

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

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

№ 4 2015

К читателям 3

ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Д.П. Ромодановский, Т.В. Еременкова, М.А. Драницына, Д.В. Горячев,
Р.Р. Ниязов, Е.В. Гавришина, В.А. Меркулов
Высоковариабельные лекарственные препараты – особенности исследования
биоэквивалентности 5

Ю.В. Олефир, В.А. Меркулов, Е.А. Соловьев, Е.А. Устюгова, Л.В. Саяпина, В.П. Бондарев
Опыт российского и зарубежного законодательства в области регулирования внесения
пострегистрационных изменений в досье на лекарственные препараты 11

Ю.В. Олефир, А.И. Лутцева, О.А. Ваганова, А.А. Бендрышев, Т.А. Ефремова
Подходы к определению высокомолекулярных агрегатов в глатирамидах 16

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Т.А. Родина, Е.С. Мельников, А.В. Соколов, А.Б. Прокофьев, В.В. Архипов,
Г.В. Адамов, Д.Л. Поздняков, Ю.В. Олефир
Методика одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида
методом ВЭЖХ-МС/МС 20

Е.А. Сокова, Н.Д. Бунятян, И.А. Мазеркина, О.А. Демидова, Т.В. Александрова
Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой
пользы к возможному риску? 26

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

В.В. Дудченко, П.И. Попов, Н.Д. Бунятян, А.Н. Яворский, В.А. Меркулов
Международные непатентованные наименования биологических и биотехнологических
лекарственных средств 32

Н.Д. Бунятян, А.В. Козлов, Н.А. Калянова
Возможности использования интернет-сайта экспертной организации в сфере обращения
лекарственных средств 39

В.И. Семенов, Е.Б. Гаврилова, Н.Б. Лысков
Патентование лекарственных средств и государственная регистрация лекарственных
препаратов: подводные камни 43

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ

Ю.В. Олефир, А.И. Лутцева, О.В. Гунар, Н.Г. Сахно, В.Э. Григорьева
Экспериментальная оценка методов определения антимикробной активности препаратов
хлорофиллипта 47

А.М. Калинин, Н.П. Антонова, С.С. Прохвятилова, Е.П. Шефер
Определение примесей в растительных жирных маслах 51

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

О.В. Решетько, К.А. Луцевич
Фармакоэкономика как инструмент клинической фармакологии для оптимизации
фармакотерапии (обзор) 54

Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.В. Бабий, Е.Е. Аринина
Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции 58

РАЗНОЕ

Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Достижения
современной фармакологической науки», посвященная 150-летию со дня рождения
академика Н.П. Кравкова, 2015 (Рязань, Россия) 64

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. Свиштунов (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 № 350. 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*)

A word to the Reader 3

EXPERT EVALUATION OF MEDICINES

D.P. Romodanovsky, T.V. Eremenkova, M.A. Dranitsyna, D.V. Goryachev,
R.R. Niyazov, E.V. Gavrishina, V.A. Merkulov

Highly variable medicines – specific aspects of bioequivalence studies 5

Yu.V. Olefir, V.A. Merkulov, E.A. Soloviev, E.A. Ustyugova, L.V. Sayapina, V.P. Bondarev

Russian and foreign legislation on regulation of post approval variations in the dossier for the medicinal products 11

Yu.V. Olefir, A.I. Lutseva, O.A. Vaganova, A.A. Bendryshev, T.A. Efremova

Approaches to the definition of macromolecular aggregates in glatiramoids 16

CLINICAL PHARMACOLOGY

T.A. Rodina, E.S. Melnikov, A.V. Sokolov, A.B. Prokofiev, V.V. Arkhipov,
G.V. Adamov, D.L. Pozdnyakov, Yu.V. Olefir

Method of simultaneous determination of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide
by HPLC-MS/MS 20

E.A. Sokova, N.D. Bunyatyan, I.A. Mazerkina, O.A. Demidova, T.V. Aleksandrova

Clinical trials in pregnancy: evaluation of benefit/risk? 26

GENERAL AND TOPICAL ARTICLES

V.V. Dudchenko, P.I. Popov, N.D. Bunyatyan, A.N. Yavorsky, V.A. Merkulov

International nonproprietary names for biological and biotechnological drugs 32

N.D. Bunyatyan, A.V. Kozlovich, N.A. Kalyanova

The opportunities of a website of an expert institution in the sphere of drug circulation 39

V.I. Semenov, E.B. Gavrilova, N.B. Lyskov

Pitfalls of patenting and state authorization of medicines 43

STATE PHARMACOPOEIA

Yu.V. Olefir, A.I. Lutseva, O.V. Gunar, N.G. Sakhno, V.E. Grigorieva

Experimental evaluation of the methods for determining the antimicrobial activity
of chlorophyllipt 47

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

Determination of impurities in fixed vegetable oils 51

PHARMACOECONOMICS

O.V. Reshet'ko, K.A. Lutsevich

Pharmacoeconomics as an instrument of clinical pharmacology for optimization
of pharmacotherapy (review) 54

R.I. Yagudina, A.U. Kulikov, V.V. Babiy, E.E. Arinina

Pharmacoeconomics of HIV-infection 58

OTHER

All-Russian Conference of Young Scientists with international participation «Achievements
of modern pharmacological science», dedicated to the 150th anniversary of academician

N.P. Kravkov, 2015 (Ryazan, Russia) 64



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 № 350.

Circulation of 200 copies

«POLIGRAF-PLUS OOO»

7-312, Avtomotornaya st., Moscow, 125438

К читателям

Современный исторический этап развития Российской Федерации характеризуется осложнением международных политических и экономических отношений, формирующих новые угрозы и риски для здоровья населения, затрудняющие выполнение стратегических задач, поставленных руководством страны перед органами государственной власти, по сохранению здоровья нации, снижению уровня смертности, увеличению продолжительности жизни. Для предупреждения (парирования) угроз и минимизации рисков руководством страны была сформулирована и принята «Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года».

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

В рамках этого направления стратегической целью обеспечения национальной безопасности является развитие национальной инновационной системы для реализации высокоэффективных проектов и приоритетных программ развития высокотехнологичных секторов экономики, в том числе по созданию условий для развития конкурентоспособной отечественной фармацевтической промышленности.

Для достижения поставленной цели сформулированы и начинают параллельно реализовываться две новые государственные программы: программа развития отечественных инноваций в медицине и программа по импортозамещению в фармацевтической промышленности.

Во исполнение Поручения Президента Российской Федерации В.В. Путина от 25.07.2014 г. № Пр-1791 Минздравом России был проведен комплекс взаимосвязанных мероприятий, направленных на создание интегрированной системы инновационной медицины и здравоохранения, координации инновационной деятельности, ускорение внедрения результатов исследований в практическое здравоохранение.

Параллельно принят ряд государственных решений по импортозамещению и защите национальных интересов при развитии фармацевтической и биотехнологической отраслей промышленности России. С целью повышения конкурентоспособности фармацевтической и биотехнологической промышленности Минздравом России и Государственной корпорацией «Ростехнологии» инициирован процесс создания крупнейшего государственного биофармацевтического холдинга.

В сложившейся новой исторической ситуации возникла необходимость корректировки государственной политики в области регулирования обращения лекарственных средств с целью решения приоритетной задачи обеспечения ускорения предрегистрационных стадий жизненного цикла отечественной инновационной продукции и усиления роли локальных производителей на внутреннем рынке.

Важная роль в содействии государству по обеспечению российских граждан эффективными, качествен-

ными и безопасными лекарственными средствами принадлежит федеральному государственному бюджетному учреждению «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации как главному учреждению страны по проведению предрегистрационной экспертизы ЛС.

В новых исторических условиях ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России должно стать эффективным инструментом государства по инновационному развитию фармацевтической и биотехнологической промышленности России.

Для реализации этих планов Минздравом России поставлены задачи по разработке новой стратегии развития, совершенствованию системы управления, оптимизации организационной структуры и реформированию направлений научных исследований ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с целью концентрации усилий на выполнении программы развития ответственных инноваций в медицине и программы по импортозамещению в фармацевтической промышленности.

Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.10.2015 № 214пк генеральным директором федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации назначен доктор медицинских наук Юрий Витальевич Олефир. В период с 8 апреля по 2 ноября 2015 года Ю.В. Олефир занимал позицию исполняющего обязанности генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Под руководством Ю.В. Олефира в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России пройдет модернизация ключевых направлений деятельности учреждения: оптимизация сроков экспертизы, рост числа экспертов, унификация экспертных подходов к работе, глубокая модернизация лабораторного оборудования и мощностей испытательных центров учреждения. Внедряются показатели эффективности научной деятельности, и повышается связь научно-исследовательской работы с прикладными вопросами экспертной работы. Перед Ю.В. Олефиром стоит задача сделать оптимальной операционную деятельность ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

На позиции генерального директора Ю.В. Олефиру предстоит оснастить учреждение лабораторным оборудованием и кадровыми ресурсами для выполнения новых задач федерального значения. В 2015 году Министерство здравоохранения РФ добавило в работу ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России новые виды экспертиз: по определению взаимозаменяемости лекарственных препаратов и экспертизе документов для определения возможности зарегистрировать препарат как орфанный (согласно приказу Минздрава России от 27.07.2015 № 485н). С 2016 года ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России займется экспертно-аналитическим сопровождением электронной версии государственного реестра лекарственных средств. В рамках реализации закона «О биомедицинских клеточных продуктах» ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России создает лаборатории и готовит экспертов для проведения экспертизы биоме-

дицинских клеточных продуктов при регистрации с тем, чтобы содействовать государству в обеспечении максимальной безопасности, эффективности и качества клеточных продуктов при выведении их на рынок.

Ю.В. Олефору предстоит расширить возможности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по сертификации медицинских иммунобиологических препаратов.

Ю.В. Олефир обладает большим опытом управленческой работы в здравоохранении. До прихода в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с 2012 до 2015 гг. занимал должности заместителя генерального директора, генерального директора в «РТ-Биотехпром» (подразделение госкорпорации «Ростех»). Работал в регионах России: в 2010–2012 гг. советником губернатора Самарской области, 2008–2009 гг. министром здравоохранения Иркутской области, 2008 — председателем комитета по охране здоровья населения Новгородской области.

Ю.В. Олефир — доктор медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации, полковник медицинской службы запаса. Награжден правительственными наградами: орденом Почета, медалями: «70 лет Вооруженных Сил СССР», «300 лет Российскому Флоту», «В память 850-летия Москвы», Жукова и другими ведомственными советскими и российскими медалями.

Представленные в настоящем номере журнала материалы отражают основные направления научных исследований и широту спектра вопросов из практики экспертизы, решение которых возложено на ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

В рамках направления «Экспертиза лекарственных средств», представлены статьи, посвященные особенностям исследования биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов, опыту российского и зарубежного законодательства в области регулиро-

вания внесения пострегистрационных изменений в досье на лекарственные препараты, а также лабораторным методам определения высокомолекулярных агрегатов в глатирамоидах.

В рамках направления «Клиническая фармакология» представлены статьи о методике одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида методом ВЭЖХ-МС/МС и об оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску при клинических исследованиях лекарственных средств у беременных.

В разделе «Обзорные и проблемные статьи» содержатся публикации, посвященные таким актуальным для всех субъектов сферы обращения лекарственных средств вопросам как выбор международных непатентованных наименований для биологических и биотехнологических лекарственных средств, патентование лекарственных средств и государственная регистрация лекарственных препаратов, а также практике использования интернет-сайта экспертной организации в сфере обращения лекарственных средств.

В рамках направления «Государственная фармакопия» подготовлены публикации об экспериментальной оценке методов определения антимикробной активности препаратов хлорофиллипта и методах определения примесей в растительных жирных маслах.

В рамках направления «Фармакоэкономика» опубликована обзорная статья, посвященная использованию клинико-экономического анализа для оптимизации фармакотерапии и роли фармакоэкономики для улучшения результатов лечения ВИЧ-инфекции.

Редакционная коллегия надеется, что материалы нашего журнала будут полезны не только субъектам сферы обращения лекарственных средств, но и более широкому кругу заинтересованных читателей.

Редакционная коллегия

Высоковариабельные лекарственные препараты – особенности исследования биоэквивалентности

Д.П. Ромодановский, Т.В. Еременкова, М.А. Драницына,
Д.В. Горячев, Р.Р. Ниязов, Е.В. Гавришина, В.А. Меркулов

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

Резюме: В настоящее время относительно значений внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra} более 30%) выделяют особую группу лекарственных препаратов – высоковариабельные лекарственные препараты. Высоковариабельные лекарственные препараты вызывают определенные затруднения при подтверждении терапевтической эквивалентности путем проведения фармакокинетических исследований биоэквивалентности и требуют включения относительно большого числа субъектов исследования для подтверждения биоэквивалентности в стандартных границах 80–125%. Вариабельность может быть обусловлена многими факторами, которые включают физиологические и патофизиологические различия в процессах абсорбции и метаболизма; факторы, ассоциированные со свойствами действующего, и факторы, ассоциированные с готовой лекарственной формой. В целом факторы, влияющие на вариабельность в исследованиях биоэквивалентности, можно разделить на контролируемые и неконтролируемые. Влияние контролируемых факторов можно исключить надлежащим проведением исследования биоэквивалентности или надлежащей разработкой готового лекарственного препарата. Исключить влияние неконтролируемых факторов не представляется возможным, именно они и являются причиной отнесения лекарственных препаратов к высоковариабельным. В статье представлено определение высоковариабельного препарата, отражены причины высокой вариабельности, описаны существующие в настоящее время регуляторные рекомендации и подходы к изучению биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов, сформулированы рекомендации в отношении дизайна исследований таких препаратов.

Ключевые слова: исследования биоэквивалентности; биоэквивалентность; высоковариабельные препараты.

Библиографическое описание: Ромодановский ДП, Еременкова ТВ, Драницына МА, Горячев ДВ, Ниязов РР, Гавришина ЕВ, Меркулов ВА. Высоковариабельные лекарственные препараты – особенности исследования биоэквивалентности. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 5–10.

HIGHLY VARIABLE MEDICINES – SPECIFIC ASPECTS OF BIOEQUIVALENCE STUDIES

D.P. Romodanovsky, T.V. Eremenkova, M.A. Dranitsyna,
D.V. Goryachev, R.R. Niyazov, E.V. Gavrishina, V.A. Merkulov

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

Abstract: At present a specific group of medicines – highly variable medicines – is distinguished based on intraindividual variability data ($CV_{intra} > 30\%$). It is quite difficult to confirm therapeutic equivalence of highly variable medicines by pharmacokinetic bioequivalence studies, and quite a large number of subjects need to be included into the study in order to confirm bioequivalence within standard limits of 80–125%. Variability may be caused by many factors which include physiological and pathophysiological differences in absorption and metabolism processes; factors associated with properties of the active substance and factors associated with the finished product. In general factors impacting variability in bioequivalence studies could be divided into controllable and uncontrollable. The influence of controllable factors can be neutralized by proper performance of the bioequivalence study or proper development of the finished product. The influence of uncontrollable factors cannot be neutralized, and due to these factors medicines can be recognized as highly variable. This article provides a definition of a highly variable medicine, describes reasons for high variability and outlines current regulatory recommendations for and approaches to studying bioequivalence of highly variable medicines, proposes recommendations for designing such studies.

