее совершенный контроль за экспериментальными исследованиями налажен в Швеции. В этой стране за последние три десятилетия существенно уменьшилось использование животных разных видов в научных исследованиях: собак — в 6,5 раза, кошек — в 30 раз, кроликов — в 4,8 раза, морских свинок — в 8 раз, крыс — в 1,2 раза, мышей — в 2,3 раза. При этом нужно иметь в виду, что число научных проектов, зарегистрированных в научном совете по медицинским исследованиям за тот же период возросло [2]. Это в большой мере объясняется повышенным вниманием к правилам биоэтики [1], их скрупулезным соблюдением, а также оптимизацией планирования экспериментальных исследований.

В нашей стране регламентация экспериментов на животных впервые была сформулирована в приказе Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». Приказ содержал требования, направленные на повышение качества работы с животными, их содержания, ухода, правила обезболивания и эвтаназии. В 1999 году Государственной Думой Российской Федерации был принят первый федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения», в статье 9 которого весьма лаконично определены основные этические требования, регламентирующие обращение с животными при использовании их в научных экспериментах, биологическом тестировании, оценке влияния негативных факторов внешней среды на живой организм, учебном процессе, а также при разработке и получении биологически активных препаратов. Однако в России помимо недоработки законодательной базы по данному вопросу, также отсутствует система регистрации и лицензирования научных проектов, специалистов и учреждений, связанных с выполнением экспериментов на животных, а также низок уровень работы по замене лабораторных животных альтернативными методами [4].

Так же, в последние годы под эгидой Европейского Совета в Северной Италии возник Европейский Центр по утверждению (валидации) альтернативных методов (ECVAM). Центр способствует разработке альтернативных (заменяющих эксперименты на животных) методов, проверяет и утверждает адекват-

ность новых или уже имеющихся методов, проводит информационную работу, организует научные конференции и семинары [4].

Несмотря на уже более полувека существующее правило 3-х R (replacement — замена альтернативными моделями; reduction — уменьшение количества животных и refinement — усовершенствование методик), введенное в основу биоэтической практики по контролю использования лабораторных животных, предполагающее прежде всего уменьшение количества экспериментальных животных посредством замены их адекватными биологическими моделями. Поэтому конфликт враждующих сторон еще долгие годы будет актуален, поскольку частичная замена экспериментов на животных альтернативными методами далеко не всегда возможна. С целью обеспечения безопасности для человека вновь разрабатываемых лекарственных препаратов или пищевых добавок во многих странах мира имеются законы, не только защищающие животных, но и обязывающие разработчиков апробировать новые продукты на животных по системе GLP (Good Laboratory Practice). Многие научные эксперименты невозможно проводить на менее сложных системах, чем целостный организм.

Все больше и больше стран создают наблюдательные комитеты по этике (НКЭ) или ведомственные комитеты по уходу за животными и их использованию (ВКУ-ЖИ). Эти комитеты анализируют цели исследований и оценивают их в свете вклада в науку и общество и затрат на животных. Кроме того, оцениваются усилия исследователей по поиску альтернативных способов, не использующих животных или использующих меньшее количество животных и причиняющих меньше страданий животным.

В состав НКЭ входят различные специалисты: исследователи, специалисты по этике, специалисты по «альтернативным способам», консультанты по благополучию животных, специалисты по лабораторным животным и, иногда, добровольцы-непрофессионалы. Их задача состоит в объективной оценке и обсуждении заявленных исследований и выработке рекомендаций по их улучшению с целью сведения к минимуму страданий животных. У большинства комитетов нет полномочий на выдачу лицензий или предотвращение экспериментов, но во многих странах серьезно прислушиваются к их рекомендациям. Считается, что благодаря существованию НКЭ за последние десятилетия количество используемых животных уменьшилось [11].

Основной сутью концепций по замене лабораторных животных является междисциплинарный подход в поиске альтернативных объектов и методик для экспериментов. Он предусматривает финансирование и стимулирование высококачественных работ с целью разработки методов замены животных в исследованиях, обучение специалистов и распространение знаний об альтернативных подходах и методах.

Любой экспериментатор или исследовательская группа, выстраивая стратегию поиска веществ с определенным спектром фармакологической активности и решая проблему вовлеченности экспериментальных животных, вынуждены учитывать финансирование работ, техническую оснащенность лаборатории, квалификацию персонала, личные предпочтения исследователей, доступность необходимых материалов (клеточных линий, антагонистов — агонистов различных типов рецеп-

торов, белков, ферментов, ионных каналов). Поэтому цель и задачи могут быть сходными, а пути их решения существенно отличаться.

Если экстраполировать успехи этой концепции в нашей стране, то можно с уверенностью сказать, что ученые продвинулись в сторону минимизации использования животных на стадии разработки ЛС. В частности, компьютерный скрининг лекарственных веществ и математическое прогнозирование способности связываться с различными биомишенями (рецепторами, каналами, ферментами и др.) в зависимости от их структуры молекулярный докинг (жесткий, гибкий, полностью гибкий), как метод молекулярного моделирования (молекулярной стыковки) уже давно и прочно внедрен в практическую деятельность многих исследовательских лабораторий [12–16]. Им на помощь пришли клеточные биохимические технологии, которые позволяют изучить ответ на вещество в культуре клеток с предполагаемыми рецепторами-мишенями. Затем статистики, в зависимости от агонистической/антагонистической активности вещества, строят теоретические кривые доза-эффект и рассчитывают эффективные и токсические дозы. В последние годы внедрены технологии ускоренного скрининга на планшетных панелях ADME (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion), что позволяет на основе полученных данных сфокусировать внимание над улучшением проблемного свойства вещества, например, повысить растворимость в воде или липидах, устойчивость к микросомальным ферментам, стабильность субстанции и т.д. Нам представляется, что в плане уменьшения использования экспериментальных животных не в полной мере используются простейшие, улитки, птицы, а также изолированные органы и ткани от крупного рогатого скота, подлежащего забое на мясоперерабатывающих предприятиях и, наконец, некоторые ткани, полученные вследствие хирургических, акушерских вмешательств.

Однако все отмеченные методы технологии изучения биологической активности веществ не могут полностью исключить животных из стадии доклинического исследования ЛС. И объясняется это индивидуальными реакциями на вещество, связанными с уникальностью строения и функционирования различных систем живого организма. Во-первых, эффект исследуемого вещества *in vitro* может просто не проявиться в живом организме из-за особенностей его метаболизма, доступности субстрата и локализации рецепторов; также, невозможно предугадать все эффекты ЛС, поскольку даже один подтип рецепторов, расположенный в различных тканях и при его активации может дать неоднотипные эффекты. Во-вторых, пока невозможно создать компьютерную модель, учитывающую все процессы внутри клетки и организма в целом, так что полученные данные несут лишь ориентировочный характер.

Получив предварительные данные об активности вещества на основе предварительного компьютерного прогноза *in silico* с использованием программы PASS, Микрокосм или иных программ и проверки их *in vitro* необходимо выполнить исследование *in vivo*, чтобы определить дозозависимый эффект, острую и подострую токсичность и мн. др. Здесь остро обозначается проблема вовлечения экспериментальных животных, выбор вида и типа животных.

Параллельно с этим встает и проблема минимизации использования вновь синтезируемого вещества, т.к. в распоряжение фармаколога от химика синтетика поступает первоначально его ограниченное количество, чаще всего несколько десятков миллиграмм. Если первоначально определить острую токсичность LD_{50} , а затем на этой основе подбирать дозу для проверки специфической активности, то это потребует большого количества субстанции, даже при самых «экономных» методах ее определения. Можно пойти по другому пути и начать изучать определенный вид активности, отталкиваясь от молекулярной массы вещества, а после выявления активного соединения определить его класс токсичности и LD_{50} .

Если есть данные об активности по связыванию с определенными мишенями, то при EC_{50} , равной 10^{-9} – 10^{-11} , мы начинаем с дозы соответственно 1:300, 10^{-6} – 10^{-8} – 1:100; 10^{-4} – 10^{-5} – 1:30 от молекулярной массы (ММ). И далее пошагово идем от меньшей дозы к большей. При изучении многих видов активности (гипотензивной, снотворной и др.) на одном животном методом накопления дозы вводя в/в 1:300 от ММ, если через 30–40 мин нет снижения АД, нет снотворного эффекта или оно незначительно, повторно вводим вещество в дозе 1:100, затем 1:30 до получения необходимого эффекта. Если выявили определенный вид активности, то уже формируется стратегия углубленного изучения специфической активности в сравнении с эталонными препаратами обладающими аналогичным действием. При одновременном тестировании нескольких веществ, вещества вводят в равных эквимоларных дозах, что дает нам возможность более объективного сравнения их активности. А острую токсичность (LD_{50}) мы определяем тогда, когда находим химическое вещество с интересующей нас активностью.

Мы в своей работе с целью минимизации использования экспериментальных животных применяем ступенчатый подход к получению данных о фармакокинетике и фармакодинамике новых ЛС в развитие TG (Test Guideline) 420 и 423, базирующегося на выполнении последовательной процедуры с использованием 1–3 животных на каждом шаге и процедуры вверх и вниз TG 425 [8–10]. Наглядно это можно продемонстрировать так, что на одной особи проверяется теоретически рассчитанная или ожидаемая, исходя из предыдущего опыта, токсическая доза вещества и время за которое развиваются эффекты (изменение подвижности, дыхания, окраска слизистых, реакция на раздражители и др.). Важно после каждого введения вещества осуществлять динамическое наблюдение за нарастанием токсических эффектов. Если гибель животного произошла через короткий промежуток времени (30–180 мин) следующему животному доза вводится из расчета $\frac{1}{2}$ от первоначальной. Если же в течении 2-х часов никаких проявлений симптомов отравления нет, такая же доза вводится повторно до появления токсических эффектов. Следующей самке вводится суммарная доза от которой появились симптомы отравления, повлекшие или не повлекшие гибель животного. Такой подход укорачивает время выбора стартовой дозы и определения класса токсичности и LD_{50} . В зависимости от полученных результатов следующая доза увеличивается и/или уменьшается в 1,5 раза, т.е. выполняется процедура вверх и вниз, позволяющая определить класс токсических веществ, при использова-

нии 4-5 животных, а ЛД₅₀ рассчитать на 8–10 животных. Приведенные краткие примеры без подробной детализации изучения специфической активности, токсичности вещества, показывают возможности уменьшения использования экспериментальных животных. Но каждый вид фармакологического действия будет требовать некоторые особые подходы к дизайну исследования.

В завершение рассмотрения этических вопросов, связанных с доклиническими испытаниями в нашей стране следует выделить как общие этические проблемы, такие как: расширение медиализации; конфликт интересов полученных и ожидаемых заказчиком данных; некомпетентная статистическая обработка полученных результатов, когда исследователь для повышения доказательности данных использует большее количество животных в каждой серии; отсутствие регистрации протоколов экспериментов, создание общей базы доклинических и клинических исследований; отказ журналов с высоким рейтингом публикаций отрицательных результатов исследований и прочее. Все эти факторы напрямую влияют на количество проводимых, в том числе и повторных опытов на животных, которых можно было бы избежать. Также для России, как активно развивающей различные научные направления, связанные с выполнением фундаментальных и прикладных общепрограммных, медицинских и, в частности, фармакологических исследований проблема, связанная с этической регуляцией доклинических исследований посредством привлечения этических комитетов в значительной мере актуальна. В отличие от проблем, типичных для технологически развитых стран, в работе отечественных ЭК имеется два основных направления, над

которыми необходимо работать. Во-первых, этих комитетов пока очень мало, т.е. необходимо расширить их сеть. А те, что есть, весьма плохо сообщаются друг с другом, их деятельность не прозрачна и информация о ней весьма скудна. А во-вторых, в России до сих пор четко не определена структура этических комитетов [5, 8–10].

В заключение следует отметить следующее:

Основные постулаты этики экспериментальных биомедицинских исследований закреплены в ряде международных соглашений, национальных законодательствах и уже более трех десятилетий во многом регламентируют экспериментальные исследования.

В то же время проблемы биоэтики все же не могут считаться полностью осмысленными, и пути их решения не всегда однозначно для всех приемлемы.

Отсутствие четкой структуры контролирующих органов усугубляет проблему адекватности проводимых доклинических испытаний, а, следовательно, целесообразность используемых методик и количество задействованных в эксперименте животных.

Существуют и дискуссионные моменты в трактовке как уже сформулированных концептуальных положений биоэтики, так и в оценке ряда регламентирующих положений.

Изложенное позволяет считать, что любой экспериментатор, любая исследовательская лаборатория и НИИ, выстраивая стратегию создания новых оригинальных ЛС, получения спектра их действия, возможных механизмов специфического и нежелательного действия должны использовать различные альтернативные технологии, в максимальной степени сберегающие участие животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабриев РУ, ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2005. 832 с.
2. Курзанов АН. Биоэтические аспекты исследовательской и образовательной деятельности в медицинских НИИ и вузах. Фундаментальные исследования 2009; (2): 92–3.
3. Каркищенко НН. Основы биомоделирования. М.: Изд-во ВПК; 2004. 607 с.
4. Каркищенко НН. Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармакологического моделирования. М.: Изд-во ВПК; 2007. 320 с.
5. Каркищенко НН, ред. Лабораторные животные. Положение и руководство. М.: Изд-во ВПК; 2003. 138 с.
6. Festing MFW. Good experimental design and statistics can save animals, but how can it be promoted? ATLA 2004; 32 (suppl. 1A): 133–6.
7. Каркищенко НН. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии. Биомедицина. 2006 (4): 5–23.
8. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 115–36.
9. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No.: Acute Toxic Class Method. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 423.
10. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 425.
11. Петров ВИ, Седова НН. Практическая биоэтика: этические комитеты в России: монография науч. изд. М.: Триумф; 2002. 192 с.
12. Singh D, Gawande D, Singh T, Poroikov V, Goel RK. Revealing pharmacodynamics of medicinal plants using in silico approach: A case study with wet lab validation. Comp Biol Med. 2014; 47 (1): 1–6.
13. Фильц ОА, Пороиков ВВ. Конструирование молекул с заданными свойствами с использованием библиотек структурных фрагментов. Успехи химии 2012; 81 (2): 158–74.
14. Ибрагимова КД, Яковлев ДС, Васильев ПМ. Анализ in silico возможностей поиска селективных лигандов пуриновых рецепторов. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2014; (5): 47–8.
15. Васильев ПМ, Спасов АА, Ленская КВ, Пороиков ВВ, Филимонов ДА, Анисимова ВА. Планирование in silico скрининга и экспериментальное

REFERENCES

1. Khabriev EN, ed. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2nd ed., rev. and add. Moscow: Medicine; 2005. 832 p. (in Russian)
2. Kurzanov AN. Bioethical aspects of research and educational activities in medical research institutes and universities. Fundamental issled. 2009; (2): 92–3 (in Russian).
3. Karkischenko NN. Basics biomodeling. Moscow: Izd-vo VPK; 2004. 607 p. (in Russian)
4. Karkischenko NN. Alternatives to biomedicine. Vol. 1. Fundamentals of biomedical and pharmacological modeling. Moscow: Izd-vo VPK; 2007. 320 p. (in Russian).
5. Karkischenko NN, ed. Laboratory animals. Regulations and guidance. Moscow: Izd-vo VPK; 2003. 138 p. (in Russian).
6. Festing MFW. Good experimental design and statistics can save animals, but how can it be promoted? ATLA 2004; 32 (suppl. 1A): 133–6.
7. Karkischenko NN. Classic and alternative models of drug toxicology. Biomed. 2006 (4): 5–23. (in Russian)
8. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 115–136.
9. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No.: Acute Toxic Class Method. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 423.
10. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 425.
11. Petrov VI, Sedov NN. Practical bioethics: ethical committees in Russia: monograph. nauch. izd. Moscow: Triumf; 2002. 192 p. (in Russian).
12. Singh D, Gawande D, Singh T, Poroikov V, Goel RK. Revealing pharmacodynamics of medicinal plants using in silico approach: A case study with wet lab validation. Comp Biol Med. 2014; 47 (1): 1–6.
13. Filz OA, Poroikov VV. Construction of molecules with desired properties using libraries of structural fragments. Uspechi chimii 2012; 81 (2): 158–74 (in Russian).
14. Ibragimova KD, Yakovlev DS, Vasilyev PM. Analysis of the in silico search capabilities purine receptor selective ligands. Vestn Volgograd gos med univer. 2014; (5): 47–8 (in Russian).
15. Vasilyev PM, Spasov AA, Lenskaya KV, Poroikov VV, Filimonov DA, Anisimov VA. Planning in silico screening and experimental study of cyclic guanidine

- изучение гипогликемических производных циклических гуанидинов. Кубанский науч мед вестн. 2014; 6 (148): 11–5.
16. Thomsen R, Christensen M. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. J Med Chem. 2006; 49 (11): 3315–21.