Key words: bioequivalence studies; bioequivalence; highly variable medicines.

For citation: Romodanovsky DP, Eremenkova TV, Dranitsyna MA, Goryachev DV, Niyazov RR, Gavrishina EV, Merkulov VA. Highly variable medicines – specific aspects of bioequivalence studies. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 5–10.

В настоящее время выделена отдельная группа лекарственных препаратов, которые в исследованиях биоэквивалентности проявляют высокий коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности изучаемых фармакокинетических параметров [1]. Для высоковариабельных биоэквивалентных лекарственных препаратов надлежащего качества возможно несоответствие стандартным критериям биоэквивалентности в исследованиях с классическим перекрестным дизайном при фик-

сированной численности добровольцев (24–36 субъектов), а для подтверждения биоэквивалентности может потребоваться включение значительно большего числа субъектов [2].

Высоко вариабельные лекарственные препараты занимают существенное место в структуре воспроизведенных лекарственных препаратов (доля таких препаратов в структуре воспроизведенных оценивается примерно в 10%) [3].

Важной задачей является определение и выявление таких лекарственных препаратов; изучение факторов, которые приводят к высокой вариабельности; а также совершенствование методологии их изучения в рамках государственной регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературных источников и данных, полученных по запросам в поисковых системах (PubMed, Google, Researchgate) в сети Интернет с целью выявления высоковариабельных лекарственных препаратов и основных причин такой вариабельности, а также оценки различных подходов для решения проблем, обусловленных высокой вариабельностью лекарственных препаратов. Термины для поиска: биоэквивалентность, высоковариабельные лекарственные препараты.

Проведен сравнительный анализ регуляторных требований к дизайну и оценке результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов в России, США и Евросоюзе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто высоко вариабельные лекарственные препараты определяют как препараты, у которых внутрииндивидуальная вариабельность (коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности, CV_{intra}) одного из основных фармакокинетических параметров действующего вещества, по которым устанавливается биоэквивалентность (C_{max} и AUC) составляет 30% или более [3, 4]. Чаще всего наиболее вариабельным является параметр C_{max} , поэтому далее мы будем обсуждать именно его.

При проведении исследований биоэквивалентности используют аддитивную или мультипликативную статистические модели, однако в связи с тем, что распределение параметров C_{max} и AUC чаще всего асимметричное, обычно прибегают к логарифмическому преобразование фармакокинетических ответов, используя соответствующую мультипликативную статистическую модель. Далее мы будем вести речь, подразумевая мультипликативную модель. Оценка внутрииндивидуальной вариабельности, CV_{intra} может быть получена на основе среднего квадрата «ошибки» ($MSE = \sigma_w^2$), определяемого при дисперсионном анализе (Analysis of variance – ANOVA) логарифмически преобразованных данных, полученных в исследовании биоэквивалентности.

Вычисляется CV_{intra} по формуле:

$$CV_{intra} = \sqrt{\exp MSE} - 1$$

или

$$CV_{intra} = \sqrt{\exp \sigma_w^2} - 1$$

Для понимания причин высокой вариабельности необходимо вспомнить ключевые характеристики фармакокинетики лекарственных препаратов для приема внутрь.

После того как готовая лекарственная форма препарата для приема внутрь распадается, из нее высвобождается действующее вещество, которое растворяется в

жидких средах желудка и кишечника, при этом готовая лекарственная форма препарата должна быть надлежащего качества. Растворенное действующее вещество всасывается через стенку кишечника, попадает в печень через воротную вену, и из печени поступает в системный кровоток, где возможно определение фармакокинетических параметров действующего вещества. Из системного кровотока, действующее вещество попадает к месту своего действия, в результате чего достигается клинический ответ, т.е. становится возможным измерение соответствующих фармакодинамических или терапевтических параметров [3, 5].

Таким образом, в отношении представленного процесса можно выделить следующие критические этапы, которые могут внести вклад в вариабельность — характеристики готовой лекарственной формы, всасывание (абсорбция) действующего вещества и его биотрансформация (процессы метаболизма).

Предполагается, что самым достоверным способом оценки биоэквивалентности должно быть сравнение исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата на этапе «готовой лекарственной формы» при исключении факторов, которые могут оказывать влияние на вариабельность и способствовать ее увеличению, но в настоящее время это невозможно, т.к. основным способом подтверждения биоэквивалентности является исследование *in vivo* [6, 7].

Факторы, которые могут оказывать влияние на внутрииндивидуальную вариабельность. Многие факторы могут способствовать высокой вариабельности фармакокинетических параметров (C_{max} , AUC) [3]. В целом факторы, влияющие на вариабельность в исследованиях биоэквивалентности, можно разделить на контролируемые и неконтролируемые. Влияние контролируемых факторов можно исключить надлежащим проведением исследования биоэквивалентности или надлежащей разработкой готового лекарственного препарата. Исключить влияние неконтролируемых факторов не представляется возможным, именно они и являются причиной отнесения лекарственных препаратов к высоковариабельным.

К факторам, способствующим высокой вариабельности фармакокинетических параметров, относят факторы, связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и пищеварительной системой. Так, на абсорбцию действующего вещества могут значительно повлиять следующие факторы: скорость опорожнения желудка (около 15 минут, но не более 2 часов), транзит через кишечник (скорость абсорбции отличается в различных отделах желудочно-кишечного тракта), значения pH в просвете желудка и кишечника (кислоты легче всасываются в желудке, а основания — в тонкой или толстой кишке), концентрации сурфактантов в просвете ЖКТ (в т.ч., фосфолипидов, желчных кислот) и присутствие или отсутствие пищи в ЖКТ. Высокую вариабельность можно ассоциировать также и с особенностями метаболизма конкретного действующего вещества, в частности — с экстенсивным пресистемным метаболизмом в просвете ЖКТ или в клетках слизистой оболочки ЖКТ, с эффектом «первичного» прохождения через печень (некоторые действующие вещества под влиянием ферментов печени подвергаются значительным изменениям при их первом попадании в печень через систему воротной вены). Для препаратов, которые подвергаются экстенсивному пресистемному метаболизму, эффекты различных

биотрансформаций в стенке кишечника и/или в печени, способствуют вариабельности наблюдаемых фармакодинамических эффектов действующего вещества.

Низкая системная биодоступность исходного вещества также может сопровождаться высокой вариабельностью, если плазменные концентрации действующего вещества находятся на пределе количественного определения биоаналитической методики [3].

Факторы, вносящие вклад в вариабельность со стороны физиологии человека или связанные с аналитическими методиками определения концентраций исследуемых аналитов, могут в той или иной степени контролироваться за счет проведения клинического исследования надлежащим образом

Однако вариабельность может быть связана также и с характеристиками самого действующего вещества (фармацевтической субстанции), и в меньшей степени с характеристиками готовой лекарственной формы. Состав лекарственного препарата и лекарственная форма могут также повлиять на вариабельность параметров биоэквивалентности. Например, если скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы является высоковариабельной, этот фактор может привести к высокой вариабельности параметров биоэквивалентности и может свидетельствовать о низком качестве лекарственного препарата (например, невалидированный процесс производства, некачественная фармацевтическая разработка).

Две основных причины возможной вариабельности фармакокинетических параметров, связанных с лекарственным препаратом: 1) вариабельность из-за химико-физических особенностей и особенностей фармакокинетики действующего вещества, и 2) вариабельность, вызванная особенностями лекарственной формы и состава препарата. Если высокая вариабельность обусловлена фармакокинетикой действующего вещества, то для достижения успеха в исследовании биоэквивалентности, скорее всего, будет необходимо включение большего количества добровольцев, т.к. контролировать вариабельность, ассоциированную с лекарственным препаратом, невозможно. Тем не менее, высокая вариабельность, обусловленная составом или лекарственной формой препарата, может отражать низкое качество либо исследуемого, либо референсного препарата, и может быть выявлена до проведения исследований *in vivo*.

Высокая внутрииндивидуальная вариабельность приводит к тому, что для соответствия данных лекар-

ственных препаратов критериям признания биоэквивалентности в исследованиях со стандартным дизайном требуется участие сравнительно большого числа добровольцев (см. таблицу 1) [2]. Проведение исследований с таким количеством добровольцев требует наличия специализированных клинических и лабораторных центров, которые смогут обеспечить материальную часть исследования, а также значительно увеличивает финансовые затраты. В связи с этим для высоковариабельных лекарственных препаратов крайне желательно наличие и других, отличных от традиционных, подходов для подтверждения биоэквивалентности.

Ранее одним из подходов для высоковариабельных препаратов было априорное расширение границ признания биоэквивалентности для C_{max} как наиболее вариабельного фармакокинетического параметра [8, 9]. Также в некоторых случаях рекомендовалось проведение исследований биоэквивалентности с многократным приемом (исследования с определением равновесной концентрации), что позволяло снизить вариабельность фармакокинетических параметров [8, 9].

Ведущие мировые регуляторы — FDA (Агентство по пищевым продуктам и лекарственным средствам США) и ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) — отошли от применения вышеописанных подходов в пользу более прогрессивных: биоэквивалентность с масштабированием границ признания биоэквивалентности [10, 11].

Общий принцип заключается в том, что для высоковариабельных препаратов в исследовании с репликативным (повторным) дизайном должна быть подтверждена высокая вариабельность фармакокинетического параметра референтного препарата. Дизайн может быть полным повторным — с тремя (каждый из добровольцев получает исследуемый или референтный препарат по два раза) или четырьмя периодами приема препаратов (каждый из добровольцев получает исследуемый и референтный препарат по два раза) и неполным повторным — с тремя периодами и одним перекрестом (каждый из добровольцев принимает референтный препарат не менее двух раз) (см. таблицы 2 и 3). Такого типа дизайны позволяют значительно сократить число здоровых добровольцев, требуемых для достижения необходимой мощности в исследованиях биоэквивалентности высоковариабельного препарата (см. таблицу 1). В исследовании биоэквивалентности с таким дизайном с использованием мультипликативной модели должен быть определен

Таблица 1

ЧИСЛО СУБЪЕКТОВ, ТРЕБУЕМЫХ ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРИ МОЩНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ 80% В ЗАВИСИМОСТИ ОТ CV_{intra} [DAVIT B.M., ET AL]

Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}), %	Размер выборки для двух-периодного перекрестного исследования. GMR=1	Размер выборки для четырехпериодного исследования с двумя перекрестами (полный повторный дизайн). GMR=1
15	10	6
30	32	18
45	66	34
60	108	56
75	156	80

Примечания:

GMR — отношение геометрических средних (точечная оценка).

При $CV_{intra} = 30\%$, мощности исследования 80% и прогнозируемом отношении генеральных средних, равном 1, необходимо включение не менее 32 субъектов в исследование со стандартным дизайном и всего 18 субъектов в исследование с повторным дизайном.

Таблица 2

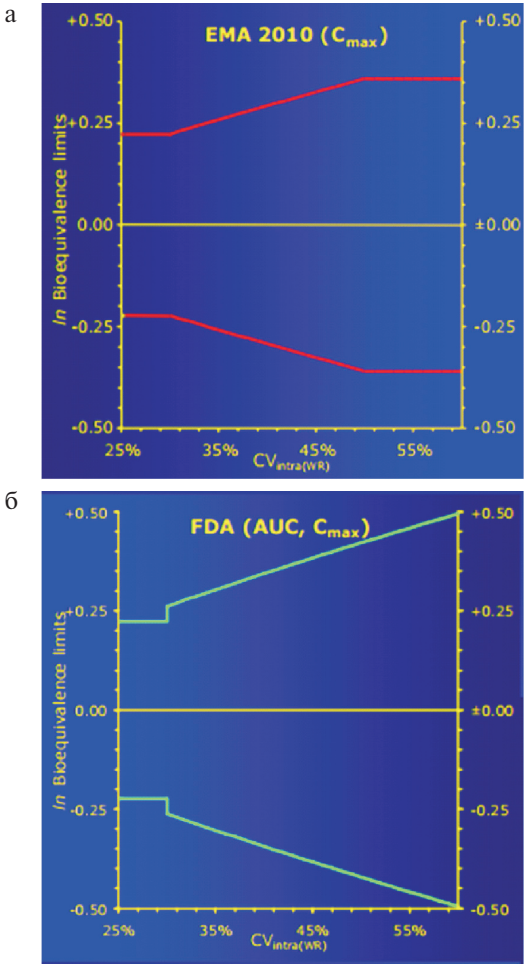
ИССЛЕДОВАНИЕ С ПОЛНЫМ ПОВТОРНЫМ ДИЗАЙНОМ

Последовательность	Период				
		1	2	3	4
	1	T	R	R	T
	2	R	T	T	R
	3	T	T	R	R
	4	R	R	T	T

Таблица 3

ИССЛЕДОВАНИЕ С ЧАСТИЧНЫМ ПОВТОРНЫМ (ПОЛУ-ПОВТОРНЫМ) ДИЗАЙНОМ

Последовательность	Период			
		1	2	3
	1	T	R	R
	2	R	T	R
3	3	R	R	T



а) ЕМА допускает расширение границ признания БЭ только для C_{max} на основании $\sigma_w(CV_{intra})$ препарата сравнения с использованием коэффициента масштабирования $0,76 (\ln(1,25)/0,294)$ в пределах 69,84–143,19 (соответствует $CV_{intra} \leq 50\%$), точечная оценка значений отношения геометрических средних должна быть в диапазоне 0,8–1,25.
б) FDA рекомендует оценку биоэквивалентности в среднем с масштабированием, также основанном на $\sigma_w(CV_{intra})$ препарата сравнения, но с другим коэффициентом масштабирования $[\ln(1,25)/0,25]$. Масштабирование разрешено и для C_{max} , и для AUC (границы признания определяются по более вариабельному показателю). FDA не ограничивает масштабирование. Точечная оценка значений также должна находится в интервале 0,8–1,25.
После математических преобразований [14, 15] препараты признаются биоэквивалентными, если верхняя граница 95%-ного доверительного интервала для разности $[(\mu_{inT}-\mu_{inR})^2 - \theta_s^2 \sigma_w^2]$ будет меньше или равна нулю.

Рис. 1. Масштабирование границ признания биоэквивалентности в ЕМА и FDA [Helmut Schütz. Statistical Phase of BE Studies: Sample Size Estimation in BE Studies including Studies with Highly Variable Drugs – Comparison of Russian and EU Guidelines Drug development and registration: «Pharma-2020» Implementation Strategy Moscow, 30 October 2012.]

средний квадрат «ошибки» ($MSE = \sigma_w^2$) логарифмически преобразованных данных в рамках ANOVA для референтного препарата. На основании полученного среднего квадрата ошибки референтного препарата и регуляторной константой (в ЕМА 0,294, в FDA 0,25) определяется граница признания биоэквивалентности [2, 12]. Несмотря на схожесть подходов, имеются и различия. Наглядно различия представлены на рисунке 1.

Как видно из представленных данных, подходы FDA и ЕМА все же отличаются, подход ЕМА является более строгим.

В проекте правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (версия от 30.06.2015 г.) в отношении высоковариабельных препаратов рекомендован подход, аналогичный ЕМА [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время по значениям внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra} более 30%) выделяют особую группу лекарственных препаратов – высоковариабельные лекарственные препараты.

Высоковариабельные лекарственные препараты вызывают определенные затруднения при подтверждении терапевтической эквивалентности путем проведения фармакокинетических исследований биоэквивалентности и требуют включения относительно большого числа субъектов исследования для подтверждения биоэквивалентности в стандартных границах 80–125% по основным фармакокинетическим параметрам при необходимой мощности исследования на уровне не менее 80% и ошибке I рода (уровня значимости) 5%.

Имеются два принципиальных регуляторных подхода к исследованию биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов. Оба подхода подразумевают расширение границ признания биоэквивалентности, но с использованием различных коэффициентов масштабирования, принятых общеевропейским и американским регуляторами. Учитывая то, что с 1 января 2016 года должны вступить в силу Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза, которые гармонизированы с европейскими правилами, уже сейчас можно рекомендовать руководствоваться подходом общеевропейского регулятора в отношении исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов.

Поэтому при предположении, что действующее вещество может обладать высокой вариабельностью, рекомендуется планировать полный повторный или частичный повторный дизайн исследования биоэквивалентности с приемом референтного препарата как ми-

нимум в двух периодах (для оценки внутрииндивидуального стандартного отклонения для $C_{\max}$). Возможность расширения допустимого интервала необходимо заранее оговорить в протоколе исследования, а в случае подтверждения CV_{intra} для $C_{\max}$ референтного лекарственного препарата более 30%, возможно расширение границ признания биоэквивалентности для $C_{\max}$.

Определение степени расширения границ рассчитывается по формуле $[U, L] = \exp [\pm k \times \sigma_{WR}]$, где U – верх-

няя граница интервала приемлемости, L – нижняя граница интервала приемлемости, k – константа, равная $0,760 (\ln(1,25)/0,294)$ и σ_{WR} – внутрииндивидуальное стандартное отклонение логарифмически преобразованных значений $C_{\max}$ лекарственного препарата сравнения. Отношение же геометрических средних все равно должно находиться в пределах 80,00–125,00%. Расширение границ признания биоэквивалентности возможно только до 69,84–143,19%.

ЛИТЕРАТУРА

- Shah VP, Yacobi A, Barr WH, Benet LZ, Breimer D, et al. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. Pharm Res. 1996; (13): 1590–4.
- Davit BM, Chen ML, Conner DP, Haidar SH, Kim S, Lee CH, et al. Implementation of a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for Highly Variable Generic Drug Products by the US Food and Drug Administration. The AAPS J. 2012; 14(4): 915–24.
- Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. The AAPS J. 2008; (10): 148–56.
- Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. Int J Clin Pharmacol Ther. 2005; (43): 485–498.
- Zhou D. and Qiu Y. Understanding Biopharmaceutics Properties for Pharmaceutical Product Development and Manufacturing I – Oral Absorption and the Biopharmaceutics Classification System. J Validation Tech. 2009; 15(4): 62–72.
- О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ.
- О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»». Федеральный закон от 13.07.2015 № 241-ФЗ.
- Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания, утв. Минздравсоцразвития РФ. Фармакокинетика и фармакодинамика 2005; 1(2): 14.
- 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.
- 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.
- Draft Guidance on Progesterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>.
- Tothfalusi L, Endrenyi L, Arieta AG. Evaluation of bioequivalence for highly variable drugs with scaled average bioequivalence. Clin Pharmacokinet. 2009; (48): 725–43.
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (версия 2 от 20.02.2015 г.). Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/textreg/deptexreg/konsultComitet/Documents>.
- Hyslop T, Hsuan F, and Holder DJ. A small sample confidence interval approach to assess individual bioequivalence. Stat. Med. 2000; (19): 2885–97.
- Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Evaluation of the Bioequivalence of Highly-Variable Drugs and Drug Products. Pharmaceutical Research 2001; (18): 728–33.

ОБ АВТОРАХ:

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

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

Еременкова Татьяна Валентиновна. Эксперт 1-й категории управления экспертизы лекарственных средств № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Драницына Маргарита Александровна. Эксперт 2-й категории управления экспертизы лекарственных средств № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Горячев Дмитрий Владимирович. Начальник управления экспертизы лекарственных средств № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.

REFERENCES

- Shah VP, Yacobi A, Barr WH, Benet LZ, Breimer D, et al. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. Pharm Res. 1996; (13): 1590–4.
- Davit BM, Chen ML, Conner DP, Haidar SH, Kim S, Lee CH, et al. Implementation of a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for Highly Variable Generic Drug Products by the US Food and Drug Administration. The AAPS J. 2012; 14(4): 915–24.
- Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. The AAPS J. 2008; (10): 148–56.
- Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. Int J Clin Pharmacol Ther. 2005; (43): 485–498.
- Zhou D. and Qiu Y. Understanding Biopharmaceutics Properties for Pharmaceutical Product Development and Manufacturing I – Oral Absorption and the Biopharmaceutics Classification System. J Validation Tech. 2009; 15(4): 62–72.
- On Amendments to the Federal Law «On Circulation of Medicines». The Federal Law of 22.12.2014 № 429-FZ (in Russian).
- On Amendments to the Federal Law «On Circulation of Medicines» and the Federal Law «On Amendments to the Federal Law “On Circulation of Medicines”». The Federal Law of 13.07.2015 № 241-FZ (in Russian).
- Conducting of qualitative studies of bioequivalence of medicines. Guidelines, approved by Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Farmakokinetika i farmakodinamika 2005; 1(2): 14 (in Russian).
- Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, Sariev AK. Harmonization of bioequivalence study of medicines: problems and possible solutions. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya 2003; 66(2): 60–64 (in Russian).
- 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.
- Draft Guidance on Progesterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>.
- Tothfalusi L, Endrenyi L, Arieta AG. Evaluation of bioequivalence for highly variable drugs with scaled average bioequivalence. Clin Pharmacokinet. 2009; (48): 725–43.
- Rules of bioequivalence study of drugs of the Eurasian Economic Union (version 2, 20.02.2015). Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/textreg/deptexreg/konsultComitet/Documents>.
- Hyslop T, Hsuan F, and Holder DJ. A small sample confidence interval approach to assess individual bioequivalence. Stat. Med. 2000; (19): 2885–97.
- Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Evaluation of the Bioequivalence of Highly-Variable Drugs and Drug Products. Pharmaceutical Research 2001; (18): 728–33.

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.

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

Eremenkova TV. 1st category expert of expertise office № 1 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

Dranitsyna MA. 2nd category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

Goryachev DV. Head of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor 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.

Gavrishina EV. Chief expert of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director General for the expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.

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

Гавришина Елена Валериевна. Главный эксперт управления экспертизы лекарственных средств № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Статья поступила 23.09.2015 г.

Принята к печати 08.10.2015 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**

Опыт российского и зарубежного законодательства в области регулирования внесения пострегистрационных изменений в досье на лекарственные препараты

Ю.В. Олефир, В.А. Меркулов, Е.А. Соловьев, Е.А. Устюгова, Л.В. Саяпина, В.П. Бондарев

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Регистрация лекарственных препаратов является важным звеном в регулировании рынка лекарственных средств. Быстрое развитие фармацевтической промышленности, включая появление новых данных о применении лекарств, изменение их состава и усовершенствование методов контроля качества, создает необходимость внесения изменений в исходное регистрационное досье. Процедура одобрения таких изменений играет решающую роль в появлении на рынке лекарственных средств с улучшенными фармакологическими свойствами. Действенный и прозрачный процесс принятия решений о внесении пострегистрационных изменений призван усилить стремление производителей непрерывно улучшать свойства препаратов. В данной статье рассмотрены особенности нормативной базы, касающиеся внесения пострегистрационных изменений в досье, принятые в странах Европейского Союза, США и России. Кроме этого затронут вопрос предстоящих изменений в этой сфере в Российской Федерации как в связи с созданием Евразийского экономического союза (ЕАЭС), так и в связи с необходимостью гармонизации процедур регулирования обращения лекарственных средств со странами Европейского Союза (ЕС).

Ключевые слова: лекарственные препараты; пострегистрационные изменения; классификация изменений; руководства; нормативные документы.

Библиографическое описание: Олефир ЮА, Меркулов ВА, Соловьев ЕА, Устюгова ЕА, Саяпина ЛВ, Бондарев ВП. Опыт российского и зарубежного законодательства в области регулирования внесения пострегистрационных изменений в досье на лекарственные препараты. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 11–15.

RUSSIAN AND FOREIGN LEGISLATION ON REGULATION OF POST APPROVAL VARIATIONS IN THE DOSSIER FOR THE MEDICINAL PRODUCTS

Yu.V. Olefir, V.A. Merkulov, E.A. Soloviev, E.A. Ustyugova, L.V. Sayapina, V.P. Bondarev

Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»

of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: Drug licensing is the most crucial factor for effective market regulation of pharmaceuticals. The rapid development of the pharmaceutical industry, emergence of new scientific data, and changes in composition of medicinal products drive the need for introduction of variations in original registration dossiers. The process of such variation approval implemented in a particular country is the key factor in assessing the effects of the variation on the quality, safety and efficacy of the medicinal product, and sets a timelines for their realization. The present article describes existing classifications of variations, which are adopted in the European Union (EU), USA and Russia. Also the article concerns the upcoming changes in Russia in the scope of Eurasian Economic Union establishment and the necessity of harmonizing the procedure with the European Union.

Key words: drugs; post-approval variations; classification; guidelines; normative documents.

For citation: Olefir YuV, Merkulov VA, Soloviev EA, Ustyugova EA, Sayapina LV, Bondarev VP. Russian and foreign legislation on regulation of post approval variations in the dossier for the medicinal products. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 11–15.

Сведения о лекарственном препарате (ЛП), первоначально предоставленные регуляторным органам при регистрации, могут изменяться в течение его жизненного цикла. Прежде всего это обусловлено необходимостью соответствия современному уровню развития науки и технологии, расширением масштабов производства, сменой поставщиков фармацевтических субстанций или исходных материалов, актуализацией новой информации, имеющей отношение к безопасности ЛП и риску для здоровья людей. В настоящее время в разных странах существуют различные подходы к процедуре внесения пострегистрационных изменений, что усложняет получение одобрения национальными регуляторными органами в случае вывода лекарственных препаратов на международный рынок [1]. Целью статьи является описание существующих в развитых странах мер, регулирующих данную область, а также текущих проектов

в России по гармонизации процедур внесения изменений между странами, входящими в ЕАЭС.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СТРАНАХ ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА И США

Европейской Комиссией было признано, что различные подходы национальных регуляторных органов относительно принятия решений о внесении изменений в регистрационное досье усиливают административное бремя и негативно отражаются на обращении лекарственных средств [2]. В связи с этим в 1995 г в Европейском Союзе было одобрено постановление (Commission Regulation № 542/95 of 10 March, 1995), регламентирующее внесение изменений в регистрационное досье, в

основу которого легли общие требования и принципы регистрации ЛП [3]. Согласно данному постановлению, все изменения подразделялись на 2 типа: тип I — незначительные изменения, требующие только уведомления регуляторных органов и тип II — изменения, требующие прохождения процедуры одобрения компетентными органами. Впоследствии эта классификация была детализована, и в настоящее время рекомендации по осуществлению процедуры внесения изменений описаны в нескольких руководствах ЕС [4, 5, 6, 7, 8]. Согласно действующим нормативным документам (табл. 2), тип I подразделяется на тип IA, тип IA_{IN} и тип IB.

К **Типу IA** относятся незначительные изменения, не требующие предварительного одобрения перед их реализацией. При этом производители ЛП имеют возможность предоставлять уведомление о внесении изменений в течение 12 месяцев после их внедрения в форме годового отчета. Как правило, данные изменения являются сугубо административными, но могут также относиться к методам анализа, например, исключение контроля незначительного показателя качества в процессе производства, или составу вторичной упаковки (при отсутствии влияния на стабильность препарата).

К **Типу IA_{IN}** (immediate notification) относят незначительные изменения, требующие немедленного уведомления после их внедрения. К данному типу изменений относят: изменение в названии активной субстанции или вспомогательного вещества; замена, добавление, исключение из состава вспомогательных веществ; замена или добавление производственной площадки первичной и вторичной упаковки. **Тип IB** включает в себя незначительные изменения, о которых необходимо сообщать перед их внедрением, такие как добавление новой производственной площадки для стерилизации активной субстанции (АС), исключение одной из лекарственных форм ЛП. Решение по данному типу изменений должно быть вынесено регуляторным органом в течение 30 дней. Для изменений типов IA, IA_{IN} и IB в руководстве [6] также определены критерии, соблюдение которых необходимо, и требуемая документация, обосновывающая вносимое изменение.

Изменения **Типа II** рассматриваются как значительные, потенциально влияющие на качество, безопасность

и эффективность ЛП. К данному типу изменений относятся добавление нового показания к применению или изменение уже одобренного; изменение дозировки; изменение состава вспомогательных веществ в иммунологических препаратах; изменения в первичной упаковке стерильных ЛП. Отдельно в этой категории выделяют изменения, которые принципиально меняют текущие условия действия регистрационного удостоверения (РУ), например, 1) изменения действующего вещества (другая соль, комплекс, изомер, замещение новым штаммом или комбинацией штаммов); 2) изменения способа применения и пути введения (изменение биодоступности, фармакокинетики, разработка новой лекарственной формы). Время для принятия решения по данному типу изменений варьирует от 120 до 210 дней [5].

Помимо вышеуказанных требований предусмотрены не менее важные ситуации, возникающие при наличии риска здоровью пациентов, которые вводятся при появлении информации, касающейся безопасности использования ЛП. В данном случае заявитель может принять временные «срочные ограничения по безопасности». Для этого соответствующее заявление о внесении изменений, обосновывающее введение срочных ограничений по безопасности, должно быть подано заявителем в течение 15 дней. Кроме этого, срочные ограничения по безопасности могут быть также введены национальными регуляторными органами или Комиссией Европейского Союза.