ОБ АВТОРАХ:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1.

Тюренков Иван Николаевич. Заведующий кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор.

Ломкина Елена Михайловна. Аспирант кафедры фармакологии и биофармации ФУВ.

Куркин Денис Владимирович. Старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолгГМУ, канд. фарм. наук.

Бакулин Дмитрий Александрович. Аспирант кафедры фармакологии и биофармации ФУВ.

Волотова Елена Владимировна. Ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Тюренков Иван Николаевич; fibfuv@mail.ru

Статья поступила 27.07.2015 г.

derivatives hypoglycemic. Kubansk nauch med vestn. 2014; 6 (148): 11–5 (in Russian).

16. Thomsen R, Christensen M. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. J Med Chem. 2006; 49 (11): 3315–21.

AUTHORS:

State Educational Institution of Higher Professional Education "The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation", 1 Pavshich Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.

Tyurenkov IN. Head of the Department of Pharmacology and Biopharmaceutics School of Postgraduate Medical Education. Corresponding Member of Russian Academy of Sciences. Doctor of Medical Sciences, professor.

Lomkina EM. Graduate student of the Department of Pharmacology and Biopharmaceutics School of Postgraduate Medical Education.

Kurkin DV. Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Agents Institute of Pharmacology VolgGMU. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Bakulin DA. Graduate student of the Department of Pharmacology and Biopharmaceutics School of Postgraduate Medical Education.

Volotova EV. Assistant of the Department of Pharmacology and Biopharmaceutics School of Postgraduate Medical Education. Candidate of Medical Sciences.

Ломкина Елена Михайловна; elenalomkina@gmail.com

Принята к печати 17.08.2015 г.

Изучение образовательных потребностей специалистов сферы обращения лекарственных средств

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

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

Резюме: Своевременное выявление образовательных потребностей профильных специалистов является одним из важнейших инструментов совершенствования учебного процесса в системе дополнительного профессионального образования. С этой целью в Центре образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России был выполнен социологический опрос более 350 специалистов, занятых в сфере обращения лекарственных средств и обучавшихся на тематических семинарах и программах повышения квалификации Центра образовательных программ в 2014 году. В данной статье представлены полученные результаты проведенного социологического опроса.

Ключевые слова: андрагогика; дополнительное профессиональное образование; образовательная потребность; сфера обращения лекарственных средств; специалисты.

Библиографическое описание: Ягудина РИ, Зеленова ЕГ, Карапетян ДГ, Королева НИ, Голоенко НГ, Курбанова СБ. Изучение образовательных потребностей специалистов сферы обращения лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 42–46.

STUDY OF EDUCATIONAL NEEDS OF SPECIALISTS IN THE FIELD OF MEDICINES CIRCULATION

R.I. Yagudina, E.G. Zelenova, D.G. Karapetyan, N.I. Koroleva, N.G. Golovenko, S.B. Kurbanova

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: Early determination of educational needs of specialists is one of the most important tools of improving teaching and learning activities within the system of continuing professional education. For this purpose the Center of Educational Programmes of the FSBI «SCEEMP» has surveyed about 350 specialists engaged in the sphere of medicines circulation. The survey respondents participated in seminars and professional development programmes, which were provided by the Center of Educational Programmes in 2014. This article presents the results of this opinion poll.

Key words: andragogy; continuing education; educational needs; sphere of medicines circulation; specialists.

Bibliographic description: Yagudina RI, Zelenova EG, Karapetyan DG, Koroleva NI, Golovenko NG, Kurbanova SB. Study of educational needs of specialists in the field of medicines circulation. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 42–46.

Одной из важнейших потребностей современного общества является потребность населения в расширении своего информационного и культурного пространства (образовательная потребность).

Образовательная потребность — это «потребность в овладении знаниями, умениями, навыками и качествами, предусматриваемыми прогностической моделью компетентности...» [1].

Постоянно сопровождающий человечество информационно-технологический прогресс и любого рода социальные перемены обуславливают временную недолговечность полученных знаний, а значит, и сокращающиеся сроки их профессиональной пригодности. Кроме того, все чаще профильные специалисты стремятся расширить свои компетенции и увеличить спектр видов деятельности, что и диктует безусловную необходимость появления инновационных тенденций и подходов к процессу обучения именно взрослого контингента населения [2, 3].

Как констатируется в Государственной программе РФ «Развитие образования на 2013–2020 гг.», новая редакция которой была утверждена Распоряжением Правительства РФ № 792-р от 15.05.2014 г., «в настоящее время все развитые государства мира реализуют программы

формирования системы непрерывного образования (*обучения на протяжении всей жизни — life-long learning*). Ведущие страны Евросоюза смогли обеспечить массовое участие взрослого населения в программах обучения и тренингах либо устойчивую положительную динамику в этой сфере» [4].

Именно повышение уровня знаний участников любого образовательного процесса заложено в основу **андрагогики** — отрасли педагогической науки, раскрывающей как теоретические, так и практические проблемы обучения, а также воспитания и образования взрослого человека на протяжении всей его жизни [5–7].

Одним из немаловажных принципов андрагогики является учет мнения самого специалиста о наиболее значимых на данный момент темах программ повышения квалификации. Поэтому анализ результатов социологического опроса по профессионально-андрагогической диагностике специалистов и удовлетворенности программами повышения квалификации в настоящее время является очень актуальным разделом в аспекте современного дополнительного профессионального образования (ДПО) [8].

С целью выявления образовательных потребностей специалистов сферы обращения лекарственных

средств на базе Центра Образовательных Программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (ЦОП) была выполнена исследовательская работа в виде анкетирования — социологического опроса 356 слушателей, обучающихся на тематических семинарах и программах повышения квалификации ДПО в первом полугодии 2014 года, проведенного с использованием принципов профессионально-андрагогической диагностики. Такой опрос позволил оценить удовлетворенность специалистов имеющимися программами повышения квалификации, а также выявить предпочтительные для них формы, направления и мотивацию обучения.

К факторам, определившим актуальность такого социологического анализа (исследования) именно среди специалистов в области обращения ЛС прежде всего были отнесены:

1. Высокий уровень значимости проблемы повышения квалификации специалистов в данной области как таковой.

2. Необходимость совершенствования составленных ранее программ обучения с целью повышения уровня профессиональных компетенций профильных специалистов.

3. Недостаточное количество программ обучения, отвечающих современным требованиям и отражающих постоянно обновляемую законодательную и нормативно-правовую базы РФ.

Проведенное исследование состояло из 6 последовательных этапов:

1. Разработка анкеты.
2. Апробация анкеты.
3. Анкетирование респондентов.
4. Статистическая обработка полученных данных.
5. Определение наиболее оптимальных способов предоставления информационных материалов.
6. Коррекция программы обучения.

В данной статье детально рассмотрены первые два этапа: анкетирование участников обучения и анализ полученных данных.

Анкетирование респондентов было приурочено к моменту изменения нормативно-правовой базы, регламентирующей основные требования к производству, регистрации и экспертизе лекарственных средств и осуществлялось в виде опроса в письменной форме с помощью заранее подготовленных анкет.

Обращаясь к определению понятия «анкета», мы обозначим данный инструмент аналитической работы как «объединенную одним исследовательским замыслом систему вопросов, направленных на выявление количественно-качественных характеристик объекта и предмета исследования» [9, 10]. Причем, в структуру анкеты были введены как закрытые (с заданной формулировкой ответов), открытые (с возможностью свободной формулировки ответов), так и полужакрытые вопросы (с заданной и свободной формулировкой ответов) [9].

Все вопросы анкеты подразделялись на два блока: I блок, включавший 7 вопросов, был разработан для выявления образовательных потребностей слушателей; II блок, состоявший из 2 основных и 6 дополнительных вопросов, был направлен на определение наиболее предпочтительных для слушателей способов (форм) обучения.

Следует отметить, что все полученные показатели были проанализированы в динамике по сравнению с аналогичными данными за 2013 год.

Первый блок вопросов (I)

Первый вопрос I блока позволял выявить отрасль/тип организаций заинтересованных в обучении специалистов (рисунок 1).

Отрасль/тип организации

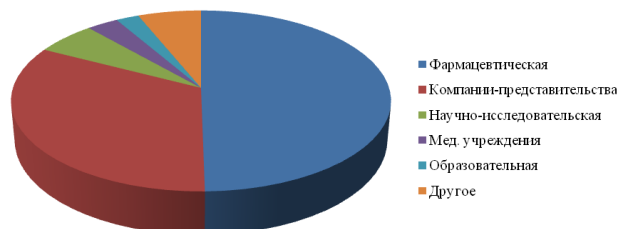


Рис. 1. Распределение специалистов по отрасли/типу основного места работы

В абсолютном большинстве (более 50% от всех слушателей) оказались представители фармацевтической отрасли. Сравнительный анализ данных анкетирования за 2014 г. и 2013 г. также продемонстрировал рост доли участников программ повышения квалификации ЦОП в 2014 году за счет сотрудников фармацевтических компаний.

Второй вопрос I блока определял занимаемую должность респондентов (рисунок 2).

Занимаемая должность

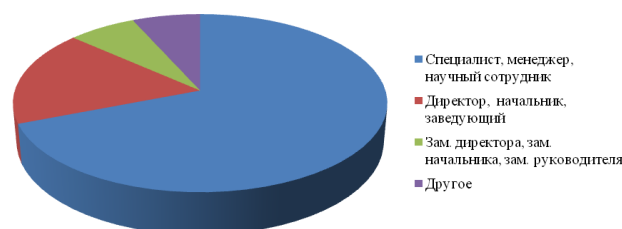


Рис. 2. Распределение респондентов в зависимости от занимаемой должности

По занимаемой должности около 70% обучающихся являлись «специалистами», «менеджерами» и «научными сотрудниками», и в сравнении с 2013 годом текущие результаты продемонстрировали рост на 10% числа именно обозначенных должностей. В то же время заместители директоров, начальников и руководителей на 13% реже посещали образовательные мероприятия ЦОП в 2014 году.

Третий вопрос I блока обозначал область деятельности специалистов (рисунок 3). Причем, в данном случае слушатели давали несколько вариантов ответов.

Область деятельности



Рис. 3. Распределение специалистов по области деятельности

Здесь в тройке лидеров оказались специалисты из областей регистрации и сертификации ЛС (35%), доклинических и клинических исследований ЛС (25%), а также контроля качества ЛС и валидации (11%).

При сравнении представленных результатов анкетирования в I полугодии 2014 года с таковыми за прошлый год, было выявлено, что на фоне роста сотрудников, занятых в регистрации и сертификации ЛС, доклинических и клинических испытаниях ЛС, происходило относительное снижение числа лиц, ответственных за контроль качества и валидации, производство ЛС, а также выполняющих административные функции.

Четвертый вопрос I блока выявлял возраст обучающихся (рисунок 4).

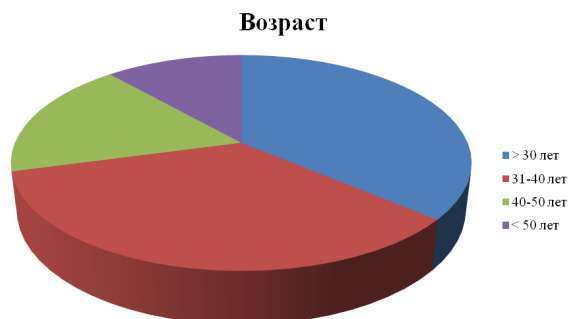


Рис. 4. Распределение респондентов в зависимости от возраста

Распределение анкетизируемых по возрасту получилось следующим: в возрасте >30 лет (36%), 31–40 лет (34%) и 40–50 лет (18%).

Сравнительный анализ данных 2014 г. и 2013 г. показал существенное сокращение доли слушателей в возрасте старше 50 лет, в то же время произошло увеличение численности более молодых групп слушателей (например, возрастная группа до 30 лет возросла на 4%).

Пятый вопрос I блока отражал стаж работы в занимаемой области и общий стаж работы слушателей. Согласно полученным и обработанным данным, средний стаж анкетизируемых в занимаемой на момент опроса должности составил 8 лет, экстремум максимума был равен 43 годам, минимальный стаж работы составил менее 1,5 месяца, а среднее значение данного показателя составило 9,5 лет.

Шестой вопрос I блока выявлял вид высшего образования специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств и их заинтересованность в проведении программ ДПО. С этой целью в анкету был включен перечень специальностей по диплому о высшем образовании: провизор, инженер-технолог, химик-технолог, биолог и т.д. (рисунок 5).



Рис. 5. Распределение респондентов по специальности по диплому

Первенство среди специалистов приоритетно оказалось у провизоров (29%), далее следовали инженеры-технологи, химики-технологи (24%) и врачи (22%). Кроме этого, 8% респондентов по диплому имели другие специальности: биолог, микробиолог, ветеринар, юрист. Согласно результатам анкетирования, все слушатели имели высшее образование и обозначали неподдельный интерес практически ко всем темам, поднимаемым в рамках ДПО. Было констатировано, что ДПО, безусловно, повышает профессиональный уровень уже имеющих квалификаций, а также способствует приобретению новых компетенций слушателей.