Вместе с тем, требования к внесению изменений в странах ЕС не являются жестко ограниченными, и в отдельных случаях предусмотрено проведение специальных процедур. Так, например, вследствие имеющихся особенностей производства вакцин против гриппа, в ЕС предусмотрено ежегодное ускоренное рассмотрение изменений, касающихся активной субстанции гриппозной вакцины, направленное на соответствие требованиям Европейского Союза в отношении состава штаммов вакцины [5]. Кроме того, директивой ЕС предусмотрена срочная процедура рассмотрения внесения изменений в случае эпидемии или пандемии гриппа.

В США юридическим основанием при внесении изменений является Свод Федеральных Постановлений 21 CFR 314.70 — для лекарств на основе химической суб-

Таблица 1

ПРИМЕРЫ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМ СПОСОБОМ

Уровень значимости вносимого изменения	Вносимые изменения
Значительные изменения	Изменение спецификаций в тестах на подлинность, специфичность и чистоту; изменение состава (в том числе вспомогательных веществ) и лекарственной формы; увеличение сроков годности, изменение температуры хранения; изменение производственной площадки, в том числе включение новых центров забора крови; перенос этапов производства, влияющие на контаминацию готового продукта.
Изменения, влияющие в умеренной степени	Изменение производственной площадки для проведения тестирования готового продукта; замена ручных процессов на автоматизированные; изменения в производственных помещениях, не влияющие на стерильность и чистоту лекарственного препарата; введение дополнительных или сокращение числа единиц оборудования.
Изменения с незначительным влиянием	Установка оборудования, не связанного с процессом производства (складские холодильники или морозильники); подготовка рабочего банка клеток из ранее одобренного главного банка клеток; введение дополнительных анализов, либо сужение пределов спецификаций; замена оборудования на оборудование с теми же характеристиками; перемещение оборудования в пределах одного помещения.

Таблица 2

ОБОБЩАЮЩИЕ ДАННЫЕ ПО РЕГУЛИРОВАНИЮ ПРОЦЕДУРЫ ВНЕСЕНИЯ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СТРАНАХ ЕС И США

	ЕМА	FDA
Нормативные документы	1. Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November. 2. Commission Regulation (EU) № 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EU) № 1234/2008.	1. Changes to an approved application. Code of Federal regulations, Sec. 601.12. 2. Supplements and other changes to an approved application. Code of Federal regulations Sec. 314.70.
Руководства	1. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. 2. Practical questions and answers to support the implementation of the variations guidelines in the centralized procedure. 3. European Medicines Agency post-authorization procedural advice for users of the centralized procedure.	1. Changes to an Approved NDA or NDA. Guidance for Industry, 2004. 2. Changes to an Approved Application: Biological Products. Guidance for Industry, 1997. 3. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale up and Post-approval Changes: chemistry, manufacturing and controls, <i>in vitro</i> dissolution testing and <i>in vivo</i> bioequivalence documentation. Guidance for industry, 1995. 4. BACPAC I: Intermediates in drug substances synthesis. Bulk Actives Post Approval Changes: chemistry, manufacturing, and controls documentation. Guidance for industry, 2001. 5. Changes to an Approved NDA or ANDA Questions and Answers. Guidance for industry, 2001.
Классификация изменений	Тип I – тип IA (IA _{IN}), IB; Тип II, Тип II (расширение регистрации).	уровень 1 – незначительные изменения; уровень 2 – средней степени значимости; уровень 3 – значительные изменения.
Выделяемые категории изменений	Административные изменения – типы IA, IA _{IN} , IB; изменения качества активной субстанции /готового лекарственного препарата – типы IA, IA _{IN} , IB, II; изменения, затрагивающие безопасность и эффективность готового лекарственного препарата (активной субстанции) – типы IA, IA _{IN} , IB, II.	Состав лекарственного препарата: уровень 1, 3; производственные площадки, процесс производства, спецификации, система укупорки контейнера, маркировка – уровни 1, 2, 3;
Категории отчетности	тип IA – ежегодный отчет; тип IA _{IN} – немедленное уведомление; IB – за 30 дней до реализации; тип II – требует одобрения регуляторными органами.	Уровень 1 – ежегодный отчет; уровень 2 – уведомление за 30 дней до реализации продукта; уровень 3 – требует одобрения регуляторными органами.

станции и 21 CFR 601.12 – для лекарств биологического происхождения [9, 10]. Согласно данным законодательным актам, все изменения классифицируются на три уровня: 1) значительные изменения, которые потенциально могут оказать негативное влияние на качество ЛП; 2) изменения, влияющие на ЛП в умеренной степени; 3) изменения с незначительным влиянием на безопасность и эффективность ЛП, отчет о которых представляется один раз в год.

В законодательных актах США описаны общие случаи, возникающие при внесении изменений в регистрационное досье, тогда как детальная классификация представлена в нескольких руководствах FDA [11, 12, 13, 14, 15]. Каждый из трех уровней значимости вносимых изменений подразделяется на несколько категорий: качественный и количественный состав ЛП, включая вспомогательные вещества; изменение производственных площадок, процесса производства, спецификаций, системы укупорки контейнеров, маркировки

(табл. 2). Следует отметить (табл. 1), что в руководстве для биотехнологических ЛП имеющиеся рекомендации по внесению изменений затрагивают, главным образом, процесс производства [12].

В США, как и в ЕС, незначительные изменения могут быть реализованы немедленно. При этом обязательным требованием является уведомление FDA один раз в год. Изменения, затрагивающие качество, эффективность и безопасность должны быть одобрены перед их реализацией. Считается [1], что по сравнению с системой внесения изменений, принятой в ЕС, система, принятая в США является более гибкой в связи с тем, что категории изменений приводятся в нескольких руководствах, содержание которых может быть сравнительно легко изменено. В таблице 2 обобщены данные по особенностям регулирования процедуры внесения изменений в странах ЕС и США.

Несмотря на существование дополнительных руководств ICH Q8, Q9, Q10, Q11 [16, 17, 18, 19], призванных

унифицировать научный принцип проведения экспертизы при внесении пострегистрационных изменений, Комиссией Европейского Союза было выявлено отсутствие согласованного подхода по нормативно-правовым аспектам. В частности нет единого мнения об информации и уровня ее детализации в досье [20, 21]. В связи с этим, было принято решение о разработке к 2017 году руководства ICH Q12 с целью разрешения регуляторных вопросов, возникающих в течение жизненного цикла ЛП [21]. Вместе с тем руководство ICH допускает вариативность национальных процедур по внесению изменений с точки зрения категорий изменений, о которых необходимо сообщать в регуляторные органы, и сроков проведения экспертизы.

РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ВНЕСЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В РОССИИ

В России внесение изменений в регистрационное досье регламентируется статьей 30 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», которая не охватывает всех возможных случаев, за исключением внесения изменений в инструкцию по применению, изменения места производства, показателей качества и методов контроля качества, либо срока годности [22]. Вне зависимости от степени влияния вносимого изменения на качество ЛП принятие решений экспертной комиссией осуществляется в течение 90 рабочих дней. До 2012 г. классификация изменений, схожая с таковой в ЕС, была разработана и представлена в форме информационного письма МЗ СР РФ от 5 августа 2008 г. № 01И-493/08 в качестве дополнения к п. 3.4. Административного регламента от 30.10.2006 № 736. После издания Приказа МЗ РФ от 22.10.2012 № 428н, признававшим Приказ № 736 от 30.10.2006 утратившим силу, информационное письмо также признано фактически утратившим силу.

Для устранения проблемы отсутствия классификации пострегистрационных изменений в настоящее время реализуется Планподготовки нормативных правовых актов Правительства Российской Федерации и ведомственных нормативных правовых актов, необходимых для реализации Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”». Помимо этого, в рамках соглашения о создании Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС) с участием Беларуси, Казахстана, России, Армении и Киргизии предусмотрена разработка Пакета нормативных правовых документов на основе опыта стран ЕС [23], включающего и документ по классификации пострегистрационных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frey-Stanislawski E. Revision of the Variation Regulations Commission Regulation (EC) No. 1084/2003 and No. 1085/2003. Industry-Proposals and Consultation Paper from the European Commission, Impact on Industry and Health Authorities. Master-Thesis, Bonn 2007.
2. Public Consultation Paper. Better Regulation of Pharmaceuticals: Towards a Simpler, Clearer and More Flexible Framework on Variations. European Commission, October 2007.
3. Commission Regulation (EC) No 542/95 of 10 March 1995 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization falling within the scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93.
4. Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. Official Journal of the European Union, L 334/7–24.

Последняя версия проекта данного документа предусматривает 50 изменений типа I, не требующих новой регистрации, в число которых входят ранее не выделяемые изменения. К изменениям, вносимым в НД, относят: замену наполнителя на аналогичный (за исключением компонентов вакцин), изменение красителей и вкусовых добавок, массы покрытия таблетки, методов контроля качества, размера и формы упаковки, изменение оттисков, грунтовки или других маркировок, срока хранения после первого вскрытия упаковки и т.д. Изменения, вносимые в НД на фармацевтическую субстанцию: изменение методов контроля качества, процедуры тестирования. Изменения, вносимые в инструкцию по медицинскому применению: удаление, добавление одного из показаний по применению; добавление нового побочного действия, противопоказаний или новых мер предосторожности; изменение режима дозирования, способа введения и применения препарата, продолжительности лечения; изменение профиля взаимодействия с другими лекарственными препаратами; изменение указания особенностей действия ЛП при первом приеме или при его отмене.

Изменения, вносимые в технологический процесс: изменение синтеза или утилизации наполнителей, не указанных в Фармакопее; изменение в производственном процессе для компонентов, требующих тестирования на новые примеси.

К изменениям типа II, требующим новой регистрации, относят аналогичные изменения, предусмотренные Комиссией Европейского союза.

Вместе с тем приведенная классификация вносимых изменений не является исчерпывающей и в свою очередь впоследствии потребует разработки отдельных документов, описывающих конкретные ситуации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие в странах ЕС и США классификации пострегистрационных изменений основаны на разделении всех потенциальных пострегистрационных изменений в досье на изменения, которые не влияют на его качество, эффективность и безопасность, и изменения, которые в конечном итоге могут негативно отразиться на фармакологических свойствах препарата.

В настоящее время в России, в рамках работы по созданию единой регуляторной системы в сфере обращения лекарственных средств со странами Таможенного Союза, разработан проект документа, определяющего порядок внесения изменений в регистрационное досье, призванный гармонизировать законодательство стран участников ЕАЭС со странами ЕС, унифицировав при этом процедуру внесения изменений и проведение экспертизы.

REFERENCES

1. Frey-Stanislawski E. Revision of the Variation Regulations Commission Regulation (EC) No. 1084/2003 and No. 1085/2003. Industry-Proposals and Consultation Paper from the European Commission, Impact on Industry and Health Authorities. Master-Thesis, Bonn 2007.
2. Public Consultation Paper. Better Regulation of Pharmaceuticals: Towards a Simpler, Clearer and More Flexible Framework on Variations. European Commission, October 2007.
3. Commission Regulation (EC) No 542/95 of 10 March 1995 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization falling within the scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93.
4. Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. Official Journal of the European Union, L 334/7–24.

5. Commission Regulation (EU) № 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EU) № 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. Official Journal of the European Union, L 209/4-14.
6. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. European Commission, Brussels, 2013.
7. Practical questions and answers to support the implementation of the variations guidelines in the centralized procedure. EMA/427505/2013.
8. European Medicines Agency post-authorization procedural advice for users of the centralized procedure. EMEA-H-19984/03.
9. Changes to an approved application. Code of Federal regulations, title 21, volume 7, part 601 – licensing, subpart C- biologics licensing, Sec. 601.12.
10. Supplements and other changes to an approved application. Code of Federal regulations, title 21, volume 5, part 314 – application for FDA approval to market a new drug, subpart B- applications, Sec. 314.70.
11. Changes to an Approved NDA or NDA. Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), April 2004.
12. Changes to an Approved Application: Biological Products. Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July 1997.
13. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale up and Post-approval Changes: chemistry, manufacturing and controls, in vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation. Guidance for industry, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), November 1995.
14. BACPAC I: Intermediates in drug substances synthesis. Bulk Actives Post Approval Changes: chemistry, manufacturing, and controls documentation. Guidance for industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), February 2001.
15. Changes to an Approved NDA or ANDA Questions and Answers. Guidance for industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 2001.
16. Q8(R2) Pharmaceutical Development. International Conference on Harmonization; 2009.
17. ICH Q9 Quality Risk management. International Conference on Harmonization; 2006.
18. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. International Conference on Harmonization; 2008.
19. ICH Q11 Development and manufacture of drug. International Conference on Harmonization; May 2012.
20. ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. Final Concept paper. International Conference on Harmonization; 2014.
21. ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. Final Business Plan. International Conference on Harmonization; 2014.
22. Об обращении лекарственных средств. Федеральный Закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г.
23. Бунятян НД, Корсун ЛВ, Шпрах ЗС, Саканян ВА, Демин МС. Вопросы обращения лекарственных средств в рамках Таможенного союза. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (1): 42–45.
5. Commission Regulation (EU) № 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EU) № 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. Official Journal of the European Union, L 209/4-14.
6. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. European Commission, Brussels, 2013.
7. Practical questions and answers to support the implementation of the variations guidelines in the centralized procedure. EMA/427505/2013.
8. European Medicines Agency post-authorization procedural advice for users of the centralized procedure. EMEA-H-19984/03.
9. Changes to an approved application. Code of Federal regulations, title 21, volume 7, part 601 – licensing, subpart C- biologics licensing, Sec. 601.12.
10. Supplements and other changes to an approved application. Code of Federal regulations, title 21, volume 5, part 314 – application for FDA approval to market a new drug, subpart B- applications, Sec. 314.70.
11. Changes to an Approved NDA or NDA. Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), April 2004.
12. Changes to an Approved Application: Biological Products. Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July 1997.
13. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale up and Post-approval Changes: chemistry, manufacturing and controls, in vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation. Guidance for industry, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), November 1995.
14. BACPAC I: Intermediates in drug substances synthesis. Bulk Actives Post Approval Changes: chemistry, manufacturing, and controls documentation. Guidance for industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), February 2001.
15. Changes to an Approved NDA or ANDA Questions and Answers. Guidance for industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 2001.
16. Q8(R2) Pharmaceutical Development. International Conference on Harmonization; 2009.
17. ICH Q9 Quality Risk management. International Conference on Harmonization; 2006.
18. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. International Conference on Harmonization; 2008.
19. ICH Q11 Development and manufacture of drug. International Conference on Harmonization; May 2012.
20. ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. Final Concept paper. International Conference on Harmonization; 2014.
21. ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. Final Business Plan. International Conference on Harmonization; 2014.
22. On circulation of medicines. Federal Law № 61-FZ, 12.04.2010 (in Russian).
23. Bunyatyan ND, Korsun LV, Shprah ZS, Sakanyan VA, Demin MS. Questions of the drug market circulation in the framework of the Custom Union. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2012; (1): 42–45 (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.

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

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

Соловьев Евгений Анатольевич. Заместитель начальника управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП.

Устюгова Екатерина Александровна. Эксперт 1-й категории управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, канд. биол. наук.

Саяпина Лидия Васильевна. Главный эксперт управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук.

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

AUTHORS:

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

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director General for the expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.

Soloviev EA. Deputy head of Office of expertise of antibacterial medical immunobiological preparations of Center of expertise and control of medical immunobiological preparations.

Ustyugova EA. 1st category expert of Office of expertise of antibacterial medical immunobiological preparations of Center of expertise and control of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Sayapina LV. Chief expert of Office of expertise of antibacterial medical immunobiological preparations of Center of expertise and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences.

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Устюгова Екатерина Александровна; ustugova@expmed.ru

Статья поступила 22.09.2015 г.

Принята к печати 13.10.2015 г.

Подходы к определению высокомолекулярных агрегатов в глатирамоидах

Ю.В. Олефир, А.И. Лутцева, О.А. Ваганова, А.А. Бендрышев, Т.А. Ефремова

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

Резюме: Описаны подходы к выбору оптимальных хроматографических условий, позволяющих оценить содержание высокомолекулярных агрегатов в глатирамоидах — соединениях, относящихся к небиелогическим лекарственным средствам сложного химического строения. Установлено, что ускоренное образование агрегатов протекает в жестких условиях и в этом случае сопровождается изменением молекулярно-массового распределения основного соединения. При этом количество образовавшихся агрегатов относительно невелико. Образцы, не подвергавшиеся ускоренному старению, практически не содержат агрегатов. Уточнение состава и молекулярной массы образовавшихся агрегатов, а также и оценка их стабильности, являются предметом дальнейших исследований, что позволит рекомендовать подходы к стандартизации лекарственных препаратов, содержащих глатирамера ацетат.

Ключевые слова: глатирамоиды; глатирамера ацетат; эксклюзионная хроматография; высокомолекулярные соединения; агрегаты.

Библиографическое описание: Олефир ЮВ, Лутцева АИ, Ваганова ОА, Бендрышев АА, Ефремова ТА. Подходы к определению высокомолекулярных агрегатов в глатирамоидах. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 16–19.

APPROACHES TO THE DEFINITION OF MACROMOLECULAR AGGREGATES IN GLATIRAMOIDS

Yu.V. Olefir, A.I. Lutseva, O.A. Vaganova, A.A. Bendryshev, T.A. Efremova

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

Abstract: The approaches to the selection of the optimal chromatographic conditions to assess the content of high molecular weight aggregates in glatiramer acetate — compounds belonging to nonbiological medicines of complex chemical structure — are described. It is found that accelerated aggregate formation occurs under stringent conditions, and in this case it is accompanied by a change in the molecular weight distribution of a basic compound. The number of aggregates formed relatively small. Samples not subjected to accelerated aging are substantially free of aggregates. Clarification of the composition and the molecular weight of the resulting units, as well as an assessment of their stability, is the subject of further research, which will recommend approaches to standardization of pharmaceutical preparations containing glatiramer acetate.

Key words: glatiramoids; glatiramer acetate; size-exclusion chromatography; macromolecular compounds; aggregates.

For citation: Olefir YuV, Lutseva AI, Vaganova OA, Bendryshev AA, Efremova TA. Approaches to the definition of macromolecular aggregates in glatiramoids. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 16–19.

В последние годы лекарственные средства на основе глатирамера ацетата привлекают к себе пристальное внимание как клиницистов, так и экспертов, оценивающих свойства данного соединения с целью стандартизации подходов к оценке его качества. В настоящее время широкое обсуждение свойств глатирамера ацетата связано с окончанием срока действия патента на референтный препарат, разработкой с целью последующей регистрации/одобрения для медицинского применения лекарственных средств сложного химического строения небиелогического происхождения в качестве воспроизведённых или биоаналогичных лекарственных препаратов — наряду с группами конвенциональных (низкомолекулярных) и биологических лекарственных средств [1].

Группа небиелогических лекарственных средств сложного химического строения довольно малочисленна и включает в себя препараты на основе липосом, углеводсодержащие комплексы (комплексные соединения) оксида железа (III) и глатирамоиды [2].

СТРУКТУРА И СВОЙСТВА ГЛАТИРАМЕРА АЦЕТАТА

Глатирамоиды представляют собой близкие по структуре соединения, содержащие в своём составе глатирамера ацетат. Глатирамера ацетат (ГА) представляет собой смесь случайных сополимеров различной длины, в состав которых входят четыре аминокислоты — L-глутаминовая кислота, L-аланин, L-тирозин и L-лизин с приблизительным молярным соотношением 0.14:0.43:0.09:0.34, средняя молекулярная масса ГА составляет 5000–9000 дальтон (Да) [3]. Производимый фирмой Sigma реактив Poly (Ala:Glu:Lys:Tyr) имеет молекулярное соотношение L-глутаминовой кислоты, L-аланина, L-тирозина и L-лизина 0.14:0.42:0.07:0.36 и среднюю молекулярную массу 1000–20000 Да [4].

В связи со своим строением глатирамера ацетат обладает свойствами и особенностями трех типов соединений. С одной стороны, его получают обычным химическим синтезом — из ангидридов N-карбокси-α-аминокислоты (мономеров) с использованием диэтила-

мина в качестве инициатора полимеризации. Бифункциональные аминокислоты в ГА защищены (δ -NH₂ группа лизина защищена трифторацетильной группой, а γ -COOH группа глутаминовой кислоты защищена бензильной группой); полимеризация происходит за счет роста нормальных цепей путем присоединения молекул мономеров, без сшивания полимерных цепей [3]. Поэтому с точки зрения получения ГА относится к синтетическим фармацевтическим препаратам.

С другой стороны, глатирамер ацетат имеет огромное число аминокислотных последовательностей и таким образом не охарактеризован постоянной структурой и молекулярной массой, что объединяет его с полимерными соединениями. Средняя длина гетерогенных пептидов в составе глатирамоидов колеблется от 200 до 20 000 [1].

Для большинства полимеров и сополимеров аминокислот, входящих в состав ГА, характерно молекулярно-массовое распределение в диапазоне от 2500 до 20000 Да [3].

Кроме того, поскольку глатирамер ацетат состоит из последовательности аминокислот, по своей природе он является родственником белковых и пептидных соединений. Аминокислотная последовательность и размер получаемых полипептидов зависят от таких факторов как относительная реакционная способность активированных аминокислотных мономеров и условия проведения реакции, температура и продолжительность процесса расщепления [3].

Такая тройственность природы приводит к необходимости применения комбинации методов для оценки их качества и разработки нестандартных подходов к стандартизации лекарственных препаратов, содержащих в своём составе глатирамер ацетат.

На отечественном фармацевтическом рынке глатирамер ацетат представлен препаратом «Копаксон» фирмы «Тева» двух дозировок — 20 и 40 мг/мл. Указанный препарат одобрен для медицинского применения в развитых странах более 20 лет назад. В настоящее время единственным аналогом Копаксона, зарегистрированным FDA в апреле 2015 г., является препарат «Глатопа», фирмы «Sandoz». Вместе с тем, в связи с окончанием срока патента и высокой востребованностью препарата в ближайшее время можно ожидать выхода на рынок других производителей указанного лекарственного средства. Так, в Российской Федерации проводятся или уже завершены клинические испытания лекарственных препаратов, содержащих глатирамер ацетат.

По данным литературы, молекулы глатирамера могут образовывать агрегаты, хотя и не с такой легкостью, как обычные белковые молекулы [3].

Согласно научным публикациям, агрегатам свойственно обладать иммуногенностью, что делает их потенциально опасными примесями, в связи с чем возникает проблема их нормирования как в субстанциях, так и в готовых лекарственных формах [5].

Однако, в настоящий момент публикации, посвященные определению агрегатов в глатирамер ацетате и в его аналогах, практически отсутствуют.

Целью данной работы было обоснование подходов к выбору оптимальных хроматографических условий, позволяющих оценить содержание агрегатов как в исходном глатирамер ацетате (коммерчески доступном реактиве), а также и готовом лекарственном препара-

те, так и в тех же образцах, подверженных воздействию стрессовых условий.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Условия хроматографирования. Для определения высокомолекулярных агрегатов глатирамера ацетата предпочтительным является метод эксклюзионной хроматографии, как наиболее часто используемый в целях определения агрегатов белковых соединений.

Неподвижная фаза. Поскольку глатирамер ацетат не имеет точной молекулярной массы, а является смесью полимеров и по строению несколько отличается от белковых молекул, имея линейную структуру, заранее оценить молярную массу образующихся агрегатов сложно. В связи с этим для определения диапазона масс, в котором необходимо проводить разделение, и выбора разделяющих систем представлялось целесообразным апробировать набор хроматографических колонок, перекрывающих разные диапазоны молекулярных масс. С этой целью использовались колонки TSKgel G2000SWXL, TSKgel G3000SWXL, TSKgel G4000SWXL (300x7.8мм), Superose 12 (300x10мм), Superdex 75 (300x10мм), HSPgel AQ (150x6мм). Колонки TSKgel серии SWXL являются более современными и обладают высокой эффективностью разделения за счет использования более мелкого зерна сорбента. Однако, по литературным данным [6] разделение маркеров молекулярных масс глатирамера ацетата (а следовательно, и агрегатов глатирамера ацетата) оптимально проводить на колонках типа Superdex, Sephacryl, Superose и Sephadex, основой матрицы которых является не силикагель, а декстран или агароза. Таким образом, вышеозначенный набор колонок с одной стороны перекрывает широкий диапазон молекулярных масс, а с другой стороны позволяет оценить влияние матрицы сорбента и выбрать матрицу, на которой неспецифические взаимодействия глатирата и агрегатов минимальны, а разделение между агрегатами и основным пиком наилучшее.

Подвижная фаза. В качестве подвижной фазы для фракционирования глатирамера ацетата могут быть использованы, согласно вышеприведенным литературным данным, ацетатный, фосфатный, цитратный буферные растворы. Применение в качестве подвижной фазы фосфатных буферных растворов представлялось нам наиболее перспективным, поскольку они обеспечивают наибольший диапазон значений pH и являются оптически наименее поглощающими.

Величина pH подвижной фазы оказывает существенное влияние на сорбцию как самого глатирамера ацетата, так и его агрегатов, поэтому выбор оптимального значения pH является критичным для проведения разделения. Для решения данной проблемы было изучено влияние значений pH подвижной фазы в диапазонах от 7.0 до 2.0 для колонок TSKgel, от 7.0 до 1.5 для колонок Superose 12 и Superdex 75, от 7.0 до 2.5 для колонки HSPgel AQ с учетом рекомендаций производителей колонок и собственного опыта работы на данных колонках. Хотя указанные диапазоны pH несколько ниже пределов, рекомендованных производителями для колонок, однако опыт работы с этими колонками показывает возможность работы при данных значениях pH в течение длительного времени.

Скорость потока. Поскольку значение скорости потока оказывает влияние на эффективность хромато-

графического разделения, а соответственно на продолжительность анализа, то в процессе исследования скорость потока варьировалась в диапазоне от 0,5 мл/мин до 1 мл/мин.

Детектирование. Детектирование проводилось с помощью детектора на диодной матрице в диапазоне длин волн от 200 до 360 нм. В дальнейшем для оценки наличия агрегатов была выбрана длина волны 210 нм. Данная длина волны обеспечивает наилучшее соотношение сигнал/шум для глатирамера ацетата и его агрегатов и близка одному из максимумов их поглощения. Следует отметить, что в зависимости от аналитической длины волны, используемой для детектирования и количественной оценки, варьировалась и нагрузка испытуемого образца на колонку, поскольку интенсивность поглощения глатирамера ацетата на разных длинах волн значительно отличается.

Учитывая, что температура разделяющей колонки может являться одной из причин образования агрегатов в образцах, то было принято решение проводить исследование при комнатной температуре.

Исследуемые образцы. В качестве объекта для исследования была выбрана доступная на рынке инъекционная форма глатирамера ацетата 20 мг в 1 мл и реактив Poly (Ala:Glu:Lys:Tyr) фирмы Sigma.

Образование агрегатов у синтетических пептидов протекает в более жестких условиях по сравнению с обычными белковыми молекулами. Для получения значимых количеств агрегатов одна часть испытуемого образца глатирамера ацетата была подвергнута сравнительно длительной обработке в стрессовых условиях, которые заключались в тепловом воздействии при температуре 90 °C в течение 120 часов. Вторую часть испытуемых образцов подвергали воздействию ультрафиолетового облучения в течение 15 часов. Полученные образцы анализировали, последовательно варьируя вышеописанные параметры хроматографических условий разделения и добиваясь детектирования пика или пиков агрегатов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Влияние pH подвижной фазы. В ходе эксперимента установлено, что очень важным параметром, влияющим на селективность определения агрегатов глатирамера ацетата, является pH. При значениях pH больше 3,5 пик агрегатов глатирамера ацетата не обнаруживался ни на одной хроматограмме, полученной с использованием вышеперечисленных колонок. Пики агрегатов глатирамера ацетата обнаруживались на хроматограммах только в диапазоне pH 3,5–1,5. При этом, при более кислых значениях pH пики были отделены более полно. Влияние pH на селективность требует дальнейшего тщательного исследования. Вероятным фактором, оказывающим влияние на разделение основного пика и агрегатов глатирамера ацетата, является подавление заряда карбоксильных групп, присутствующих во входящих в состав глатирамера ацетата аминокислотах, и, как следствие, некоторое изменение конфигураций молекул агрегатов и основного соединения. Оптимальными значениями pH подвижной фазы являются 3,0–1,5 (в зависимости от используемой хроматографической колонки). Следует, однако, заметить, что для обеспечения сохранности хроматографической колонки она должна быть промыта водой сразу же после окончания серии испытаний.