Седьмой вопрос I блока был связан с критериями занимаемой должности и видом деятельности предприятия. В результате анализа был сделан вывод о том, что самой крупной целевой группой для программ повышения квалификации стали «специалисты», работающие на предприятиях-производителях и в представительствах.

Восьмой вопрос I блока отражал распределение слушателей в зависимости от возраста и занимаемой должности (таблица 1).

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ЗАНИМАЕМОЙ ДОЛЖНОСТИ

№	Занимаемая должность	Из них	
		Доля (%)	Возраст
1	специалист, менеджер, научный сотрудник	44	> 30 лет
		35	30-40 лет
		14	40-50 лет
		7	<50 лет
2	директор, начальник, заведующий	11	> 30 лет
		35	30-40 лет
		24	40-50 лет
		30	<50 лет
3	заместитель директора, заместитель начальника, заместитель руководителя	12,5	> 30 лет
		25	30-40 лет
		33	40-50 лет
		30	<50 лет
4	другие должности	41,5	> 30 лет
		25	30-40 лет
		21	40-50 лет
		12,5	<50 лет

Как видно из представленных в таблице результатов, на программах повышения квалификации в большей степени присутствовали специалисты различных уровней и менеджеры в возрасте до 30 лет.

Второй блок вопросов (II)

В первом вопросе II блока был определен предпочитаемый слушателями вид обучения (рисунок 6).

Предпочитаемый вид обучения

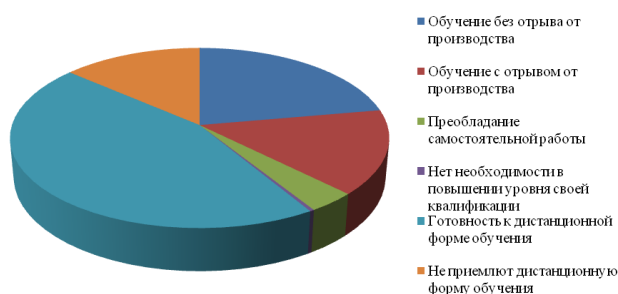


Рис. 6. Распределение респондентов в зависимости от предпочитаемого вида обучения

Из предлагаемых видов обучения респонденты предпочли обучение без отрыва от производства (38%), а также с отрывом от производства и в виде самостоятельной работы (26% и 5% соответственно).

Сравнивая ответы анкетированных по обозначенному вопросу, можно констатировать, что количество респондентов, готовых к электронному и дистанционному видам обучения, увеличилось на 11% в 2014 году по сравнению с 2013 годом. При обсуждении принципа самостоятельности в процессе обучения оказалось, что около 76% анкетированных его приветствуют и готовы к самоконтролю. Важно понимать, что практически все слушатели обучающих мероприятий являются высококвалифицированными специалистами в своей отрасли, поэтому большое внимание следует уделять именно самостоятельной работе с использованием дистанционных образовательных технологий.

Во втором вопросе II блока была выявлена предпочтительная для слушателей продолжительность курсов повышения квалификации (рисунок 7).

Предпочитаемая продолжительность обучения

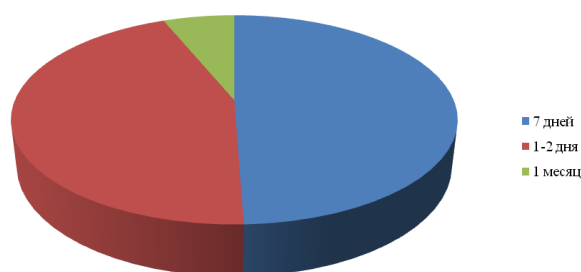


Рис. 7. Распределение специалистов по продолжительности обучения

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрешер ЮН, Латыпова ОП. Андрагогические аспекты проблемы повышения профессиональной квалификации. Казань: Республиканский медицинский библиотечно-информационный центр Минздрава Республики Татарстан; 2006.
2. Подобед ВИ, Марон АЕ, ред. Практическая андрагогика. Книга 1. Современные адаптивные системы и технологии образования взрослых. Санкт-Петербург; 2004.
3. Ягудина РИ, Зеленова ЕГ, Королева НИ, Проценко МВ. Инновационные методы обучения в программе непрерывного образования специалистов фармацевтической отрасли. Вестник Пермской государственной фармацевтической академии 2013; (10): 324–6.
4. Распоряжение Правительства Российской Федерации № 792-р от 15.05.2013 г.
5. Дресвянников ВА. Андрагогика: принципы практического обучения для взрослых. Available from: <http://www.elitarium.ru/2007/02/09/andragogika.html>.
6. Ягудина РИ, Зеленова ЕГ, Серпик ВГ, Карапетян ДГ, Курбанова СБ, Голоенко НГ. Андрагогические подходы в высшем дополнительном профессио-

Представленные на 7 рисунке данные свидетельствуют о том, что наиболее удобной для обучающихся оказалась длительность курса обучения, ограничивающаяся 1–7 днями. Если же образовательная программа рассчитана на более длительный срок, то вступают в силу электронный и дистанционный виды обучения по дополнительным образовательным программам без отрыва слушателей от производства (согласно Федеральному закону № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 г.).

Также во втором блоке вопросов были обозначены: 1. мотивирующие факторы, т.е. причины, по которым слушатели подавали заявки на прохождение циклов повышения квалификации и тематических семинаров; 2. частота образовательных мероприятий в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 3 и 4. уровни и способы преподнесения информационного материала; 5. критерии, способствующие более успешному обучению; 6. источники получения информации о планируемых обучающих мероприятиях.

Проведенное анкетирование в ЦОП НЦЭСМП Минздрава России подтвердило абсолютную востребованность целевой аудиторией ДПО в сфере обращения лекарственных средств.

При этом, согласно мнению слушателей, программы ДПО желательно расширить за счет терминологической части, исторического аспекта, законодательных изменений, а также информации о компетенциях слушателей, требующих повышенного внимания в процессе обучения.

В заключение следует обозначить важнейшую составляющую успешного обучения взрослых. Речь идет об **обязательной результативности и гарантии получения необходимого объема знаний** целевой аудиторией. Данные критерии могут и должны быть оценены по завершении обучения уже работодателями на местах [8, 11].

В силу выявленной актуальности обозначенной исследовательской работы, подобного рода анкетирование в ЦОП НЦЭСМП Минздрава России планируется проводить систематически, используя в учебном процессе современные инновационные методы образовательных технологий: (модели дистанционного обучения – *off-line обучение*, кейс-технологии, электронная почта, личные кабинеты слушателей, *on-line обучение* – вебинары, видеолекции, телеконференции и многое другое).

REFERENCES

1. Drescher YuN, Latypova OP. Andragogical aspects of professional development. Kazan: Republican Medical Library and Information Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 2006 (in Russian).
2. Podobed VI, Maron AE, eds. Practical andragogics. Book 1. Modern adaptive systems and adult education technologies. St. Petersburg; 2004 (in Russian).
3. Yagudina RI, Zelenova EG, Koroleva NI, Protsenko MV. Innovative methods of training in the program of continuing education experts of the pharmaceutical industry. Vestnik Permskoy gosudarstvennoy farmatsevticheskoy akademii 2013; (10): 324–6 (in Russian).
4. Order of the Government of the Russian Federation № 792-p, 15.05.2013 (in Russian).
5. Dresvyannikov VA. Andragogy: Principles of practical training for adults. Available from: <http://www.elitarium.ru/2007/02/09/andragogika.html> (in Russian).
6. Yagudina RI, Zelenova EG, Serpik VG, Karapetyan DG, Kurbanova SB, Goloenko NG. Andragogical approaches in higher vocational professional education for experts in drug circulation. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2013; (4): 59–64 (in Russian).

- нальном образовании специалистов сферы обращения лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (4): 59–64.
7. Ягудина РИ, Зеленова ЕГ, Карапетян ДГ, Курбанова СБ. Андрагогические подходы в ДПО слушателей программ повышения квалификации. Вестник Пермской государственной фармацевтической академии 2013; (10): 322–4.
 8. Ягудина РИ, Зеленова ЕГ, Королева НИ, Проценко МВ, Почуприна АА, Сорокочиков ИВ. Анализ результатов социологического опроса слушателей программ повышения квалификации. Современная организация лекарственного обеспечения 2014, (2): 56–61.
 9. Быков АК. Психолого-педагогический практикум. Учебное пособие. М.: Сфера; 2006.
 10. Таха ХА. Введение в исследование операций. М.: Вильямс; 2001.
 11. Подобед ВИ, Марон АЕ, ред. Практическая андрагогика. Книга 1. Современные адаптивные системы и технологии образования взрослых. Санкт-Петербург; 2004.
 7. Yagudina RI, Zelenova EG, Karapetyan DG, Kurbanova SB. Andragogical approaches in DPO of training programs students. Vestnik Permskoy gosudarstvennoy farmatsevticheskoy akademii 2013; (10): 322–4 (in Russian).
 8. Yagudina RI, Zelenova EG, Koroleva NI, Protsenko MV, Pochuprina AA, Sorokovikov IV. Analysis of the results of a sociological survey of training programs students. Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya 2014, (2): 56–61 (in Russian).
 9. Bykov AK. Psycho-pedagogical workshop. Textbook. Moscow: Sfera; 2006 (in Russian).
 10. Taha HA. Introduction to Operations Research. Moscow: Williams; 2001 (in Russian).
 11. Podobed VI, Maron AE, eds. Practical andragogics. Book 1. Modern adaptive systems and adult education technologies. St. Petersburg; 2004 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

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

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

Зеленова Елена Георгиевна. Начальник отдела дополнительного профессионального образования, канд. мед. наук, доцент.

Карапетян Диана Гамлетовна. Заместитель директора Центра образовательных программ.

Голоенко Наталья Григорьевна. Старший преподаватель, канд. фарм. наук.

Королева Надежда Игоревна. Старший преподаватель.

Курбанова Саният Багомедовна. Документовед 2-й категории.

AUTHORS:

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

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

Zelenova EG. Chief of the additional professional education Department. Candidate of Medical Sciences, docent.

Karapetyan DG. Deputy Director of the Center for Educational Programs.

Goloenko NG. Senior Teacher. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Koroleva NI. Senior Teacher.

Kurbanova SB. 2nd category document specialist.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Зеленова Елена Георгиевна; Zelenova@expmed.ru

Статья поступила 30.07.2015 г.

Принята к печати 18.08.2015 г.

Современные подходы к разработке проектов общих фармакопейных статей и фармакопейных статей на препараты крови человека

А.В. Карякин², Т.М. Каргина¹, Е.И. Саканян¹, И.Г. Осипова¹,
А.А. Мовсесянц¹, Э.Ю. Кудашева¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

Резюме: Впервые препараты крови были представлены одной фармакопейной статьей в Государственных фармакопеях СССР IX и X изданий (1961 г. и 1968 г.) под названием «Гамма-глобулин для профилактики кори». В дальнейшем, на протяжении 50 лет ОФС и ФС, регламентирующие требования к качеству препаратов крови человека не были представлены в Государственных фармакопеях РФ. В связи с этим, назрела необходимость разработки ОФС и ФС на препараты крови человека с учетом современных подходов, особенностей сложной многоуровневой технологии производственного процесса и современных гармонизированных требований к препаратам крови, обеспечивающих гарантированность их качества, эффективность и безопасность для человека. Приказом МЗ РФ «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей от 21.11.2014 г. № 768, утверждены 32 ОФС и ФС по препаратам крови, из них 11 ОФС и 5 ФС впервые введены в практику отечественного фармакопейного анализа. Статьи составлены с учетом с использованием современных методов фармакопейного анализа, обуславливающих соответствующий уровень оценки качества данной группы препаратов.

Ключевые слова: общая фармакопейная статья; фармакопейная статья; плазма для фракционирования; препараты крови человека; альбумины; иммуноглобулины; факторы свертывания крови.

Библиографическое описание: Карякин АВ, Каргина ТМ, Саканян ЕИ, Осипова ИГ, Мовсесянц АА, Кудашева ЭЮ. Современные подходы к разработке проектов общих фармакопейных статей и фармакопейных статей на препараты крови человека. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 47–52.

MODERN APPROACHES TO DRAFTING GENERAL AND INDIVIDUAL MONOGRAPHS ON HUMAN BLOOD PRODUCTS

A.V. Karyakin², T.M. Kargina¹, E.I. Sakanyan¹, I.G. Osipova¹,
A.A. Movsesyants¹, E.Yu. Kudasheva¹

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

²Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Hematology of the Ministry of Health
of the Russian Federation», 125167, Moscow, Russia

Abstract: Blood products were first represented in the State Pharmacopoeia of the USSR IX and X editions (1961 and 1968) by a single monograph "Gamma globulin for the prevention of measles". During the next 50 years there were no general monographs (GM) or individual monographs (IM) in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation that laid down regulatory requirements for the quality of human blood products. In this regard, there came a need to develop GMs and IMs on human blood products taking into account modern approaches, specific features of a complex multi-level production technology and modern harmonized requirements for blood products, ensuring their quality, efficacy and safety in humans. The Order of the Ministry of Health of the Russian Federation "On the adoption of general monographs and individual monographs" No. 768 of 21.11.2014 brought into effect 32 GMs and IMs on blood products, including 11 GMs and 5 IMs that have been introduced into the national pharmacopoeial texts for the first time. The monographs were developed with due regard to modern pharmacopoeial methods of analysis that account for a high level of quality control of this type of products.

Key words: general monograph; individual monograph; plasma for fractionation; human blood products; albumin, immunoglobulins; coagulation factors.

Bibliographic description: Karyakin AV, Kargina TM, Sakanyan EI, Osipova IG, Movsesyants AA, Kudasheva EYu. Modern approaches to drafting general and individual monographs on human blood products. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 47–52.

Интерес к изучению препаратов крови, в том числе, к усовершенствованию различных технологий производственного процесса фракционирования донорской плазмы человека и последующего производства препаратов, остается актуальным и жизненно важным до настоящего времени. Более 70 лет назад американским химиком E.J. Cohn была начата история промышленного получения препаратов плазмы крови человека: альбу-

мина, иммуноглобулина и фибриногена. В основу этого процесса был положен способ фракционирования – разделения донорской плазмы с помощью этилового спирта на составные части [1].

Плазма крови человека представляет собой смесь соединений преимущественно белковой природы (около 500 наименований), из них к идентифицированным соединениям относятся около 290 белков, для 27 установ-

лено наличие фармакологической активности (факторы свертывания крови, в том числе VIII и IX, иммуноглобулины, антитромбин III и др.). К препаратам крови человека относятся:

- препараты альбумина человека — содержащие основной белок донорской плазмы человека;
- препараты иммуноглобулинов человека — иммунологически активная белковая фракция сыворотки крови человека, содержащая антимикробные и/или антитоксические антитела;
- препараты факторов свертывания крови, содержащие один из факторов свертывания крови или их комбинацию [2].