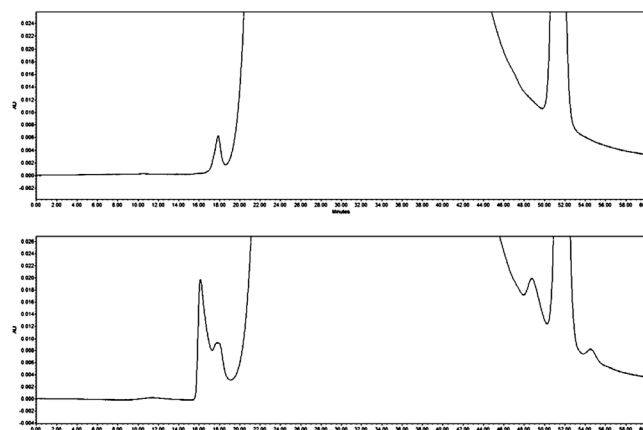


Рис. 1. Хроматограммы коммерчески доступного образца лекарственного препарата до и после стрессового термического воздействия (фрагмент). Колонка Superose 12, pH подвижной фазы 1,5, Длина волны детектирования 210 нм, скорость потока 0,5 мл/мин

Влияние природы неподвижной фазы. На колонках TSKgel G2000SWXL, TSKgel G4000SWXL и HSPgel AQ не удалось добиться отделения пика агрегатов от основного пика глатирамера ацетата ни при одном из использованных значений pH даже при последовательно соединении двух хроматографических колонок. При этом, по-видимому, на разделение негативно влияет как неподходящий диапазон размера пор, так и дополнительные взаимодействия, возникающие с силикагельной матрицей сорбентов.

На колонках TSKgel G3000SWXL, Superose 12 и Superdex 75 при использовании элюентов с pH 3,0–1,5 на хроматограммах образцов, подвергнутых стрессовому воздействию, наблюдали появление пика агрегатов, предшествующего основному пику. Спектр поглощения пика агрегатов соответствовал спектру поглощения основного пика. В случае колонки TSKgel G3000SWXL пик агрегатов представлял собой пик-наездник на переднем фронте основного пика, что несколько затрудняло его корректную количественную оценку. На колонках Superose 12 и Superdex 75 наблюдалось более полное отделение пика агрегатов от основного соединения. Вероятнее всего, лучшая разделяющая способность связана с иной природой матрицы неподвижных фаз, колонок Superose 12 и Superdex 75, а также различающимися диапазонами размеров пор. Колонка Superose 12 также показала несколько лучшую разделяющую способность по сравнению с колонкой Superdex 75.

Влияние скорости потока подвижной фазы. В ходе экспериментов выяснилось, что влияние скорости потока подвижной фазы в диапазоне 0,5–1,0 мл/мин на разделение глатирамера ацетата и его агрегатов в целом невелико, хотя снижение скорости потока и позволяет добиться увеличения эффективности. Исходя из соображений сокращения продолжительности анализа возможно использование скорости потока 1 мл/мин.

Оценка необходимой продолжительности анализа. При проведении экспериментов выяснилось, что на хроматограммах образцов присутствуют небольшие системные пики с временами удерживания больше, чем мертвое время используемых колонок. В связи с этим, во избежание перекрытия данных пиков с пиками агрегатов на начальном участке последующих хроматограмм, необходимо увеличить продолжительность ана-

лиза до трех-четырёхкратного времени удерживания основного пика (в зависимости от типа используемой колонки).

Выбор температуры образцов в автосэмплере. Исходя из полученных в ходе эксперимента данных, можно сделать заключение, что образцы глатирамера ацетата стабильны в течение по меньшей мере трех суток при комнатной температуре. Таким образом, температура образцов в автосэмплере может быть установлена как на уровне комнатной температуры, так и на уровне 2–8 °С.

Исследование состаренных образцов глатирамера ацетата. В ходе эксперимента установлено, что как длительное воздействие повышенной температуры, так и воздействие ультрафиолетового излучения приводит к образованию агрегатов глатирамера ацетата. Агрегаты могут элюироваться не одним, а несколькими пиками или одним пиком искаженной формы, что говорит о вероятном образовании нескольких форм или соединений агрегатов. Однако, поскольку полного разделения между пиками форм агрегатов наблюдается не всегда, и количественная оценка единичных соединений представляется неточной, целесообразно оценивать суммарное содержание агрегатов.

В образцах, не подвергнутых стрессовому воздействию, агрегаты либо отсутствовали, либо присутствовали в следовых количествах (менее 0,05% — предела количественного определения).

При оценке содержания агрегатов в образцах, подвергнутых стрессовым воздействиям, обнаруженное количество агрегатов ни в одном из случаев не превышало 0,1% от площади основного пика. Данный факт свидетельствует о высокой стабильности соединения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц ГЯ, Раменская ГВ. Анализ причин практической невозможности создания генериков копаксона. Химико-фармацевтический журнал 2012; 46(11): 24–29.
2. Шварц ГЯ, Раменская ГВ. Некоторые вопросы регулирования обращения небелковых лекарственных средств сложного химического строения. Химико-фармацевтический журнал 2015; 49(4): 3–10.
3. Varkony H, Weinstein V, Klinger E, Sterling J, Cooperman H, Komlash T, Ladkani D, Schwartz R. The glatiramoid class of immunomodulator drugs. Expert Opinion Pharmacother. 2009; 10(4): 657–68.
4. Sigma Aldrich Catalog. Available from: <http://www.Sigmaaldrich.com/catalog/search/P1152>.
5. Rosenberg AS. Effects of Protein Aggregates: An Immunologic Perspective. The AAPS Journal 2006; 8(3): 501–7.
6. Glatiramer Acetate Molecular Weight Markers. Patent WO/2012/016042.

ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

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

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

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ефремова Татьяна Александровна; EfremovaTA@expmed.ru

Следует отметить, что образование агрегатов глатирамера ацетата протекает в гораздо более жестких условиях, менее интенсивно и менее воспроизводимо, чем образование агрегатов у обычных белковых молекул.

В процессе исследования отмечалось искажение формы пика основного соединения после воздействия стрессовых условий по сравнению с исходными образцами, что может свидетельствовать о значительном изменении молекулярно-массового распределения основного соединения.

ВЫВОДЫ

При изучении возможности определения агрегатов глатирамера ацетата в различных хроматографических условиях наилучшие результаты разделения глатирамера ацетата и его агрегатов достигаются при pH подвижной 2,0–1,5 и использовании эксклюзионных разделяющих колонок на основе агарозы или декстрана. Установлено, что ускоренное образование агрегатов протекает в жестких условиях и в этом случае сопровождается изменением молекулярно-массового распределения основного соединения. При этом количество образовавшихся агрегатов относительно невелико. Образцы, не подвергавшиеся ускоренному старению, практически не содержат агрегатов. Подробное изучение влияния pH подвижной фазы, уточнение состава и молекулярной массы образовавшихся агрегатов, а также и оценка их стабильности являются предметом дальнейших наших исследований, что позволит рекомендовать подходы к стандартизации лекарственных препаратов, содержащих глатирамера ацетат, а следовательно и оценки их взаимозаменяемости.

REFERENCES

1. Shvarts GYA, Ramenskaya GV. An analysis of the causes of the practical impossibility of creating generic Copaxone. Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal 2012; 46(11): 24–29 (in Russian).
2. Shvarts GYA, Ramenskaya GV. Some questions of circulation regulation of nonbiological medicinal products of complex chemical structure. Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal 2015; 49(4): 3–10 (in Russian).
3. Varkony H, Weinstein V, Klinger E, Sterling J, Cooperman H, Komlash T, Ladkani D, Schwartz R. The glatiramoid class of immunomodulator drugs. Expert Opinion Pharmacother. 2009; 10(4): 657–68.
4. Sigma Aldrich Catalog. Available from: <http://www.Sigmaaldrich.com/catalog/search/P1152>.
5. Rosenberg AS. Effects of Protein Aggregates: An Immunologic Perspective. The AAPS Journal 2006; 8(3): 501–7.
6. Glatiramer Acetate Molecular Weight Markers. Patent WO/2012/016042.

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.

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Lutseva AI. Deputy head of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

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

Bendryshev AA. Chief expert of Laboratory of biotech drugs of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Chemical Sciences.

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

Методика одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида методом ВЭЖХ-МС/МС

Т.А. Родина^{1,3}, Е.С. Мельников^{2,3}, А.В. Соколов^{1,2}, А.Б. Прокофьев^{1,2},
В.В. Архипов^{1,2,3}, Г.В. Адамов², Д.Л. Поздняков³, Ю.В. Олефир¹

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, 119991, Москва, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского
Департамента здравоохранения г. Москвы», 109240, Москва, Россия

Резюме: Карбамазепин является препаратом первого выбора при лечении невралгии тройничного нерва, эпилепсии и других неврологических заболеваний. Известно, что карбамазепин имеет узкий терапевтический диапазон, при этом на фоне постоянного приема наблюдается аутоиндукция его метаболизма и снижение эффективности препарата. Фенотипирование больных по скорости метаболизма карбамазепина позволяет провести индивидуальный подбор дозы препарата и избежать проявления нежелательных лекарственных явлений. Для реализации данного подхода разработана методика одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида (CBZ-E) в сыворотке крови человека с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

Ключевые слова: карбамазепин; карбамазепин-10,11-эпоксид; терапевтический лекарственный мониторинг; невралгия тройничного нерва; ВЭЖХ-МС/МС.

Библиографическое описание: Родина ТА, Мельников ЕС, Соколов АВ, Прокофьев АВ, Архипов ВВ, Адамов ГВ, Поздняков ДЛ, Олефир ЮВ. Методика одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида методом ВЭЖХ-МС/МС. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 20–25.

METHOD OF SIMULTANEOUS DETERMINATION OF CARBAMAZEPINE AND CARBAMAZEPINE-10,11-EPOXIDE BY HPLC-MS/MS

T.A. Rodina^{1,3}, E.S. Melnikov^{2,3}, A.V. Sokolov^{1,2}, A.B. Prokofiev^{1,2,3},
V.V. Arkhipov^{1,2,3}, G.V. Adamov², D.L. Pozdnyakov³, Yu.V. Olefir¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Center 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, 119991, Moscow, Russia

³The Moscow Department of Health I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, 109240, Moscow, Russia

Abstract: Carbamazepine is the drug of first choice in the treatment of trigeminal neuralgia, epilepsy and other neurological diseases. Carbamazepine is known to have a narrow therapeutic range, and hereby the auto-induction of its metabolism with prolonged use cause the reduction of its therapeutic efficacy. Phenotyping of patients by the rate of carbamazepine metabolism allows to perform individual drug dose adjustment and to avoid the occurrence of adverse drug effects. In order to implement the mentioned approach, the method for simultaneous determination of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in human serum using HPLC-MS/MS was developed.

Key words: carbamazepine; carbamazepine-10,11-epoxyde; therapeutic drug monitoring; trigeminal neuralgia; HPLC-MS/MS.

For citation: Rodina TA, Melnikov ES, Sokolov AV, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Adamov GV, Pozdnyakov DL, Olefir YuV. Method of simultaneous determination of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide by HPLC-MS/MS. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 20–25.

Карбамазепин (CBZ) применяется в клиниках разных стран в качестве эффективного противосудорожного, противоэпилептического, антипсихотического, антидепрессивного, нормотимического и анальгезирующего средства, являясь препаратом первого выбора [1].

Карбамазепин блокирует натриевые каналы мембран гиперактивных нервных клеток, снижает влияние возбуждающих нейромедиаторных аминокислот, усиливает тормозные процессы. Антиманиакальные свойства карбамазепина обусловлены угнетением метаболизма дофамина и норадреналина. Противосудорожное действие карбамазепина проявляется при парциальных и генерализованных припадках. Предотвращает присту-

пы невралгии тройничного нерва и снижает судорожную активность [2].

Фармакокинетика карбамазепина хорошо изучена. Так $T_{1/2}$ после приема разовой пероральной дозы — 25–65 ч (в среднем около 36 ч), после повторного приема в зависимости от длительности лечения — 12–24 ч. (Карбамазепин метаболизируется в печени под действием цитохрома P450 CYP3A4, причём наблюдается явление аутоиндукции). После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% — с калом, при этом 2% принятой дозы выводится с мочой в виде неизмененного карбамазепина, около 1% — в виде 10,11-эпоксидного метаболита. Минимальная кон-

центрация в плазме крови, при которой оказывается терапевтическое действие, составляет 4 мкг/мл, в то же время она не должна превышать 12 мкг/мл, так как начинается проявление токсических эффектов. В зависимости от продолжительности приема, лекарственной формы, интенсивности метаболизма, время достижения максимальной концентрации в плазме крови варьируется от 1,5 до 12 часов, а период полувыведения от 12 до 65 часов [8–9].

В связи с аутоиндукцией метаболизма применение препарата при купировании обострения невралгии тройчатого нерва (НТН) происходит с увеличением доз, причем пациенты часто увеличивают дозы самостоятельно (нарушая программу лечения), что может привести к передозировке. При этом возможны проявления нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Назначение карбамазепина должно осуществляться с учетом возможности возникновения НЛР. При длительном приеме карбамазепина часто происходит снижение его эффективности до 50–60%, а его длительное применение в высоких дозах ведет к токсическому поражению почек и печени [3–5].

Известны фармакокинетические подходы при подборе оптимальной дозы препарата и интервалов с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при эпилепсии [1–3, 6]. Разработка персонализированных подходов к рациональной фармакотерапии при НТН с применением данного препарата может существенно сократить время подбора оптимальной дозы и интервалов дозирования, а также значительно повысить эффективность и безопасность терапии. Появляется возможность выявить четкую корреляцию между концентрацией карбамазепина в плазме крови и частотой побочных эффектов [7].

Изучение фармакокинетических особенностей организма, и в частности особенностей метаболизма ЛС, можно проводить методами фенотипирования и генотипирования. При этом метод фенотипирования является прямым методом оценки метаболической активности. По уровню концентрации основного метаболита – карбамазепин-10,11-эпоксида – можно сделать вывод об активности метаболизма у каждого конкретного пациента, что может существенно ускорить процесс принятия решения относительно оптимизации фармакотерапии. Для реализации данного подхода требуются методики одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида (CBZ-E) в плазме крови.

На активность метаболизма карбамазепина могут влиять и другие препараты, такие как фенитоин, фено-

барбитал, примидон. Они могут увеличить клиренс карбамазепина в два раза из-за индукции CYP3A4. При лекарственных взаимодействиях также может измениться клиренс активного метаболита 10,11-эпоксида, например, при применении с фенобарбиталом, который ингибирует эпоксидгидролазу, по этой же причине увеличиваются концентрации 10,11-эпоксида при совместном назначении с вальпроевой кислотой. Иные умеренные и сильные ингибиторы CYP3A4, такие как эритромицин, дилтиазем, верапамил, метронидазол, могут привести к клинически значимым изменениям концентрации в плазме крови карбамазепина и его активного метаболита. Непредсказуемое отношение между принятой дозой карбамазепина и концентрацией в плазме крови, образование активного метаболита, его узкий терапевтический индекс и наличие многочисленных клинически значимых лекарственных взаимодействий обуславливают необходимость индивидуализации лечения [7–9].