Огромный фармацевтический рынок препаратов крови имеет постоянную тенденцию к росту, так как производство препаратов иммуноглобулинов, альбуминов и других компонентов обеспечивает данный сегмент рынка не более чем на 50 % [3]. Проблема выделения специфических белков из плазмы крови человека с обеспечением и сохранением их уникальной биологической активности и создания на их основе современных и эффективных лекарственных препаратов (ЛП) в настоящее время является актуальной задачей отечественной фармацевтической науки и практики. Разработка современных технологий производства отечественных ЛП крови и удовлетворение потребностей здравоохранения в них — государственная проблема национальной безопасности.

В настоящее время в мире около 35 % плазмы для фракционирования получают путем центрифугирования цельной крови («восстановленная плазма») и 65 % — методом плазмафереза. При этом обработка плазмы и ее хранение влияют на сохранность белков и, соответственно, на выход целевых продуктов. Плазма, предназначенная для выделения лабильных белков (например, факторов свертывающей системы), должна быть заморожена быстрым охлаждением при температуре минус 25°C или ниже в течение короткого времени (не более 12 ч), и не позже 24 ч после донации. Плазма, предназначенная для выделения стабильных белков (например, альбумина и иммуноглобулина), должна быть заморожена при температуре минус 20°C или ниже не позже 72 ч после донации. Для безопасности пациентов, защиты их от возможного заражения в нашей стране и за рубежом обязателен этап карантинизации плазмы, т.е. хранение плазмы до повторного обследования донора с целью возможного выявления заболевания или вирусоносительства. Это связано с недостаточной информативностью существующих в настоящее время методов исследования. При первичном обследовании доноров серологическими методами существует высокая вероятность ложноотрицательных результатов из-за наличия периода «серонегативного окна». Данный период составляет при вирусном гепатите В 8 недель, вирусном гепатите С 12 недель, HIV-инфекции — 3 недели и более [4]. Аналогичную картину можно наблюдать у иммунодефицитных доноров, при приеме ими некоторых ЛП (стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов). В связи с этим существует необходимость в карантинизации плазмы с целью повторного обследования донора через 6 месяцев и получения достоверных результатов о его здоровье и качестве плазмы. Однако в странах Евросоюза (Великобритании, Бельгии, Дании, Италии, Франции) отсутствует этап карантинизации плазмы для фракционирования, так как специалисты этих стран считают, что для борьбы с гемотрансмиссивными инфекциями достаточно приме-

нения более информативных методов анализа — плазма и кровь дополнительно подвергается генамплификационному (NAT-скринингу) тестированию с целью выбраковки донаций, удалению лейкоцитов, инактивации и удалению вирусов [4, 5].

Качество и безопасность получаемых из крови ЛП определяется стандартностью и качеством плазмы для фракционирования и технологическими процессами производства. Наиболее распространенным технологическим решением получения лечебных препаратов на основе продуктов разделения плазмы донорской крови является сочетание стадий хроматографического фракционирования и спиртового осаждения. Стадии хроматографического разделения белков плазмы применяются при выделении минорных компонентов плазмы (факторов свертывания крови). Использование спиртового фракционирования позволяет получать и другие препараты крови такие как альбумины, иммуноглобулины и др. При этом, в технологиях, основанных на разделении компонентов плазмы, особое внимание уделяют вопросам обеспечения вирусной безопасности получаемых препаратов, изучению зависимости состава препарата от способа его получения, структурной и функциональной идентичности выделенной белковой субстанции аналогу, содержащемуся в исходной плазме. Обеспечение вирусной безопасности распределяется по следующим направлениям: ужесточение входного контроля сырья, поступающего на переработку, включая обследование доноров, совершенствование процессов вирусной инактивации плазмы.

Впервые препараты крови были представлены в Государственных фармакопеях СССР IX издания (1961 г.) и X издания (1968 г.) в виде фармакопейной статьи «Гамма-глобулин для профилактики кори» [5, 6]. В последующих изданиях ГФ (XI и XII) ФС на препараты крови человека представлены не были.

В ведущих зарубежных фармакопеях препараты крови представлены 27 монографиями в EP 8.5 и 10 монографиями в USP 38-NF 33 (табл. 1) [7, 8].

Таблица 1

МОНОГРАФИИ НА ПРЕПАРАТЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ В ВЕДУЩИХ ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЯХ

№	Наименования монографий	EP 8.5	USP 38
1	Имуноглобулины	14	6
2	Факторы свертывания крови	8	1(FVIII; F IX; F XII)
3	Альбумин	1	1
4	Плазма для фракционирования	1	1
5	Другие	3	1

В настоящее время в Государственном реестре лекарственных средств РФ зарегистрированы ЛП крови человека отечественных производителей: 29 альбумина, 25 — иммуноглобулинов, 46 — различных факторов свертывания крови человека, а также 48 — плазмы для фракционирования и других наименований лекарственных препаратов крови человека [9].

Так как препараты крови человека относятся к биологическим ЛП, действующее вещество которых произ-

ведено или выделено из биологического источника, то для оценки их качества необходима комбинация биологических и физико-химических методов [2].

Препараты крови не содержат консервантов и антибиотиков [12].

При организации производственного процесса в основу обеспечения вирусной безопасности получаемых препаратов крови положена система мер, включающая обследование доноров перед донацией, последующую карантинизацию заготовленной свежесамороженной плазмы (СЗП), повторный вирусологический контроль каждой дозы пулируемой СЗП, одну или несколько стадий вирусной инактивации и вирусологический контроль полученного ЛП.

До настоящего времени в РФ у производителей препаратов крови остается спорным вопрос, относящийся к условиям (температуре) хранения и транспортирования плазмы для фракционирования, т.е. обязательность неукоснительного соблюдения условий процесса холодовой цепи крови, включающей систематический процесс безопасности ее хранения и транспортирования с момента взятия у донора и до момента введения пациенту. Материалы ВОЗ подтверждают это требование [11]. Согласно международным требованиям (ICH Topic Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products; Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products Q6B) в ходе изучения стабильности и установления срока годности биологического лекарственного средства основное внимание должно уделяться воздействию внешних факторов, влияющих на активность, чистоту, качество продукции. Данные, обосновывающие предполагаемый срок годности биологических лекарственных средств, должны быть обязательно получены в ходе долгосрочных испытаний в реальном времени и в реальных условиях (температура, влажность и т.д.). В связи с тем, что активными компонентами/веществами плазмы для фракционирования являются лабильные и стабильные белки, у которых сохранение химического

строения и конформации и, соответственно, биологической активности зависит от эндо- и экзогенного воздействия, повышенная чувствительность плазмы для фракционирования к изменению температуры обусловлена наличием в ней лабильных белков. В связи с этим, с целью сохранения их биологической активности и предотвращения разложения обычно используют строго ограниченные условия хранения плазмы для фракционирования. По данным ЕФ 8 и USP 38 СЗП крови хранят и транспортируют в условиях, обеспечивающих поддержание температуры минус 20°C или ниже в течение 72 часов [9, 10]. Однако, оптимальным температурным режимом, рекомендуемым ВОЗ для хранения замороженной плазмы и криопреципитата, является температура минус 30°C и ниже в течение длительного времени (36 месяцев и более) [13]. Данные условия отражены в ФС «Плазма крови человека для фракционирования» в разделе «Хранение»:

Фармакопейной статьей «Плазма крови человека для фракционирования» определяются качество, стандартность и безопасность используемой плазмы для производства препаратов крови. Наличие вопросов, связанных с особенностями не только хранения и транспортирования препаратов крови, но и сложной многоуровневой технологией производственного процесса получения, современными требованиями к их качеству, обеспечивающими гарантированность эффективности и безопасности при применении в медицинской практике, обусловили необходимость разработки общих фармакопейных статей (ОФС) и фармакопейных статей (ФС) на препараты этой группы лекарственных средств и методы контроля их качества. В их разработке принимали участие ведущие специалисты отрасли, а также сотрудники организаций, осуществляющих стандартизацию, контроль качества и оценку эффективности и безопасности препаратов крови.

Результатом выполненных исследований явилась разработка 32 ОФС и 8 ФС, которые были утверждены Приказом МЗ РФ от 21.11.2014 г. № 768. Из них 3 ОФС на группы и 9 ОФС на методы анализа лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови человека (табл. 2) [12].

Таблица 2

НАИМЕНОВАНИЯ ОБЩИХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТОВ КРОВИ

№ п/п	Наименование общих фармакопейных статей	Примечание
1	Лекарственные препараты из плазмы крови человека	Вводится впервые
2	Иммунодиффузия в геле	Вводится впервые
3	Определение активности факторов свертывания крови	Вводится впервые
4	Иммуноглобулины человека	Вводится впервые
5	Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные	Взамен ГФ Х, ст. 607
6	Определение молекулярных параметров иммуноглобулинов методом ВЭЖХ	Вводится впервые
7	Определение однородности лекарственных препаратов из сыворотки крови человека и животных методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы	Вводится впервые
8	Определение анти-А и анти-В гемагглютининов лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека	Вводится впервые
9	Испытание на анти-Д антитела в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека	Вводится впервые
10	Определение антикомплемментарной активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения	Вводится впервые
11	Иммуноэлектрофорез в агаровом геле	Вводится впервые
12	Определение содержания антиалястафилолизина (специфических антител) в лекарственных препаратах из сыворотки крови человека и животных	Вводится впервые

11 ОФС на лекарственные препараты из крови и плазмы крови представлены впервые в практике отечественного фармакопейного анализа [12].

В ОФС «Лекарственные препараты из плазмы крови человека» приведена классификация препаратов крови, полученных из плазмы для фракционирования: альбумин, иммуноглобулины, факторы свертывания крови, изложены особенности производства препаратов крови из плазмы человека для фракционирования. В разделе «Испытания» указаны показатели качества с уточнением, для каких лекарственных форм применим тот или иной показатель, приведены ссылки на ОФС, в которых подробно изложен метод анализа. Включен раздел «Вирусная безопасность» с уточнением чувствительности иммуноферментного метода анализа поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антитела к вирусу гепатита С, антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2). В разделе «Упаковка и Маркировка» подробно изложена информация требований, предъявляемых к первичной и потребительской (внешней) упаковке.

В ОФС «Иммунодиффузия в геле» подробно изложен метод иммунодиффузии в геле, используемый для определения подлинности (видоспецифичности) иммунобиологических ЛП и препаратов крови.

В ОФС «Определение активности факторов свертывания крови» приведены методы определения активности 8 факторов системы свертывания крови человека, активированных факторов свертывания крови, специфической удельной активности, антитромбина III и гепарина в плазме и препаратах крови человека, базирующихся на двух методах: одностадийном — клоттинговом методе и двухстадийном — хромогенном методе.

В ОФС «Иммуноглобулины человека» приведена классификация иммуноглобулинов, представляющих собой белковую фракцию сыворотки или плазмы крови человека, в состав которой входит не менее 95 % иммуноглобулинов класса G. В ОФС указаны основные особенности производства и требования, предъявляемые к сырью — плазме крови здоровых доноров. Отмечено, что иммуноглобулины человека не содержат консервантов и антибиотиков.

ОФС «Испытание на анти-D антитела в ЛП иммуноглобулинов человека» содержит описание метода гемагглютинации в двух вариантах: «на плоскости» или в геле, принцип которого заключается в том, что содержащиеся в испытуемом препарате анти-D антитела, являясь иммуноглобулинами класса G, способны вызывать агглютинацию D положительных эритроцитов.

В ОФС «Определение анти-A и анти-B гемагглютининов в ЛП иммуноглобулинов человека» изложен метод непрямой гемагглютинации «на плоскости» или в геле, основанный на том, что содержащиеся в испытуемом препарате анти- и анти-B гемагглютинины, являясь неполными антителами класса Ig G, вызывают сенсibilизацию эритроцитов при взаимодействии с антиглобулиновой сывороткой в солевой среде, которая приводит к их агглютинации.

В ОФС «Определение антикомплемментарной активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения» изложена методика определения антикомплемментарной активности, предназначенная для ЛП иммуноглобулинов для внутривенного введения, поскольку количество высокомолекуляр-

ных и денатурированных белков (агрегатов), обладающих антикомплемментарной активностью должно быть минимальным для данной группы иммуноглобулинов.

В ОФС «Определение содержания антиальфа-стафилолизина (специфических антител) в лекарственных препаратах из сыворотки крови человека и животных» изложен метод определения содержания антиальфа-стафилолизина (специфических антител), предназначенный для оценки специфической активности препаратов крови, иммуногенности стафилококковых анатоксинов, а также для определения активности токсина стафилококкового диагностического. Метод основан на способности специфических антител нейтрализовать гемолитические свойства стафилококкового альфатоксина, позволяющий определить содержание антиальфа-стафилолизина — специфических антител к стафилококковому экзотоксину.

В ОФС «Иммуноэлектрофорез в агаровом геле» изложен метод исследования антигенного состава биологических материалов, а также определения чистоты, качественного и количественного состава иммунологических ЛП, сочетающий методы зонального электрофореза и иммунодиффузии.

В ОФС «Определение однородности лекарственных препаратов из сыворотки крови человека и животных методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы» подробно изложен метод электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы, позволяющий определить однородность (идентичность) препаратов иммуноглобулинов, в основе которого заложена скорость перемещения белков в электрическом поле в зависимости от различных физико-химических факторов.

В ОФС «Определение молекулярных параметров иммуноглобулинов методом ВЭЖХ» изложен метод эксклюзионной ВЭЖХ, предназначенный для определения молекулярных параметров иммуноглобулинов, заменивший метод гель-фильтрации.

Из 8 проектов ФС по препаратам крови 4 ФС разработаны впервые в практике отечественного фармакопейного анализа и распространяются на препараты факторов крови, такие как «Фактор свертывания крови VII человека», «Фактор Виллебранда», «Фактор свертывания крови VIII», «Фактор свертывания крови IX» (табл. 3) [12].

Фармакопейная статья «Плазма человека для фракционирования» утверждена взамен ФС 42-0091-02 «Плазма для фракционирования», ФС содержит современные требования к качеству субстанции — плазме крови для фракционирования, предназначенной для получения препаратов крови. Утвержденная ФС отличается от ФС 42-0091-02 введением важнейших взаимосвязанных разделов, обеспечивающих вирусную безопасность, таких как: требования к донорам, индивидуальным единицам плазмы и карантинизации, влияющих впоследствии на качество производственного процесса и качество ЛП. Помимо указанных разделов показатель «Подлинность» расширен ссылкой на дополнительный метод — иммуноэлектрофорез в агаровом геле, изложенный в соответствующей ОФС.

В частности, в ФС подчеркнуто, что для производства препаратов крови человека используется плазма крови только здоровых доноров. Доноры крови и плазма крови человека должны проходить обследование в соответствии с действующими нормативно-правовыми

Таблица 3

ПЕРЕЧЕНЬ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ НА СУБСТАНЦИЮ И ПРЕПАРАТЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

№ п/п	Наименование фармакопейных статей	Примечание
1	Плазма человека для фракционирования	Взамен ФС 42-0091-02
2	Альбумин человека	Взамен ФС 42-122-04
3	Фактор свертывания крови VII человека	Вводится впервые
4	Фактор Виллебранда	Вводится впервые
5	Фактор свертывания крови VIII человека	Вводится впервые
6	Фактор свертывания крови IX человека	Вводится впервые
7	Иммуноглобулин человека нормальный	Взамен ФС 42-3198-95
8	Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения	Взамен ФС 42-3159-95

документами. Производство препаратов крови человека должно гарантировать сохранение структуры и функции белков крови, обеспечивать специфическую и вирусную безопасность препаратов и исключать контаминацию чужеродными агентами. Для предотвращения попадания вирусов в препараты предусматривается введение в технологию производства нескольких стадий вирусной инактивации и/или элиминации вирусов. Для индивидуальной единицы плазмы необходимо тестирование на отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к вирусу гепатита С, антигена ВИЧ р24, антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2, маркеров к возбудителю сифилиса. В ФС указаны особенности температурных режимов хранения и транспортирования плазмы. Индивидуальные единицы плазмы подвергаются карантинизации в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами. Перед формированием производственного пула индивидуальные единицы плазмы объединяют для проведения испытания на вирусную безопасность методом иммуноферментного анализа и методом полимеразной цепной реакции).

ФС на факторы свертывания крови человека (VII, VIII, IX и фактор Виллебранда), впервые введенные в практику отечественного фармакопейного анализа, являются препаратами белковой фракции крови человека, содержащей гликопротеиновые комплексы (табл.3) [12]. Сырьем для производства данных препаратов является плазма крови здоровых доноров, технология производства включает стадии удаления или инактивации инфекционных агентов. Если для инактивации вирусов в производстве используют химические соединения, их концентрация должна быть снижена до уровня, не влияющего в последующем на безопасность препарата для пациентов. Препараты факторов свертывания крови могут содержать стабилизаторы (альбумин, полисорбат, натрия хлорид, натрия цитрат, кальция хлорид, глицин, лизин и др.) [12]. Раздел «Испытания» начинается с показателя «Описание». В данном разделе внешний вид препаратов факторов крови может быть охарактеризован, как «субстанция в виде порошка белого или бледно-желтого цвета или рыхлого вещества или аморфной гигроскопической массы в виде таблеток. Определение проводится визуально. Раздел «Подлинность» для факторов VII, VIII, IX представлен методами, подтверждающими активность определяемого фактора свертывания крови: методом хромогенного субстрата, или коагулометрическим, агглютинации,

иммуноферментным со ссылкой на ОФС «Определение активности факторов свертывания крови», в которой представлены вышеперечисленные методы [12]. Далее следуют разделы и нормативные требования, относящиеся ко всем 4-м факторам свертывания крови: «Время растворения» с нормой не более 10 мин; «Вода» — не более 2 %; «Механические включения» — должны отсутствовать; «рН» — от 6,5 до 7,5; «Осмоляльность» — не менее 240 мОсм/кг; «Белок» — количественное содержание белка в расчете на флакон или мл восстановленного раствора указывается в нормативной документации. Далее приведены показатели активности соответствующих факторов свертывания крови. Для фактора Виллебранда дано определение анти-А и анти-В гемагглютининов в соответствии с ОФС «Определение анти-А и анти-В гемагглютининов в препаратах иммуноглобулинов человека». Обязательными для факторов свертывания крови являются показатели: «Стабилизаторы»; «Вирусиактивирующие агенты», «Стерильность», «Пирогенность или Бактериальные эндотоксины», «Вирусная безопасность», «Упаковка и Маркировка» и «Хранение»(12).

ВЫВОДЫ

Необходимость разработки общих фармакопейных статей и фармакопейных статей на препараты крови человека с учетом особенностей технологии производственного процесса и современных гармонизированных требований к ЛП крови, обеспечивающих гарантированность качества, эффективность и безопасность для человека актуальна и очевидна.

Приказом МЗ РФ утверждены 40 статей на препараты крови: 32 ОФС и 8 ФС. Из них 11 ОФС и 5 ФС утверждены впервые в практике отечественного фармакопейного анализа. Статьи подготовлены с учетом обеспечения гарантированности качества, эффективности и безопасности ЛП крови человека, поступающих в обращение в РФ, с использованием современных методов фармакопейного анализа, перечня показателей качества и их нормируемых значений, обуславливающих соответствующий уровень оценки качества данной группы препаратов.

В дальнейшем работа по разработке и составлению ОФС и ФС на препараты крови человека будет продолжена с целью обеспечения надлежащего уровня их стандартизации, соответствующего требованиям мировых стандартов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohn EJ. The history of plasma fractionation. In: Andrus EC, ed. *Advances in Military Medicine* 1948; 1: 364–443.
2. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». О внесении изменений от 17.12.2014 г. № 429 в ФЗ в ст. 4 п.2.
3. Report medicine pharmaceuticals biotechnology. Available from: <http://marketpublishers.com>.
4. Дашкова НГ. Обеспечение инфекционной безопасности гемотрансфузий. *Вестник службы крови России* 2006; (3): 12–6.
5. Зубкова НВ. Биотехнологические аспекты эффективной и безопасной переработки донорской плазмы: проблемы и перспективы. *Биопрепараты* 2014; (1): 4–10.
6. Федоров НА, Улов АА, Черкасов ЕГ, Жибурт ЕБ. «Минипул-NAT-скрининг донорской крови на ВИЧ, вирусы гепатитов В и С». Центр крови Минздрава России, Москва. Available from: <http://www.transfusion.ru/doc/gepbc.htm>.
7. Государственная фармакопея СССР. 9-е изд. М.: Медицина, 1961.
8. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина, 1968.
9. Европейская Фармакопея 8.5 изд. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
10. Фармакопея США (USP 38). 2015 г.
11. Реестр зарегистрированных лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Электронный ресурс.
12. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст.1815. Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей от 21.11.2014 г. № 768. Приложения 1, 2.
13. ВОЗ. Безопасная кровь и продукты крови. Руководство по организации, обслуживанию и использованию оборудования холодильной цепи для крови. Available from: <http://www.who.int/blood safety/ru>. 2009 г.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4.

Карякин Александр Вадимович. Заведующий отделом экспертизы, контроля и изучения качества, эффективности, безопасности средств трансфузионной и инфузионной терапии, д-р биол. наук, профессор.

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

Каргина Татьяна Михайловна. Ведущий научный сотрудник Центра фармакопей и международного сотрудничества, канд. биол. наук.

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

Осипова Ирина Григорьевна. Заместитель начальника управления, д-р биол. наук, профессор.

Мовсисянц Арташес Авакович. Начальник испытательного центра экспертизы качества МИБП, профессор, д-р мед. наук.

Кудашева Эльвира Юрьевна. Начальник лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Каргина Татьяна Михайловна; Kargina@expmed.ru

Статья поступила 03.08.2015 г.

REFERENCES

1. Cohn EJ. The history of plasma fractionation. In: Andrus EC, ed. *Advances in Military Medicine* 1948; 1: 364–443.
2. The Federal law 12.04.2010 № 61-FZ "On circulation of medicinal products". On amendments of 17.12.2014 № 429 in the Federal law Article 4 paragraph 2. Available from: <http://marketpublishers.com> (in Russian).
3. Report medicine pharmaceuticals biotechnology. Available from: <http://marketpublishers.com>.
4. Dashkova NG. Ensuring the safety of blood transfusions infectious. *Vestnik sluzhby krovi Rossii* 2006; (3): 12–6 (in Russian).
5. Zubkova NV. Biotechnological aspects of effective and safe processing of donor plasma: problems and prospects. *Biopreparation (Biopharmaceuticals)* 2014; 1(49): 4–10 (in Russian).
6. Fedorov NA, Ulov AA, Cherkasov EG, Zhiburt EB. Minipul-NAT screening donated blood for HIV, hepatitis B and C viruses. Blood Center of Ministry of Health of Russia, Moscow. Available from: <http://www.transfusion.ru/doc/gepbc.htm> (in Russian).
7. The State pharmacopoeia of USSR. 9th ed. M.: Medicine; 1961 (in Russian).
8. The State pharmacopoeia of USSR. 10th ed. M.: Medicine; 1968 (in Russian).
9. European Pharmacopoeia 8.5 ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
10. The United States Pharmacopoeia. (USP 38). 2015.
11. The register of registered medicines FGBI "NTsESMP" electronic resource (in Russian).
12. The Federal law 12.04.2010 № 61-FZ "On circulation of medicines". Collection of laws of the Russian Federation, 2010, № 16, st.1815. On approval of the general pharmacopoeia articles and articles from the pharmacopoeia of 21.11.2014 № 768. Appendices 1, 2 (in Russian).
13. WHO. Safe blood and blood products. Guidelines for the organization, maintenance and use of equipment blood cold chain. 2009. Available from: <http://www.who.int/blood safety/ru> (in Russian).

AUTHORS:

Hematology Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, 4 New Zykovsky ul., Moscow, 125167, Russian Federation.

Karyakin AV. Head of the department of examination, monitoring and studying the quality, efficiency, security agents transfusion and infusion therapy. Doctor of Biological Sciences, professor.

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.

Kargina TM. Leading researcher of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Candidate of Biological Sciences.

Sakanyan EI. Director of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Osipova IG. Deputy head of expertise office of medicines № 1. Doctor of Biological Sciences, professor.

Movsesyants AA. Director of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Kudasheva EYu. Head of Laboratory of immunoglobulins and blood preparations of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 17.08.2015 г.

Актуальные вопросы оценки качества препаратов в лекарственной форме «таблетки»

Е.Л. Ковалева, О.А.Матвеева, Е.Е. Колганова, М.М.Миронова

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

Резюме: Рассмотрены основные направления совершенствования подходов к оценке качества препаратов в лекарственной форме «таблетки» по показателям «Подлинность», «Растворение», «Распадаемость», «Родственные примеси», «Остаточные органические растворители», «Количественное определение». Проведен сравнительный анализ требований ведущих зарубежных фармакопей, материалов ВОЗ и национальных требований по стандартизации таблеток. Обсуждены вопросы, связанные с классификацией препаратов, используемой терминологией в наименованиях выделяемых групп таблеток, различием в выборе методов анализа, подходах к оценке показателей, использовании стандартных образцов. Проведенный анализ позволяет определить национальные требования к качеству таблеток, что особенно важно в связи с предстоящей работой по подготовке фармакопейных статей на лекарственные препараты для Государственной фармакопеи РФ.

Ключевые слова: лекарственные препараты; таблетки; качество; примеси; растворение; распадаемость; органические растворители.

Библиографическое описание: Ковалева ЕЛ, Матвеева ОА, Колганова ЕЕ, Миронова ММ. Актуальные вопросы оценки качества препаратов в лекарственной форме «таблетки». Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 53–59.

RELEVANT ISSUES OF TESTING QUALITY OF DRUGS IN THE FORM OF TABLETS

E.L. Kovaleva, O.A. Matveeva, E.E. Kolganova, M.M. Mironova

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 reviews major ways of streamlining approaches to testing the following quality parameters of drugs presented in the dosage form of tablets: “Identification”, “Dissolution”, “Disintegration”, “Related impurities”, “Residual organic solvents”, “Assay”. The article describes results of a comparative analysis of requirements laid down in the leading world pharmacopoeias, WHO documents and national requirements for tablets standardization. The analysis covers such issues as classification of drugs, terms used to describe various tablet groups, differences in the choice of test methods, as well as in approaches to assessment of parameters and use of reference standards. The analysis makes it possible to define national requirements for tablets quality, which is particularly important in view of the future work on the development of pharmacopoeial monographs on drugs for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation.

Key words: drugs; tablets; quality; impurities; dissolution; disintegration; organic solvents.

Bibliographic description: Kovaleva EL, Matveeva OA, Kolganova EE, Mironova MM. Relevant issues of testing quality of drugs in the form of tablets. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 53–59.

Число основных лекарственных форм, которые находятся в обращении в настоящее время на российском рынке, составляет более 40 [1]. Самая большая группа среди них — препараты в лекарственной форме «таблетки».

Таблетки — твердая дозированная лекарственная форма, обычно получаемая прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ.

Требования к препаратам в лекарственной форме «таблетки» приведены в ведущих фармакопеях, однако частные статьи на препараты включены не везде [2–4].

Методология ведущих зарубежных фармакопей в формировании стандартов, регламентирующих качество таблеток, имеет существенные различия.

Процесс гармонизации фармакопеи Японии, Американской и Европейской фармакопей, начатый 25 лет назад, осуществляется медленно.

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала разработку правил по надлежащей фармакопейной практике (GPhP), целью

которых является создание унифицированных стандартов качества, в том числе на лекарственные формы [5]. Работа над документом — на завершающем этапе.

В РФ требования к оценке качества таблеток были определены в ГФ XI, (статья «Таблетки»), ОФС 42-0003-04 «Растворение», общих фармакопейных статьях ГФ XII изд., ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», Руководстве по экспертизе лекарственных средств (глава «Правила составления, изложения и оформления нормативной документации на препараты в лекарственной форме «таблетки»») [3, 4, 6–8]. В мае 2015 г. утратил силу приказ Минздрава РФ от 1 ноября 2001 г. № 388 «О государственных стандартах качества лекарственных средств, то есть действие ОСТ 91500.05.001-00 прекращено [9].

В настоящее время для ГФ XIII подготовлены проекты ОФС, в том числе, регламентирующие требования к стандартизации препаратов, в лекарственной форме «таблетки» [10]:

1. Таблетки
2. Растворение для твердых дозированных форм

3. Распадаемость таблеток и капсул
4. Прочность таблеток на раздавливание
5. Истираемость таблеток
6. Остаточные органические растворители
7. Однородность дозирования (утверждена)
8. Однородность массы дозированных лекарственных форм
9. Микробиологическая чистота
10. Потеря в массе при высушивании (утверждена)
11. Определение воды (утверждена)
12. Распадаемость суппозиторий и вагинальных таблеток

Наличие или отсутствие оболочки, скорость и характер высвобождения действующего вещества, способ применения, путь введения, способ получения таблеток определяют их классификационное разделение.

По наличию оболочки выделяют таблетки, покрытые оболочкой, и покрытые пленочной оболочкой. По скорости и характеру высвобождения определяют таблетки с обычным и модифицированным высвобождением; среди таблеток с модифицированным высвобождением — таблетки кишечнорастворимые (отсроченное высвобождение), таблетки с пролонгированным высвобождением (замедленное непрерывное высвобождение), таблетки с пульсирующим высвобождением и др. По способу получения выделяют таблетки-лиофилизат.

По способу применения и пути введения классифицированы: таблетки растворимые, диспергируемые, шипучие, таблетки вагинальные и т.д.

Классификация таблеток неразрывно связана с необходимостью стандартизации терминологии, используемой в наименовании для каждой из выделенных групп.