Эмпирический подбор доз карбамазепина каждому пациенту и определение оптимальной дозы по клинической картине затруднительно. Причиной этого является то, что судорожные припадки и их эквиваленты происходят не регулярно и бессистемно, часто бывает трудно определить, будет ли предложенной дозировки препарата достаточно, чтобы достигнуть длительного терапевтического эффекта, а при передозировке отличить симптомы, связанные с токсичностью препарата, от особенностей течения основного заболевания [7]. В подобной ситуации для повышения эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии наилучшим решением становится проведение ТЛМ карбамазепина и его активного метаболита карбамазепин-10,11-эпоксида.

Существует большое количество хроматографических методик, часть которых в качестве примера представлены в таблице 1, позволяющих определять в сыворотке крови концентрацию карбамазепина. И только некоторые из них позволяют определять концентрации CBZ и CBZ-E при совместном присутствии. Однако, чувствительность этих методик достигается за счет многостадийной пробоподготовки. В случае представленных методик, следует отметить не только трудоемкость процесса пробоподготовки, но и существенный расход реактивов. Разработанный нами метод позволяет одновременно определить концентрацию CBZ и CBZ-E в сыворотке крови человека с использованием в качестве пробоподготовки только осаждения белков. Тем самым минимизируется как расход реактивов, так и время, затраченное на пробоподготовку.

Таблица 1

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРБАМАЗЕПИНА И КАРБАМАЗЕПИН-10,11-ЭПОКСИДА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

№	Определяемое вещество	Аналитический метод	Пробоподготовка	Условия анализа / литература	Аналитический диапазон, ПКО
1	CBZ; CBZ-E	ГХ/ПИД	ЖЖЭ дихлорметан : петролейный эфир 1:2	Колонка из боросиликатного стекла длиной 1,80м, неподвижная фаза силикагель 3% OV-17. Скорость потока газа: азот – 70 мл/мин, водород – 35 мл/мин, воздух – 300 мл/мин [10]	3 мкг/мл 1 мкг/мл
2	CBZ	ГХ/ПИД	ЖЖЭ хлороформом	стеклянная колонка 1м*2мм с 1% циклогександиметанола сукцинатом на диатомите [11]	2 мкмоль/л

№	Определяемое вещество	Аналитический метод	Пробоподготовка	Условия анализа / литература	Аналитический диапазон, ПКО
3	CBZ	ГХ/ПИД	ЖЖЭ дихлорметаном с соляной кислотой, метанол.	Капиллярная колонка DBI7-30N, 30м, газ-носитель — гелий 1 мл/мин или набивная колонка 5 фт * 2мм с 2% SP 2110/1% SP2510-DA на 100/120 Supelcoport (Supelco) газ-носитель — гелий 40мл/мин [12]	30 мкг/мл
4	CBZ; CBZ-E	ГХ/МС	осаждение белков ацетонитрилом, упаривание и перерастворение в этилацетате	Капиллярная колонка DB-5ht, длиной 30 м, внутренний диаметр 0,25мм, толщина слоя неподвижной фазы 0,1 мкм, газ-носитель — гелий 1 мл/мин [13]	0.5 мкг/мл 0.5 мкг/мл
5	CBZ; CBZ-E; дигидрокси-карбамазепин	ВЭЖХ/УФ	ТФЭ	Колонка Supelcosil LC-18, 33*4,6 мм, подвижная фаза ацетонитрил-метанол — 0.05 моль/л водный раствор калия дигидрофосфата с pH5 (15:5:80, v/v/v) [14]	25 нг/мл
6	CBZ; CBZ-E	ВЭЖХ/ ДМД	ТФЭ	Колонка LiChroCART® Purospher Star (C18, 55 * 4 мм; 3 мкм), подвижная фаза — ацетонитрил (6%) и смесь (94%) вода-метанол — триэтиламин (73,2:26,5:0,3) скорость потока подвижной фазы 1мл/мин [15]	0,1 мкг/мл 0,1 мкг/мл
7	CBZ; 2-гидроксикарбамазепин; 3-гидроксикарбамазепин; 9-гидроксикарбамазепин; CBZ-E; 10-гидрокси-10,11-дигидрокарбамазепин; 10,11-транс-10,11-дигидрокарбамазепин; оксокарбазепин	ВЭЖХ/УФ	ЖЖЭ метил-трет-бутиловым эфиром	Колонка Lichrospher 100 RP-18, 125*4 мм, подвижная фаза раствор NaH ₂ PO ₄ /метанол (49:51) скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин [16]	14-55 нг/мл
8	CBZ; CBZ-E	ВЭЖХ/УФ	ЖЖЭ диэтиловым эфиром при pH=2	Колонка LiChroCart RP-8, 250*4.6 мм, подвижная фаза ацетонитрил/вода (40/60), скорость потока подвижной фазы 1мл/мин [17]	0,2 мкг/мл; 0,2 мкг/мл

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проводили на оборудовании фирмы Shimadzu (Япония). Использовался жидкостный хромато-масс-спектрометр LCMS-8040 (система жидкостной хроматографии Nexera с тройным квадрупольным масс-спектрометром), ионизацию проводили в режиме электрораспыления (ESI), системой градиентного элюирования, УФ-спектрофотометрическим детектором SPD-M20A с диодной матрицей (диапазон длин волн 190–800 нм), термостатом колонок СТО-20АС с диапазоном температур 4–90 °С.

В работе использовали следующие реактивы: ацетонитрил LiChrosolv® Reag. Ph Eur (марки gradient grade for liquid chromatography), муравьиная кислота (Merck), деионизованная вода (электропроводность — 18,2 МОм*см). Для приготовления калибровочных растворов использовали карбамазепин (Fluka) и карбамазепин — 10,11 эпоксида (Fluka), отвечающие требованиям USP.

Разделение осуществляли на колонке Sinergi Polar RP, 4 мкм, 250×4.6мм (Phenomenex, США) при темпе-

ратуре 40 °С. Подвижная фаза состояла из элюента А: 1% муравьиной кислоты/деионизованная вода и элюента В: 1% муравьиной кислоты/ацетонитрил. Хроматографическое разделение проводили в градиентном режиме элюирования, описанном в таблице 2. Скорость потока подвижной фазы составляла 1,2 мл/мин. Объем вводимой пробы — 10 мкл.

Таблица 2

ГРАДИЕНТ СОСТАВА ПОДВИЖНОЙ ФАЗЫ

Время анализа, мин	Объемная доля элюента В, %
0,0 → 1,5	20
1,5 → 2,0	20 → 37
2,0 → 3,5	37
3,5 → 3,6	37 → 43
3,6 → 7,9	43
7,9 → 8,5	43 → 100
8,5 → 10,0	100
10,0 → 11,0	100 → 20
11,0 → 14,0	20

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ CBZ И CBZ-E В РЕЖИМЕ MRM⁺

№ п/п	Ион предшественник, m/z	Фрагментный ион, m/z	Энергия соударений, В
Карбамазепин			
	237,10	194,10	–35,0
		179,00	–35,0
		165,00	–30,0
		152,10	–35,0
Карбамазепин-10,11-эпоксид			
	253,10	180,10	–35,0
		167,10	–35,0
		152,05	–50,0

При определении условий масс-спектрометрического детектирования в режиме сканирования полного ионного тока (scan⁺) были выбраны ионы-предшественники: для CBZ 237,10 m/z, для CBZ-E 253,10 m/z, что соответствует протонированным молекулярным ионам исследуемых веществ. Затем в режиме сканирования фрагментных ионов (product scan⁺) были выбраны ионы, которые в дальнейшем использовались для мониторинга множественных реакций (MRM⁺). Энергия соударений подбиралась экспериментально. В таблице 3 представлены параметры детектирования в режиме MRM⁺.

Пробоподготовку плазмы крови осуществляли путем осаждения белков. Для этого к 400 мкл плазмы добавляли 1200 мкл ацетонитрила, встряхивали в течение 1 мин на шейкере Vortex V-3 (Латвия), после чего центрифугировали 15 мин со скоростью 14000 об/мин на центрифуге Eppendorf Centrifuge 5427. Надосадочную жидкость переносили в вials и помещали их в автосамплер хроматографа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Учитывая данные о фармакокинетике CBZ и CBZ-E, количественное определение изучаемых веществ было решено проводить в диапазоне от 0,5 до 20 мкг/мл и 0,005 до 2 мкг/мл, соответственно. Для построения калибровочной кривой проводили пробоподготовку и анализ образцов интактной плазмы с прибавлением стандартного раствора карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида до достижения концентраций 0,5; 0,75; 1,0; 2,5; 5,0; 7,5; 10,0; 15,0; 20,0 мкг/мл и 0,005; 0,01; 0,025; 0,05; 0,075; 0,1; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0 мкг/мл, соответственно.

По полученным результатам были построены калибровочные кривые, приведенные на рис. 1 и рис. 2.

По CBZ коэффициент корреляции составляет $r^2 > 0,99$, а по CBZ-E $r^2 > 0,999$, исходя из чего можно сделать вывод о линейности разработанной методики в интервале концентраций от 0,5 мкг/мл до 20,0 мкг/мл для карбамазепина и от 0,005 мкг/мл до 2,0 мкг/мл для карбамазепин-10,11-эпоксида.

На рис. 3а и рис. 3б представлены примеры хроматограмм калибровочных растворов CBZ и CBZ-E полученные на масс-спектрометрическом детекторе в режиме MRM⁺.

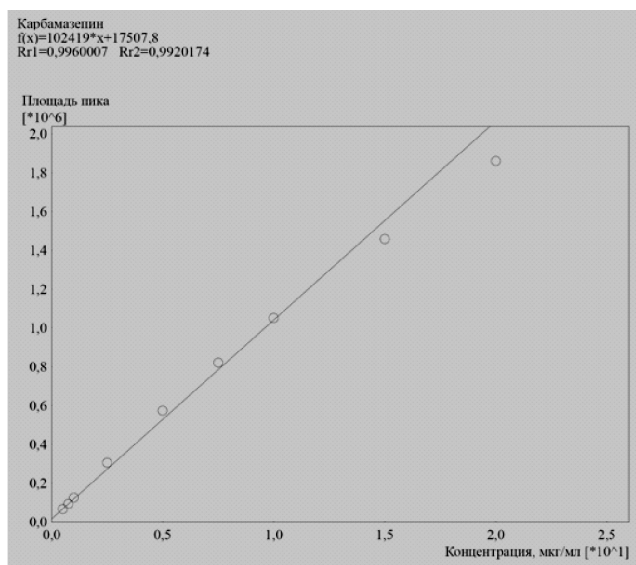


Рис. 1. Калибровочный график зависимости концентрации CBZ от площади хроматографического пика

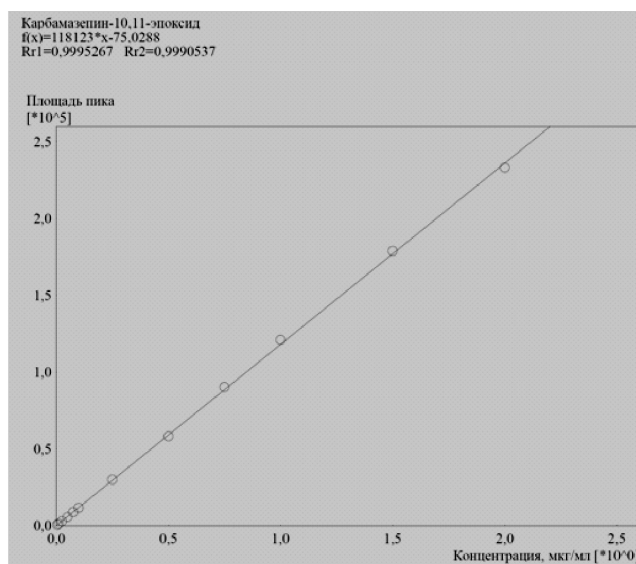


Рис. 2. Калибровочный график зависимости концентрации CBZ-E от площади хроматографического пика

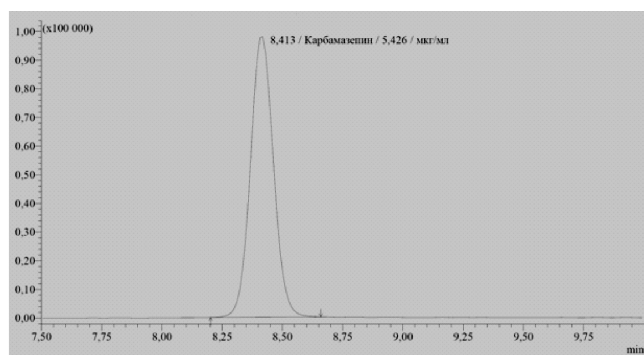


Рис. 3а. Хроматограмма интактной сыворотки с добавлением стандартного раствора содержащей CBZ в концентрации 5мкг/мл

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная методика определения CBZ и CBZ-E при совместном присутствии в сыворотке крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС может быть актуальной при проведении исследований биоэквивалентности дженериков карбамазепина и его пролонгированных форм.

Кроме того, настоящая методика может быть применена в клинической практике для повышения эффек-

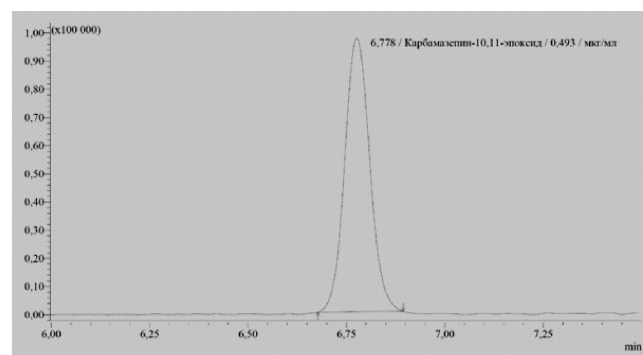


Рис. 3б. Хроматограмма интактной сыворотки с добавлением стандартного раствора содержащей CBZ-E в концентрации 0,5мкг/мл

тивности и безопасности лечения больных, страдающих невралгией тройничного нерва, фантомно-болевым синдромом, а также для поведения терапевтического лекарственного мониторинга у пациентов страдающих различными формами эпилепсии при моно- и политерапии антиконвульсантами, соматоформными психическими расстройствами, хроническими болевыми синдромами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов ВА. Терапия нервных болезней. М.: Медицина; 2004.
2. Кукес ВГ и др., ред. Терапевтический лекарственный мониторинг: инструмент персонализированной медицины. Методические рекомендации. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2013.
3. Кукес ВГ, Грачев СВ, Сычев ДА, Раменская ГВ. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
4. Кукес ВГ, ред. Справочник лекарственных средств, которые метаболизируются в организме человека. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2013.
5. Холодов ЛЕ, Яковлев ВП. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина; 1985.
6. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Rocha M, Falcão A. First HPLC-UV method for rapid and simultaneous quantification of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, 10,11-trans-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine and licarbazepine in human plasma. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci. 2013 Apr 15; 925.
7. Sato J, Saitoh T, Notani K, Fukuda H, Kaneyama K, Segami N. Diagnostic significance of carbamazepine and trigger zones in trigeminal neuralgia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; PMID 14716252.
8. Patsalos PN, Berry DJ, Blaise F, Bourgeois D, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2008, 49(7): 1239–76.
9. Pisani F, Caputo M, Fazio A, Oteri G, Russo M, Spina E, Perucca E, Bertilsson L. Interaction of carbamazepine-10,11-epoxide, an active metabolite of carbamazepine, with valproate: a pharmacokinetic study. Epilepsia 1990; 31(3): 339–42.
10. Ranise A, Benassi E, Besio G. Rapid gas chromatography method for the determination of carbamazepine and unrearranged carbamazepine-10,11-epoxide in human plasma. J Chromatogr. 1981; 222: 120–4.
11. Cocks DA, Dyer TF, Edgar K. Simple and rapid gas-liquid chromatographic method for estimating carbamazepine in serum. J Chromatogr. 1981; 222: 496–500.
12. Chen K, Bashi HK. Comparative analysis of antiepileptic drugs by gas chromatography using capillary or packed columns and by fluorescence polarization immunoassay. J Anal Toxicol. 1991; 15: 82–5.
13. Hallbach J, Vogel H, Guder WG. Determination of Lamotrigine, Carbamazepine and Carbamazepine Epoxide in Human Serum by Gas Chromatography Mass Spectrometry. Munich: Institute for Clinical Chemistry, Bogenhausen Hospital; 1997.