По поручению первого Заместителя Министра здравоохранения Российской Федерации от 16 марта 2015 г. № 36 подготовлен проект «Перечня наименований лекарственных форм», в котором приведены рекомендуемые наименования лекарственных форм, дефиниции для каждого указанного наименования, даны пояснения относительно способа формирования на-

именования лекарственной формы. В Перечне указаны основные наименования выделяемых групп таблеток (таблица 1).

В общем случае после основного наименования «таблетки» приводится «путь введения», «свойства» и «технологические признаки»: например, таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением покрытые пленочной оболочкой. В наименовании лекарственной формы «таблетки» не указывается «для приема внутрь».

Анализ всех лекарственных средств (ЛС) проводится с целью установления подлинности, оценки чистоты и контроля содержания лекарственных веществ. При оценке качества препаратов дополнительно включаются испытания по характерным для данной лекарственной формы показателям.

Нами обобщены и сформулированы требования к стандартам качества препаратов в лекарственной форме «таблетки».

Перечень разделов нормативной документации на препараты в лекарственной форме «таблетки» включает:

1. Состав.
2. Описание.
3. Подлинность.
4. Однородность массы.
5. Определение вспомогательных веществ.
6. Распадаемость и/или Растворение.
7. Родственные примеси.
8. Дисперсность суспензии.
9. Потеря в массе при высушивании или Вода.
10. Остаточные органические растворители.
11. Микробиологическая чистота.
12. Однородность дозирования.
13. Количественное определение.
14. Упаковка.
15. Маркировка.
16. Транспортирование.
17. Хранение.
18. Срок годности.

Разделы 1–4, 6, 7, 11, 13–15, 17, 18 являются обязательными.

Таблица 1

ТЕРМИНЫ НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ (проект «Перечень наименований и определений лекарственных форм»)

таблетки	таблетки жевательные
таблетки вагинальные	таблетки защечные
таблетки вагинальные шипучие	таблетки защечные мукоадгезивные
таблетки внутриматочные	таблетки кишечнорастворимые
таблетки, диспергируемые в полости рта	таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением
таблетки диспергируемые	таблетки-лиофилизат
таблетки для имплантации	таблетки подязычные
таблетки для ингаляций	таблетки, покрытые оболочкой
таблетки для приготовления... <...> капель... (см. раздел «Капли»)	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
<...> раствора... (см. раздел «Раствор»)	таблетки растворимые
<...> суспензии... (см. раздел «Суспензии»)	таблетки с модифицированным высвобождением
	таблетки с пролонгированным высвобождением
таблетки для рассасывания	таблетки шипучие

Включение остальных разделов зависит от природы действующего вещества, специфики лекарственной формы, дозировки, способа применения, технологии получения.

Показатели «Прочность на истирание» и «Прочность таблеток на раздавливание» относят к технологическим и не требуется их включение в нормативную документацию, но в материалах досье должны быть представлены соответствующие данные.

Установление подлинности относится к универсальным испытаниям для всех лекарственных препаратов (ЛП). В проекте правил ВОЗ по надлежащей фармакопейной практике указано, что раздел «Подлинность» должен включать как минимум две процедуры для идентификации действующего вещества в ЛП. Одного испытания может быть достаточно, только если используемый метод является высокоспецифичным (например, ИК-спектроскопия).

Британская фармакопея (БФ) также рекомендует сохранять преемственность, используя для идентификации в ЛП те же методы, что и в субстанции, если это возможно [11].

Практически половина монографий на таблетки в БФ и около трети монографий в Американской фармакопее (АФ) [12] включают метод ИК-спектроскопии. В БФ при использовании ИК-спектроскопии предусмотрено сравнение со стандартными рисунками ИК-спектров, в АФ — со спектрами фармакопейных стандартных образцов (СО) (USP RS), полученными в ходе анализа.

К основным методам установления подлинности следует также отнести хроматографические методы. В АФ ВЭЖХ является приоритетным хроматографическим методом идентификации. Для установления подлинности в БФ, наряду с ВЭЖХ, в равной мере используется метод ТСХ, нередко в комбинации с ВЭЖХ.

В БФ и АФ идентификацию также проводят с использованием УФ-спектрофотометрии, при этом в БФ спектры оцениваются по положению максимумов и минимумов или соотношению оптических плотностей при определенных длинах волн, а в АФ сопоставляются спектры стандартного и испытуемого растворов (таблица 2).

В Руководстве по экспертизе ЛС отмечается, что для установления подлинности действующего вещества рекомендуется сочетание физико-химических

методов: хроматографии (ВЭЖХ, ТСХ, ГХ), абсорбционной спектрофотометрии, ИК-спектроскопии и химических методов анализа. При применении ИК-спектроскопии возможно использовать как стандартные образцы, так и рисунки стандартных ИК спектров. Для УФ-спектрофотометрии допускается сравнивать УФ спектры испытуемого и стандартного растворов, а также проводить оценку по положению максимумов, минимумов испытуемого раствора или же оценивать отношение оптических плотностей при определенных длинах волн (таблица 2).

Испытания на растворение и распадаемость являются характерными для лекарственной формы «таблетки».

Тест «Растворение» предназначен для определения количества действующего вещества, которое за определенный промежуток времени в указанных условиях должно высвободиться в среду растворения.

Ведущими зарубежными фармакопеями требования к проведению испытания гармонизированы. Действующая до настоящего времени в РФ ОФС 42-0003-04 «Растворение» и проект ОФС «Растворение твердых дозированных форм» для ГФ XIII соответствуют международным фармакопейным требованиям. Испытание является трехэтапным. На первом этапе оцениваются результаты, полученные в каждой из 6 таблеток. Нормирование предусматривает учет величины Q в процентах от заявленного содержания действующего вещества. Если одно из значений не соответствует норме, испытание проводится на следующих 6 таблетках, при этом если для второго этапа также отмечается несоответствие нормам, то на третьем этапе проверяют 12 таблеток. Оценивают результаты, полученные по 24 таблеткам.

В монографиях АФ для ЛП, содержащих действующее вещество с низкой растворимостью и/или низкой проницаемостью в желудочно-кишечном тракте, или ЛП с модифицированным высвобождением приводятся несколько методик теста «Растворения» (до 5–6 методик), поскольку такие ЛП могут иметь разные условия растворения.

В последние годы все большее применение в медицинской практике находят комбинированные ЛП, содержащие два и более действующих веществ. Для многокомпонентных ЛП АФ предусматривает испытание для каждого действующего вещества. ОФС 42-0003-04 «Растворение» и проект ОФС для ГФ XIII допускают

Таблица 2

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПОДЛИННОСТИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ЛП МЕТОДАМИ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ И УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Метод	Способ оценки результатов	Зарубежные фармакопеи	Нормативные документы в РФ
ИК-спектроскопия	Сравнение ИК спектра испытуемого образца со спектром СО	АФ	Руководство по экспертизе ЛС
	Сравнение ИК-спектра испытуемого образца со стандартным ИК спектром	БФ	
УФ-спектрофотометрия	Сравнение спектров испытуемого раствора и раствора СО	АФ	
	Указывают положение всех максимумов, минимумов при их наличии в указанной области или оценивают отношение оптических плотностей при определенных длинах волн	БФ	

**УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ НА РАСПАДАЕМОСТЬ
ТАБЛЕТОК (ПРОЕКТЫ ОФС ДЛЯ ГФ XIII)**

Наименование лекарственной формы	Количество образцов для испытания	Использование прибора для определения	Температурные условия, °С	Время распадаемости
Таблетки без оболочки	6 + 12	+	37 ± 2	≤ 15 минут
Таблетки, покрытые оболочкой	6 + 12	+	37 ± 2	≤ 30 минут
Таблетки растворимые	6 + 12	+	15 - 25	≤ 3 минут
Таблетки диспергируемые	6 + 12	+	15 - 25	≤ 3 минуты
Таблетки диспергируемые в полости рта	6 + 12	+	15 - 25	≤ 3 минуты
Таблетки для применения в полости рта	6 + 12	+	37 ± 2 °С	Приводят в частной статье.
Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой	6 + 12	+	37 ± 2	Не должны распадаться в кислой среде как минимум в течение 1 часа В буферном растворе ≤ 1 час
Шипучие таблетки	6	Лабораторный стакан	15 - 25	≤ 5 минуты
Таблетки-лиофилизат	6	Лабораторный стакан	15 - 25	≤ 3 минуты
Таблетки вагинальные	3	+	36,5 ± 0,5	≤ 30 минут

проводить испытание по наименее растворимому действующему веществу.

Испытание на распадаемость проводится с целью определения способности таблетки распадаться в жидкой среде в определенных условиях в течение установленного времени. Требования к проведению испытания в проекте ОФС «Распадаемость таблеток и капсул» для ГФ XIII соответствуют гармонизированной монографии в АФ и ЕФ. Определение распадаемости является двухступенчатым. Для его проведения отбирают 18 таблеток. Сначала проводится испытание на 6 таблетках, если 1 или 2 таблетки не распались, проверяют следующие 12 образцов. Только для вагинальных (3 таблетки), шипучих таблеток и таблеток-лиофилизатов (6 таблеток) определение одноэтапное, при этом все таблетки должны распаться (таблица 3).

Показатель «Распадаемость» является обязательным для таблеток, диспергируемых в полости рта, шипучих, растворимых, диспергируемых таблеток, таблеток, полученных способом лиофилизации. Для шипучих и таблеток-лиофилизатов определение распадаемости проводят в лабораторном стакане, а не на приборе.

Если природа и предполагаемое использование препарата определяют, что тест «Растворение» не является подходящим (например, таблетки, содержащие растительные экстракты, пищеварительные ферменты и т.д.), то проводится испытание на распадаемость.

В Руководство по экспертизе ЛС включены критерии, принятые БФ и руководством ИСН (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для использования у человека) Q6A по спецификациям [13], для оценки возможности замены теста «Растворение»

испытанием на распадаемость. В основу этого подхода положена биофармацевтическая классификационная теория. Должны одновременно выполняться следующие условия:

- действующее вещество относится к высоко растворимым;
- лекарственный препарат является быстрорастворимым;
- установлена взаимосвязь между испытаниями на распадаемость и растворение или показано, что определение распадаемости является более адекватным тестом, чем тест «Растворение».

В РФ в ОСТ 42-506-96 «Порядок разработки, согласования и утверждения нормативной документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье» для таблеток раздел «Посторонние примеси» был включен как рекомендуемый для проектов фармакопейных статей [14]. Традиционно в РФ этот показатель назывался «Посторонние примеси». При подготовке ГФ XIII принято решение использовать название «родственные примеси» как более адекватное.

Дискуссионным является вопрос о необходимости контроля в ЛП технологических примесей фармацевтической субстанции.

В руководстве ИСН Q3В «Примеси в новых лекарственных продуктах» («Impurities in New Drug Products») [15], в АФ отмечается, что нет необходимости проверять в готовой лекарственной форме побочные продукты синтеза, уже проконтролированные в субстанции до производства препарата. В РФ сейчас также нет требования контроля технологических примесей в ЛП.

Подход БФ иной: информация о примесях в фармацевтических субстанциях доступна только тем, кто

знает детально свойства исходного активного компонента. Для аналитика, который имеет дело только с готовой лекарственной формой, профиль примесей, обусловленных синтезом действующего вещества, является средством оценки фармакопейного качества субстанции, которая была использована. Поэтому такие тесты включены в монографии БФ на лекарственные препараты.

В проекте правил ВОЗ по надлежащей фармакопейной практике предлагается компромиссный вариант: если примеси синтеза субстанции токсичны или они обнаруживаются в ЛП на уровне, превышающем предел для неспецифицируемых примесей, то они должны контролироваться в ЛП.

Контроль органических примесей осуществляется, как правило, хроматографическими методами. Предпочтительнее использование метода ВЭЖХ.

Согласно Руководству ICH Q3В методология оценки содержания продуктов распада в готовой лекарственной форме основывается на максимальной суточной дозе, которую получает пациент, принимающий препарат. Этот подход рекомендуется использовать всем разработчикам ЛП.

Все более широкое применение комбинированных ЛП и включение их в фармакопеи обуславливает необходимость определения методических подходов к оценке примесных продуктов действующих веществ. Анализ двухкомпонентных препаратов в лекарственной форме «таблетки», включенных в БФ и АФ, показал, что используются разные способы оценки примесей в двухкомпонентных препаратах. Выделяются следующие группы препаратов, в которых предусмотрено:

1. Определение идентифицированных и неидентифицированных примесей каждого из действующих веществ.
2. Определение идентифицированных примесей для каждого из действующих веществ и неидентифицированных — только по одному действующему веществу.
3. Определение только идентифицированных примесей каждого действующего вещества.
4. Определение идентифицированных и неидентифицированных примесей примесей для одного действующего вещества, для другого действующего вещества определяют только неидентифицированные примеси.
5. Определение примесей только одного из действующих веществ.

Всего в АФ включено 42 монографии на таблетки, содержащие два действующих вещества, в которых предусмотрено определение примесей, в БФ — 22, причем около 40 % монографий в той и другой фармакопее предусматривают контроль примесей только одного действующего вещества

АФ пересматривает статью <1086> «Примеси в лекарственных веществах и лекарственных препаратах» («Impurities in Drug Substances and Drug Products»). В проекте указано, что в препаратах, содержащих несколько действующих веществ, целесообразно содержание неидентифицированных продуктов деструкции оценивать по действующему веществу, присутствующему в более высокой дозе [16]. При этом в действующих монографиях АФ используются различные способы оценки, а в монографии на Losartan potassium and Hydrochlorothiazide Tablets способы

оценки отличаются для разных дозировок: для дозировок 50 + 12,5 мг и 100 + 25 мг неидентифицированные примеси оцениваются относительно лозартана калия, а для 100 + 12,5 мг — относительно гидрохлоротиазида.

Поскольку в фармакопее описано небольшое количество комбинированных препаратов (65 монографий на все лекарственные формы в АФ и 52 — в БФ) и методические подходы к оценке примесей действующих веществ различные, производители дженериков, не имея руководящих указаний, также используют в нормативной документации все возможные способы оценки примесей, в результате чего становится затруднительным проводить сопоставление ЛП по профилю примесей. Этот вопрос требует методического обоснования, и мы работаем в соответствующем направлении.

Органические растворители могут использоваться при производстве таблеток в составе смеси для гранулирования или при нанесении пленочной оболочки таблетки. В этом случае в нормативной документации должен быть предусмотрен контроль остаточных количеств растворителей. Пределы допустимого содержания остаточных количеств органических растворителей определены ОФС 42-0057-07 «Остаточные органические растворители» ГФ XII. Растворители 1 и 2 классов токсичности должны быть идентифицированы и количественно определены. Для этих целей обычно используется метод ГХ. Для растворителей 3 класса, если величина потери в массе при высушивании не превышает 0,5 %, количественное определение не вводится.

Международным подходом предусматривается оценка риска, исходя из возможности наличия остаточных количеств органических растворителей в действующем и вспомогательных веществах [2]. Если содержание остаточных количеств органических растворителей в действующем или вспомогательном веществах превышает установленные фармакопеей предельно допустимые значения, должна быть проведена расчетным способом оценка риска возможности превышения содержания остаточных органических растворителей в таблетке. Если расчетное значение в ЛП превышает установленные пределы, тестирование ЛП должно подтвердить снижение содержания органических растворителей в процессе производства.

Установление предела содержания органического растворителя в таблетке должно быть основано на величине предельно допустимой суточной дозы растворителя и максимальной суточной дозы препарата, указанной в инструкции по медицинскому применению.

Проведенный анализ показал, что в АФ основным методом оценки содержания действующего вещества в таблетках является ВЭЖХ. Существенно реже определение проводится методом спектрофотометрии (в сравнении со СО) и еще реже используется титриметрия. В БФ методы ВЭЖХ и спектрофотометрии востребованы в равной степени. При контроле спектрофотометрическим методом в БФ содержание действующего вещества рассчитывается, как правило, по величине удельного показателя поглощения.

В Руководстве по экспертизе ЛС, АФ, проекте правил ВОЗ для определения содержания действующих ве-

шеств рекомендуется использование специфического, показывающего стабильность препарата метода. Как правило, это метод ВЭЖХ.

В проекте правил ВОЗ по надлежащей фармакопейной практике, в БФ указано, что следует стремиться к тому, чтобы методика количественного определения в лекарственной форме соответствовала методике, используемой в субстанции. На практике это не всегда возможно. ВОЗ рекомендовано применение в первую очередь метода ВЭЖХ для количественного определения в ЛП. Но в ЕФ все еще значительную часть составляют монографии на субстанции с объемным методом количественного определения. Также могут возникать трудности с трансфером методики из субстанции в ЛП, поскольку различные вспомогательные вещества в ЛП могут влиять на проведение анализа, так что сквозная стандартизация — это задача на перспективу.

Определение содержания вспомогательных веществ. В ГФ XI был предусмотрен контроль содержания таль-

ка в таблетках. Это, в первую очередь, было связано с качеством талька, используемого в отечественной фармацевтической отрасли.

Тальк, полисорбат-80, стеариновая кислота, стеараты кальция и магния, аэросил могут замедлять скорость распадаемости таблетки и растворение действующего вещества, поэтому их содержание в таблетках ограничивается (содержание талька $\leq 3\%$, аэросила $\leq 10\%$, стеариновой кислоты, кальция и магния стеаратов, полисорбата-80 — не более 1%).

Некоторые фирмы вводят в состав таблеток консерванты. Включение консервантов в состав таблеток требует надлежащего обоснования. Если ЛП длительного применения, то контроль консервантов обязателен.

Таким образом, определены основные направления совершенствования подходов к оценке качества препаратов в лекарственной форме «таблетки», что особенно актуально ввиду планируемой подготовки проектов фармакопейных статей на препараты для ГФ РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проект Приказа Минздрава России «Об утверждении перечня наименований лекарственных форм». Available from: <http://regulation.gov.ru/project/23007>.
2. European Pharmacopoeia 8th ed., Supplement 8.2. European Directorate for the Quality of Medicines. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
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.
5. Good pharmacopoeial practices. Working document QAS/13.526/Rev.6 July 2015. Document for comments. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GPhP-QAS13-526-Rev6-meeting_24072015.pdf.
6. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» (утв. приказом Минздрава РФ от 1 ноября 2001 г. N 388, утратил силу с 29 мая 2015 года на основании приказа Минздрава России от 24 апреля 2015 года N 209н).
7. Руководство по экспертизе лекарственных средств, Том II. М.: Гриф и К, 2013.
8. Общая Фармакопейная Статья «Растворение» ОФС 42-0003-04 (утверждено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Приказ от 13.09.2004 № 145-ПР/04).
9. Приказ Минздрава России от 24 апреля 2015 года N 209н О признании утратившим силу приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2001 года N 388 «О государственных стандартах качества лекарственных средств».
10. Список общих фармакопейных статей и фармакопейных статей. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey>.
11. British Pharmacopoeia 2015th ed. The British Pharmacopoeia Commission. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com>.
12. United States Pharmacopoeia, 38th edition Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf>.
13. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ICH harmonized tripartite guideline. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf.
14. ОСТ 42-506-96 «Порядок разработки, согласования и утверждения нормативной документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье».
15. Impurities in New Drug Products Q3B(R2) ICH harmonized tripartite guideline. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf.
16. Impurities in Drug Substances and Drug Products (<1086>). Available from: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/chapter_1086.pdf.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Ковалева Елена Леонардовна. Заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.

REFERENCES

1. Draft Order of the Russian Ministry of Health «On approving the list of types of dosage forms». Available from: <http://regulation.gov.ru/project/23007> (in Russian).
2. European Pharmacopoeia 8th ed., Supplement 8.2. European Directorate for the Quality of Medicines. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
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).
5. Good pharmacopoeial practices. Working document QAS/13.526/Rev.6 July 2015. Document for comments. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GPhP-QAS13-526-Rev6-meeting_24072015.pdf.
6. OST 91500.05.001-00 «Standards for Quality of Medicines. Basic provisions» (approved by the order of the Ministry of Health dated November 1, 2001 № 388, repealed from 29 May 2015 on the basis of Order Ministry of Health of Russia on April 24th, 2015 № 209n) (in Russian).
7. Mironov AN, ed. Guideline for expertise of drugs. V. II. Moscow: Grif i K; 2013 (in Russian).
8. General Pharmacopoeial article «Dissolution» OFS 42-0003-04 (approved by the Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development Order from 13.09.2004 № 145-PR/04) (in Russian).
9. Order of the Russian Ministry of Health on April 24, 2015 № 209n Invalidity of the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 1, 2001 № 388 «About the state quality standards of drugs» (in Russian).
10. List of general pharmacopoeial articles and pharmacopoeial articles. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey> (in Russian).
11. British Pharmacopoeia 2015th ed. The British Pharmacopoeia Commission. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com>.
12. United States Pharmacopoeia, 38th edition Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf>.
13. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A ICH harmonized tripartite guideline. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf.
14. OST 42-506-96 «Procedure for the development, coordination and approval of regulatory documents on medicines and medicinal herbs» (in Russian).
15. Impurities in New Drug Products Q3B(R2) ICH harmonized tripartite guideline. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf.
16. Impurities in Drug Substances and Drug Products (<1086>). Available from: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/chapter_1086.pdf.

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.
Kovalova EL. Deputy Director of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Матвеева Оксана Анатольевна. Заместитель начальника управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Колганова Екатерина Евгеньевна. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Миронова Мария Михайловна. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Matveeva OA. Deputy head of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

Kolganova EE. 1st category expert of expertise office № 1 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

Mironova MM. 1st category expert of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ковалева Елена Леонардовна. Kovaleva@expmed.ru

Статья поступила 20.06.2015 г.

Принята к печати 27.08.2015 г.

Фармакоэкономика спастических форм детского церебрального паралича

Р.И. Ягудина¹, А.Ю. Куликов¹, Н.И. Королева¹, Д.Т. Угрехелидзе²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики,

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

Резюме: Детский церебральный паралич (ДЦП) — одно из наиболее распространенных и социально-значимых неврологических заболеваний, влияющих как на различные аспекты физического и психического развития детей с самого рождения, так и на этапы их личностного становления и дальнейшей адаптации в социуме. В последние годы в Российской Федерации отмечается рост детской неврологической инвалидности, первое место в ее структуре занимает детский церебральный паралич. Учитывая пожизненное течение данного заболевания, оно приобретает огромное как медицинское, так и социально-экономическое значение. В частности, необходимо использовать наиболее рациональные (как с точки зрения эффективности и безопасности, так и с точки зрения затрат) для сложившихся условий технологии здравоохранения. Наиболее подходящим для решения этих задач инструментом является фармакоэкономический анализ. При этом проведение данного вида исследований в области ДЦП, равно как и в любой другой нозологии, сопряжено с необходимостью учета определенных особенностей на этапах планирования и реализации исследования. В данной статье авторами были выделены особенности методики проведения фармакоэкономического анализа в рамках оценки технологий здравоохранения в области ДЦП.

Ключевые слова: спастичность; детский церебральный паралич; фармакоэкономический анализ; моделирование; анализ затрат; анализ эффективности; критерии эффективности; анализ «влияния на бюджет»; оценка технологий здравоохранения.

Библиографическое описание: Ягудина РИ, Куликов АЮ, Королева НИ, Угрехелидзе ДТ. Фармакоэкономика спастических форм детского церебрального паралича. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 60–64.

PHARMACOECONOMICS OF SPASTIC CEREBRAL PALSY

R.I. Yagudina¹, A.U. Kulikov¹, N.I. Koroleva¹, D.T. Ugrehelidze²

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 organization of medicines provision and pharmacoeconomics,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 117418, Moscow, Russia

Abstract: Cerebral palsy (CP) is one of the most widespread and socially significant neurological diseases that affect both various aspects of physical and psychoverbal development of children since birth and stages of their personal development and adaptation in society. Over the last years there has been an increase in the number of children with disabilities in Russia, and it should be noted that CP ranks first among neurological disabilities in children. Given the lifetime course of this disease, CP acquires a huge medical and socioeconomic relevance. In particular, it is necessary to use the most efficient medical technologies (from the point of view of both efficacy, safety and costs). Pharmacoeconomic analysis is the most suitable tool for solving these tasks. However, when performing pharmacoeconomic analysis in the field of cerebral palsy, as well as in any other disease area, it is obligatory to take into account certain peculiarities at the planning and implementation stages. The authors of the article have identified specific features of pharmacoeconomic analysis methods based on assessment of health technologies related to cerebral palsy.

Key words: spasticity; cerebral palsy; pharmacoeconomic analysis; modeling; cost analysis; efficiency analysis; efficiency criteria; budget impact analysis; health technologies assessment.

Bibliographic description: Yagudina RI, Kulikov AU, Koroleva NI, Ugrehelidze DT. Pharmacoeconomics of spastic cerebral palsy. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 60–64.

Детский церебральный паралич (ДЦП), был впервые описан в 1843 году английским ортопедом Вильямом Джоном Литтлем. Учёный предположил, что имеется связь между нарушениями течения беременности, патологией родов, недоношенностью, асфиксией новорожденных и развитием ортопедических нарушений с формированием пареза, спастичности в ногах и эквинусной деформации стоп. Современная трактовка термина «ДЦП» была предложена М. Вах с соавт. в 2005 году. Согласно ей, ДЦП — это термин, объединяющий группу стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к ограничению функцио-

нальной активности и двигательным нарушениям, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребёнка. При ДЦП двигательная патология часто сочетается с нарушениями чувствительности и перцепции, когнитивными и коммуникативными дисфункциями, нарушениями речи и развития ребенка, симптоматической эпилепсией [1].

Несмотря на успехи современной медицины, совершенствование методов родовспоможения и выхаживания новорожденных, частота развития ДЦП остается примерно одинаковой и составляет, по данным раз-

ных авторов, 2,0–3,6 случая на 1000 живых новорожденных. ДЦП по-прежнему является основной причиной детской неврологической инвалидности в мире [1]. Среди недоношенных детей частота ДЦП выше и составляет около 1%. У новорожденных с массой тела менее 1500 г распространенность ДЦП увеличивается до 5–15%, а при экстремально низкой массе тела — до 25–30%. Многоплодная беременность повышает риск развития ДЦП: частота болезни при одноплодной беременности составляет 0,2%, при двойне — 1,5%, при тройне — 8,0%, при четырехплодной беременности — 43%. Тем не менее, в течение последних 20 лет параллельно с ростом числа детей, родившихся от многоплодных беременностей с низкой и экстремально низкой массой тела, наблюдается тенденция к снижению частоты развития ДЦП в данной популяции. В Российской Федерации распространенность зарегистрированных случаев ДЦП составляет 2,2–3,3 случая на 1000 новорожденных [1].

По данным Министерства здравоохранения в 2012 году в Российской Федерации проживает 74 532 больных детским церебральным параличом [7]. Согласно международным данным, частота спастических форм ДЦП составляет 75%. Таким образом, авторы заключили, что число спастическими формами ДЦП в Российской Федерации составляет 55 899 человек.

К базисной терапии спастических форм ДЦП согласно Европейскому консенсусу детских неврологов относятся: проведение физиотерапии, применение миорелаксантов центрального действия, проведение гипсования и применение препаратов ботулинического токсина типа А [2]. Своевременная целенаправленная коррекция мышечного тонуса способствует изменению паттерна ходьбы, вертикализации и опороспособности нижних конечностей, овладению новыми навыками движения и существенному улучшению качества жизни пациентов [2, 6].

Высокая стоимость комплексной терапии больных ДЦП и социальная значимость данного заболевания обуславливает необходимость сравнительного фармакоэкономического анализа применения различных видов терапии спастических форм ДЦП с целью снижения затрат бюджета здравоохранения и оптимизации имеющихся схем лечения.

В соответствии с вступившем в силу Постановлением Правительства РФ № 871 от 28 августа 2014 года «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» фармакоэкономический анализ является неотъемлемой частью предложения по включению лекарственного препарата в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов, перечень дорогостоящих лекарственных препаратов, и перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, что обуславливает определённые требования к процессу его проведения.

В целом, процесс фармакоэкономического анализа состоит из ряда этапов:

- поиск и выделение исследуемой проблемы, формулировка гипотезы исследования;
- определение альтернатив для сравнения;
- выбор конкретных методик фармакоэкономического анализа: анализ «стоимости болезни»,

анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «влияния на бюджет»;

- анализ эффективности: выбор критерия эффективности, проведение необходимых расчетов;
- анализ затрат: выделение учитываемых разделов затрат, проведение необходимых расчетов;
- реализация выбранного ранее метода фармакоэкономического анализа;
- анализ чувствительности;
- интерпретация результатов и формулировка выводов [3, 5].

В настоящей статье авторы предлагают рассмотреть ряд наиболее важных особенностей, которые, по их мнению, должны быть учтены при проведении фармакоэкономического анализа лекарственных средств (технологий здравоохранения), используемых в терапии спастических форм детского церебрального паралича.

ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛС, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЦП

Наиболее важным этапом анализа эффективности является тщательный информационный поиск с использованием определенных критериев отбора клинических исследований. Авторы предлагают следующий набор критериев, необходимых для корректного сопоставления клинических результатов:

- Возраст больных от 2 до 14 лет
- Отсутствие контрактур в спастических мышцах нижних конечностей
- Пациенты ранее не переносили хирургические операции на исследуемых мышцах
- Пациенты не принимали миорелаксанты центрального действия при терапии БТА, не получали блокаду фенолом и этанолом
- БТА вводился в одни и те же мышцы
- Эквинусная установка: m. Gastrocnemius, m. Soleus
- Эквиноварусная установка: m. Gastrocnemius, m. Soleus, Tibialis posterior
- На начало исследования степень спастичности в исследуемых мышцах выше 2 баллов по модифицированной шкале Эшфорта
- Пациенты могли передвигаться самостоятельно или с использованием ходунков

В ходе анализа эффективности терапии спастических форм ДЦП необходимо рассматривать функциональные критерии эффективности, такие как снижение мышечного тонуса по модифицированной шкале Эшфорта (Modified Ashworth Scale), изменение глобальных моторных функций по шкале GMFM-88, а также критерий, наиболее важный с точки зрения формирования бюджетов здравоохранения — доля пациентов, избежавших хирургических вмешательств на конец цикла терапии.

Согласно клиническим рекомендациям модифицированная шкала Эшфорта является наиболее широко используемым методом оценки мышечного тонуса у пациентов с неврологическими расстройствами в настоящее время. Преимуществами использования описываемой шкалы являются надежность, простота обработки результатов, корреляция со шкалами инвалидизации.

МОДИФИЦИРОВАННАЯ ШКАЛА ЭШФОРТА

Баллы	Изменения
0	Нет повышения мышечного тонуса
1	Незначительное повышение тонуса в виде незначительного сопротивления в конце движения
1 +	Незначительное повышение мышечного тонуса, которое проявляется минимальным сопротивлением (напряжением) мышцы при совершении оставшегося (менее половины) объема движения
2	Заметное увеличение мышечного тонуса (практически по всему объему движения), но движение производится легко
3	Значительное повышение мышечного тонуса, пассивные движения затруднены
4	Грубые нарушения мышечного тонуса, затрудняющие ходьбу или выполнение элементарных действий

Для оценки мышечного тонуса врач медленно пассивно сгибает или разгибает конечность пациента в определенном сегменте и оценивает степень сопротивления мышцы данному растяжению в баллах по MAS.

Модифицированная шкала Эшфорта является наиболее часто используемым способом оценки мышечного тонуса, по мнению многих специалистов, так она обеспечивает наиболее корректное сравнение степени спастичности при различных схемах терапии [16].

Для оценки изменения глобальных моторных функций к концу 4 месяца использовались международные рандомизированные исследования с данными по шкале измерения больших моторных функций с 88 пунктами оценки — GMFM-88 (Gross Motor Function Measure-88). Шкала была создана группой специалистов «Центра исследования детской инвалидности» Канадского университета МакМастер и являются международным стандартом оценки моторных навыков пациентов с ДЦП, представляющих собой детальный список из 88 заданий, объединённых в крупные блоки: перемещение в положении лёжа, сидя, ползание, ходьба, бег и прыжки. Владение ребенком каждым навыком оценивается по четырехбалльной системе:

- 0 — отсутствие попытки выполнения задания;
- 1 — попытка выполнения задания;
- 2 — частичное выполнение задания;
- 3 — полное выполнение задания.

Полученные баллы суммируются, и по специальной формуле рассчитывается количественный показатель моторного развития. Часто в клинических исследованиях указывается изменение по целевому блоку, которое может выражаться в процентах от максимального значения. Одним из вариантов предоставления данных являются значения улучшения в блоке «Ходьба» в процентном соотношении на 4 месяц терапии [11].

Формирование контрактур и деформаций конечностей у детей с ДЦП нередко вызывает необходимость в хирургической коррекции. В долгосрочной перспективе операции у детей старшего возраста с ДЦП имеют меньший риск рецидивов по сравнению с операциями, проведенными в младшем детском возрасте. В связи с этим особую важность представляет влияние терапии ботулиническим токсином на вероятность снижения частоты проведения ортопедических операций или на возможность переноса на более поздний период за счет снижения спастичности и предупреждения контрактур [15, 16]. Для данной цели необходимо проводить не прямое сравнение по оценке доли пациентов, избежавших хирургических операций.

Базовым критерием эффективности должна служить доля пациентов, избежавших хирургических вме-

шательств на конец цикла терапии, так как помимо своей клинической важности, данный критерий эффективности является наиболее подходящим с точки зрения фармакоэкономического анализа, позволяя просчитать влияние снижения частоты операций на бюджет здравоохранения.

ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ЗАТРАТ ЛС, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЦП

Согласно классической методологии фармакоэкономического анализа в процессе исследования могут учитываться медицинские и немедицинские затраты, в рамках последних, в свою очередь, могут учитываться прямые и непрямые затраты.

Под медицинскими затратами объединяются затраты на обследование, лабораторную диагностику, медицинские процедуры, затраты на ортопедические операции, пребывание в стационаре, а также на лекарственные препараты.

При проведении фармакоэкономического анализа спастических форм детского церебрального паралича необходимо учитывать прямые и непрямые затраты:

- Прямые затраты:
 - Затраты на коррекцию побочных эффектов
 - Затраты на стационарную медицинскую помощь согласно стандартам
 - Затраты на амбулаторно-поликлиническую медицинскую помощь согласно стандартам
 - Затраты на санаторно-курортную медицинскую помощь
 - Затраты на проведение этапного гипсования
 - Затраты на ортопедические операции
- Непрямые затраты:
 - Пенсии по инвалидности
 - Пособие по уходу за детьми-инвалидами

Особое внимание следует обратить на расчет затрат на проведение ортопедических операций, необходимых при прогрессировании спастичности у детей, так как именно данная категория затрат является самой крупной для бюджета здравоохранения.

Затраты на ортопедические операции следует рассчитывать исходя из Постановления Правительства РФ от 28 ноября 2014 г. №1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов». Методологически верным будет положить в основу расчета затрат на ортопедические операции, вмешательства взятые из клинических исследований по анализу эффективности. К ним относят стандартные одноуровневые ортопедические операции.

дические вмешательства (удлинение Ахиллова сухожилия) и многоуровневые одномоментные ортопедические операции. Последние включали вмешательства на мягких тканях (удлинение m.psoas, удлинение длинной и короткой приводящей мышцы и медиального подколенного сухожилия, пересадка дистального сухожилия m. Rectus femoris; удлинение перонеальных мышц, удлинение Ахиллова сухожилия, удлинение tibialis posterior, перемещение tibialis anterior; и удлинение flexor hallucis, longus и abductor hallucis), а также вмешательства на костях (ацетабулопластику, деротационно-варизирующую остеотомию бедренной кости, деторсионные остеотомии бедренной кости или костей голени, удлинение пяточной кости, подтаранный или трехсуставной артродез стопы). Следует отметить, что частота проведения многоуровневых одномоментных ортопедических операций в Российской Федерации значительно ниже по сравнению с западными системами здравоохранения, в связи с этим необходимо учитывать мнения отечественных специалистов о более низкой частоте проведения многоуровневых одномоментных вмешательств.

В структуру затрат в нормативах финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологической медицинской помощи входят:

- Стоимость операции
- Затраты на анестезиологическое пособие
- Стоимость госпитализации
- Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда
- Расходы на приобретение лекарственных средств, расходных материалов,
- продуктов питания, мягкого инвентаря, медицинского инструментария, реактивов и химикатов
- Расходы на оплату стоимости лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в других учреждениях (при отсутствии в медицинской организации лаборатории и диагностического оборудования)
- Расходы на организацию питания (при отсутствии организованного питания в медицинской организации)
- Расходы на оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества
- Расходы на арендную плату за пользование имуществом, оплату программного обеспечения и прочих услуг
- Социальное обеспечение работников медицинских организаций, установленное законодательством Российской Федерации
- Расходы на приобретение основных средств (оборудование, производственный и хозяйственный инвентарь) стоимостью до ста тысяч рублей за единицу [25].

Расчет стандартных ортопедических операций был проведен согласно разделу «Устранение дефектов и деформаций методом кожной и сухожильно-мышечной пластики» Программы государственных гарантий, сумма затрат составила 164 112 руб. на единицу объема высокотехнологичной медицинской помощи. Для многоуровневых одномоментных операций были учтены затраты на такие виды вмешательств, как корригирую-

щие остеотомии костей нижних конечностей (112 515 руб.) и реконструктивно-пластические хирургические вмешательства на костях стопы, с использованием ауто- и аллотрансплантатов, имплантатов, остеозамещающих материалов, металлоконструкций (164 112 руб.) и устранение дефектов и деформаций методом кожной и сухожильно-мышечной пластики, костной ауто- и аллопластики с использованием наружных и внутренних фиксаторов (164 112 руб.) Всего, затраты на одномоментные многоуровневые операции составили 440 739 руб. [7].

ПРИМЕР: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЦП

В качестве объектов анализа используем схему терапии препарат А, обладающий определенной клинической эффективностью, в сочетании со стандартной терапией и схема лечения со стандартной терапией в отдельности. Построенная в результате исследования модель в формате Microsoft Excel 2013 позволяет проводить как на федеральном, так и на региональном уровне компьютерное моделирование клинко-экономических последствий принятых решений в области выбора лекарственных средств для лечения ДЦП с помощью современных методов фармакоэкономического анализа, а также строить прогноз расходов бюджета в течение 4 месяцев, 1 года и 2 лет, используя при этом достоверные эпидемиологические и клинические данные.

Анализ эффективности осуществлялся исходя из результатов рандомизированных клинических исследований. При этом оценка эффективности производилась по критерию снижения доли пациентов, нуждающихся в проведении ортопедических операций.

В результате проведенного анализа «влияния на бюджет» установлено, что использование схемы препарат А+стандартная терапия на 2 год терапии обеспечит экономию в 7 332 696 500 руб. по сравнению со стандартной терапией при расчетах на всю популяцию. При расчетах на 1 человека за тот же временной период экономия по сравнению со стандартной терапией составит 131 178 руб. [7].

С точки зрения фармакоэкономического анализа терапия препаратом А в сочетании со стандартной терапией позволяет снизить вероятность проведения хирургических вмешательств или перенести их на более поздний срок, позволяет снизить степень спастичности и обеспечивает улучшение больших моторных функций у больных со спастическими формами ДЦП при снижении затрат по сравнению со стандартной терапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая стоимость комплексной терапии больных ДЦП и социальная значимость данного заболевания обуславливает необходимость фармакоэкономического анализа применения различных видов терапии спастических форм ДЦП с целью снижения затрат бюджета здравоохранения и оптимизации имеющихся схем лечения. Учитывая данные факторы, проведение фармакоэкономического анализа терапии спастических форм ДЦП является важным инструментом принятия решений по выбору приоритетных направлений финансирования. При этом следует отметить определённые особенности в процессе планирования и проведения фармакоэкономического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куренков АЛ и др. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом: учебно-методическое пособие. М.: ПедиатрЪ; 2014. 84 с.
2. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, et al. (January 2010). The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 14 (1): 45–66.
3. Куликов АЮ, Литвиненко ММ. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2014; 2 (2): 9–22.
4. Змановская ВА, Левитина ЕВ, Попков ДА, Буторина МН, Павлова ОЛ. Длительное применение препарата ботулинического токсина типа А: Диспорт® в комплексной реабилитации детей со спастическими формами церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014; 7: 33–6.
5. Хабриев РУ, Куликов АЮ, Аринина ЕЕ. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина, 2011; 128 с.
6. Куликов АЮ, Угрехелидзе ДТ. Фармакоэкономическое исследование применения препаратов ботулинического токсина при терапии постинсультной спастичности верхней конечности. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2014; 2 (3): 28–37.
7. Куликов АЮ, Угрехелидзе ДТ. Фармакоэкономический анализ различных видов терапии спастических форм детского церебрального паралича. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2015; 2 (3) (сдано в печать).
8. Kanovsky P, Bares M, Severa S, Richardson A. Long-term efficacy and tolerability of 4-monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(6): 436–45.
9. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin a on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 88 (1):161–70.
10. Постановление Правительства РФ от 28 ноября 2014 г. № 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».

ОБ АВТОРАХ:

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

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

Куликов Андрей Юрьевич. Старший преподаватель отдела дополнительного профессионального образования Центра образовательных программ, канд. мед. наук.

Королева Надежда Игоревна. Старший преподаватель Центра образовательных программ.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2. *Угрехелидзе Джумбер Тенгизович.* Аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Куликов Андрей Юрьевич; Kulikov@expmed.ru

Статья поступила 21.07.2015 г.

REFERENCES

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kurenkov AL, et al. A comprehensive assessment of motor functions in patients with cerebral palsy: a teaching aid. Moscow: Pediatrician, 2014; 84 p. (in Russian)
2. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 14 (1): 45–66.
3. Kulikov AYU, Litvinenko MM. Methodological foundations of modeling in conducting pharmacoeconomic studies: different levels of complexity and different values of the obtained results. *Pharmacoeconomics: theory and practice* 2014; 2 (2): 9–22 (in Russian).
4. Zmanovskaya VA, Levitina EV, Popkov DA, Butorina MN, Pavlova OL. Prolonged use of the drug botulinum toxin type a, Dysport® in the complex rehabilitation of children with spastic forms of cerebral palsy. *J Neurol Psychiatry*. SS Korsakov 2014; 7: 33–6 (in Russian).
5. Khabriev RU, Kulikov AYU, Arinina EE. Methodological basis of pharmacoeconomic analysis. Moscow: Medicine, 2011; 128 p. (in Russian)
6. Kulikov AYU, Ugrekheldidze DT. Pharmacoeconomic study of botulinum toxin type A in treatment of post-stroke spasticity in the upper limb. *Pharmacoeconomics: theory and practice* 2014; 2 (3) 38–46 (in Russian).
7. Kulikov AYU, Ugrekheldidze DT. Pharmacoeconomic analysis of different types of treatment for spastic forms of cerebral palsy. *Pharmacoeconomics: theory and practice* 2015; 2 (3) (in press) (in Russian).
8. Kanovsky P, Bares M, Severa S, Richardson A. Long-term efficacy and tolerability of 4-monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 6: 436–45.
9. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin a on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88 (1):161–70.
10. The RF Government decree of 28 November 2014 № 1273 "On the programme of state guarantees of free rendering to citizens of medical care for 2015 and on planning period 2016 and 2017" (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.

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

Kulikov AU. Senior lecturer of the Center for Educational Programs. Candidate of Medical Sciences.

Koroleva NI. Senior lecturer of the Center for Educational Programs.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Department of organization of medicine provision and pharmacoeconomics, 45 Nahimovsky avenue, Moscow, 117418, Russian Federation.

Ugrekheldidze DT. Graduate student of Department of the organization of drug provision and pharmacoeconomics.

Принята к печати 17.09.2015 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.

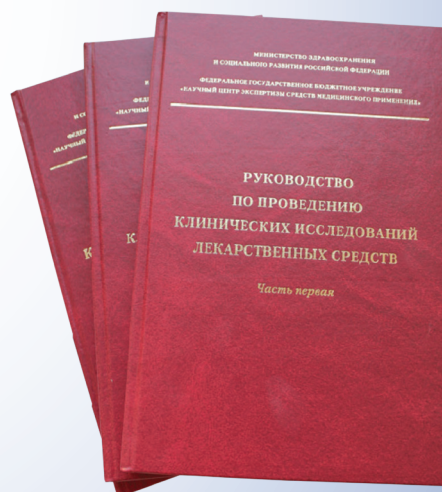
Цена: 1489,71 руб.

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