REFERENCES

1. Karlov VA. Treatment of nerve disease. Moscow: Meditsina; 2004 (in Russian).
2. Kukes VG, et al., eds. Therapeutic drug monitoring: tools of personalized medicine. Guidelines. Moscow: International Association of clinical pharmacologists and pharmacists; 2013 (in Russian).
3. Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolism of medicines. Scientific basis for personalized medicine. Guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
4. Kukes VG, ed. Directory of medicines metabolized in the human body. Moscow: International Association of clinical pharmacologists and pharmacists; 2013 (in Russian).
5. Holodov LE, Yakovlev VP. Clinical pharmacokinetics. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
6. Serralheiro A, Alves G, Fortuna A, Rocha M, Falcão A. First HPLC-UV method for rapid and simultaneous quantification of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, 10,11-trans-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine and licarbazepine in human plasma. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci. 2013 Apr 15; 925.
7. Sato J, Saitoh T, Notani K, Fukuda H, Kaneyama K, Segami N. Diagnostic significance of carbamazepine and trigger zones in trigeminal neuralgia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; PMID 14716252.
8. Patsalos PN, Berry DJ, Blaise F, Bourgeois D, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2008, 49(7): 1239–76.
9. Pisani F, Caputo M, Fazio A, Oteri G, Russo M, Spina E, Perucca E, Bertilsson L. Interaction of carbamazepine-10,11-epoxide, an active metabolite of carbamazepine, with valproate: a pharmacokinetic study. Epilepsia 1990; 31(3): 339–42.
10. Ranise A, Benassi E, Besio G. Rapid gas chromatography method for the determination of carbamazepine and unrearranged carbamazepine-10,11-epoxide in human plasma. J Chromatogr. 1981; 222: 120–4.
11. Cocks DA, Dyer TF, Edgar K. Simple and rapid gas-liquid chromatographic method for estimating carbamazepine in serum. J Chromatogr. 1981; 222: 496–500.
12. Chen K, Bashi HK. Comparative analysis of antiepileptic drugs by gas chromatography using capillary or packed columns and by fluorescence polarization immunoassay. J Anal Toxicol. 1991; 15: 82–5.
13. Hallbach J, Vogel H, Guder WG. Determination of Lamotrigine, Carbamazepine and Carbamazepine Epoxide in Human Serum by Gas Chromatography Mass Spectrometry. Munich: Institute for Clinical Chemistry, Bogenhausen Hospital; 1997.

14. Rouan MC, Campestrini J, Le Clanche V, et al. Automated microanalysis of carbamazepine and its epoxide and trans-diol metabolites in plasma by column liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1992; 573: 65–8.
15. Ferreira A, Rodrigues M, Oliveira P, Francisco J, Fortuna A, Rosado L, Rosado P, Falcão A, Alves G. Liquid chromatographic assay based on microextraction by packed sorbent for therapeutic drug monitoring of carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin and the active metabolites carbamazepine-10,11-epoxide and licarbazepine. *Journal of Chromatography* 2014; 971: 20–9.
16. Pienimäki P, Fuchs S, Isojarvi J, et al. Improved detection and determination of carbamazepine and oxcarbazepine and their metabolites by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1995; 673: 97–105.
17. Chan K. Simultaneous determination of carbamazepine and its epoxide metabolite in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1985; 342: 341–7.
14. Rouan MC, Campestrini J, Le Clanche V, et al. Automated microanalysis of carbamazepine and its epoxide and trans-diol metabolites in plasma by column liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1992; 573: 65–8.
15. Ferreira A, Rodrigues M, Oliveira P, Francisco J, Fortuna A, Rosado L, Rosado P, Falcão A, Alves G. Liquid chromatographic assay based on microextraction by packed sorbent for therapeutic drug monitoring of carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin and the active metabolites carbamazepine-10,11-epoxide and licarbazepine. *Journal of Chromatography* 2014; 971: 20–9.
16. Pienimäki P, Fuchs S, Isojarvi J, et al. Improved detection and determination of carbamazepine and oxcarbazepine and their metabolites by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1995; 673: 97–105.
17. Chan K. Simultaneous determination of carbamazepine and its epoxide metabolite in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1985; 342: 341–7.

ОБ АВТОРАХ:

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

Родина Татьяна Александровна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. хим. наук.

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

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

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

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

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2. *Мельников Евгений Сергеевич.* Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Адамов Григорий Васильевич. Студент.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы». Российская Федерация, 109240, Москва, ул. Яузская, 11. *Поздняков Дмитрий Леонидович.* Врач отделения неврологии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Архипов Владимир Владимирович; archipov2005@rambler.ru

Статья поступила 21.10.2015 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.

Rodina TA. Senior researcher of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Chemical Sciences.

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

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

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

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

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

Melnikov ES. Graduate student of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry.

Adamov GV. Student.

State Institution of Health «The Moscow Department of Health I.V. Davydovsky City Clinical Hospital», 11 Yauzskaya Street, Moscow, 109240, Russian Federation. *Pozdnyakov DL.* Doctor of the neurology department.

Принята к печати 30.10.2015 г.

Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску?

Е.А. Сокова, Н.Д. Бунятян, И.А. Мазеркина, О.А. Демидова, Т.В. Александрова

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

Резюме: С точки зрения фармакотерапии беременность представляет собой специфическую фазу жизни, которая отличается от всех других фаз жизни по медицинским, этическим и правовым основам. В статье рассматриваются научные, этические и некоторые регуляторные принципы включения беременных женщин в клинические исследования лекарственных средств, обосновывается необходимость их проведения с позиции клинической фармакологии. Клиническая ценность исследований по оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску при проведении фармакотерапии у беременных диктует необходимость развития данного научного направления.

Ключевые слова: беременность; лекарственное средство; клиническое исследование; безопасность; эффективность; метаболизм; фармакогенетика.

Библиографическое описание: Сокова ЕА, Бунятян НД, Мазеркина ИА, Демидова ОА, Александрова ТВ. Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску? Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 26–31.

CLINICAL TRIALS IN PREGNANCY: EVALUATION OF BENEFIT/RISK?

E.A. Sokova, N.D. Bunyatyan, I.A. Mazerkina, O.A. Demidova, T.V. Aleksandrova

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

Abstract: In terms of pharmacotherapy, pregnancy is a specific phase of life that is different from all the other phases of the life of medical, ethical and legal framework. The article examines the scientific, ethical and regulatory principles of inclusion of pregnant women in the clinical trials of drugs, the necessity for them is justified from the point of clinical pharmacology. The clinical value assessment studies regarding the expected benefits to the possible risks during the pharmacotherapy in pregnancy necessitates the development of this scientific direction.

Key words: pregnancy; drugs; clinical trials; safety; efficacy; metabolism; pharmacogenetics.

For citation: Sokova EA, Bunyatyan ND, Mazerkina IA, Demidova OA, Aleksandrova TV. Clinical trials in pregnancy: evaluation of benefit/risk? Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 26–31.

С точки зрения фармакотерапии (следовательно, и в отношении клинических исследований лекарственных средств) беременность представляет собой специфическую фазу жизни, которая отличается от всех других фаз жизни по медицинским, этическим и правовым основам. На сегодняшний день широкое использование лекарственных средств (ЛС) при лечении беременных — объективная реальность, определяемая наблюдающимся снижением уровня здоровья женщин детородного возраста и увеличением среднего возраста первородящих. Однако оценка отношения ожидаемой пользы к возможному риску при назначении большинства ЛС крайне затруднена, поскольку большинство ЛС не исследовалось во время беременности, соответственно, в инструкции по медицинскому применению отсутствует информация по безопасности для плода, режиму дозирования, эффективности или безопасности для материнского организма. Как правило, врач назначает лекарственную терапию беременным в рекомендованной дозировке для взрослых.

Особенностью, затрудняющей оценку влияния ЛС на беременность и плод, является отсутствие достаточной доказательной базы по эффективности и безопасности фармакотерапии в различные периоды гестации, поскольку беременные вынуждены оставаться аутсайдером крупных рандомизированных контролируемых

клинических исследований (КИ), за исключением тех случаев, когда ЛС предназначено для их лечения.

Сложность оценки влияния ЛС на беременность и плод предопределена отсутствием подробных данных по фармакокинетике и фармакодинамике для большинства ЛС по этическим соображениям, а также особенностями физиологии материнского организма и клинической фармакологии в материнско-плацентарно-плодном комплексе [1]. Во время беременности отмечается изменение в экспрессии и активности изоферментов системы Р-450, участвующих в фазах метаболизма I и II ЛС, и транспортных белков, приводящие к нарушениям фармакокинетики и, соответственно, изменению метаболического профиля ЛС [2, 3]. Например, установлено, что активность изофермента цитохрома Р-4503А4 повышена в течение всего срока беременности, активность же изофермента цитохрома Р-4501А2 снижается и остается низкой на протяжении всего периода гестации, что сопровождается снижением скорости метаболизма ряда субстратов этого изофермента ($T_{1/2}$ кофеина в I триместре беременности равен 5,3 ч, во II — 12 ч и в III — 18 ч) [11]. На интенсивность печеночного метаболизма влияет изменение гормональной регуляции, соотношения величины сердечного выброса и печеночного кровотока. Прогестерон и прегнандиол, концентрация которых возрастает во время беременности, блокируют изо-

ферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы, что приводит к замедлению глюкуронирования II фазы метаболизма для ряда ЛС (например, ламотриджина). Разнонаправленное изменение активности изоферментов цитохрома Р-450 во время беременности предполагает необходимость изменения режима дозирования ЛС для снижения токсичности или, наоборот, повышения эффективности. Наличие фето-плацентарного комплекса в значительной степени усложняет оценку профиля безопасности. Плацента может также изменять метаболизм ЛС (например, появление новых метаболитов, которые не отмечены у небеременных).

В идеальном варианте клиницист должен знать фармакокинетику любого ЛС, вводимого беременной, включая его биотрансформацию и особенности его транспорта в зависимости от стадии беременности, поскольку в материнско-плацентарно-плодном комплексе интересы эмбриона или плода и матери могут быть диаметрально противоположными, т.е. концентрации ЛС, безвредные для матери, могут быть токсическими для плода. Однако практический врач должен назначать режим дозирования ЛС беременным «вслепую», поскольку исследования в этой популяции не проводились. Так, результаты фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 2011 году (США) показали, что для 91% ЛС, одобренных FDA за период 1980–2010 г.г., отсутствует информация по отношению ожидаемой пользы к возможному риску применения во время беременности [4]. Известно, что амоксициллин является безопасным лекарственным средством при беременности (категория В по FDA безопасности применения для плода) и рекомендован Американским обществом акушеров и гинекологов для профилактики сибирской язвы у беременных. Однако, недавно проведенное КИ по изучению фармакокинетики амоксицилина показало, что эффективные концентрации препарата, необходимые для профилактики сибирской язвы у беременных, не могут быть достигнуты вследствие его повышенного метаболизма. [5]. Еще один пример, который показывает необходимость проведения фармакокинетических КИ у беременных, продемонстрировали Nebert с соавт. (2009). Было обнаружено, что у беременных женщин с гестационным диабетом концентрация глибурида при применении в терапевтических дозах была на 50% ниже, чем у небеременных женщин [6].

Не вызывает сомнения, что рекомендации по режиму дозирования, установленного для небеременных, не могут автоматически экстраполироваться на беременных женщин [7]. В проекте руководства FDA по фармакокинетическим исследованиям у беременных констатируется, что лечение заболеваний у беременных предполагает оптимизацию результатов в паре мать–плод. Для этого необходимо получить фармакокинетические данные, которые отражают метаболизм ЛС на протяжении всей беременности [8].

Как же решается вопрос о включении в клинические исследования беременных женщин в международном научном сообществе?

В соответствии с Федеральным законом № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”» (статья 43, п. 6) запрещается проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов женщин в период бере-

менности, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если проводится клиническое исследование лекарственного препарата, предназначенного для указанных женщин, при условии необходимости получения информации только во время проведения соответствующих клинических исследований и принятия всех необходимых мер по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку [9].

В октябре 2010 года Национальный институт исследования женского здоровья (National Institutes of Health Office of Research on Women's Health, США) представил отчет по этическим, регуляторным и научным вопросам включения беременных женщин в клинические исследования [10]. Этот отчет — «Движение в будущее с новыми измерениями и стратегиями: перспективы исследования женского здоровья до 2020 года» явился результатом многолетней работы большого количества ученых, клиницистов, экспертов в области доклинических и клинических исследований, адвокатов [11].

В отчете были рассмотрены три важных стратегических момента по вопросу включению беременных женщин в клинические исследования:

1. Изменение текущего статуса беременных женщин из «уязвимой» популяции в научную «сложную» популяцию с изменением презумпции невключения — в категорию «включение»;

2. Изменение регуляторных вопросов и определение задач по облегчению одобрения регуляторными органами этических вопросов исследований с участием беременных женщин;

3. Разработка научной программы по беременным, которая сфокусирована на клинических аспектах, определении возможностей для сбора информации из существующих источников и исследований, и одобрении новых важных областей исследования при беременности.

Был сделан важный вывод о том, что исследования необходимы, преследуют терапевтические цели для беременных женщин, и могут «пролить свет» на здоровье беременных женщин и их детей в будущем.

Принципы включения беременных в биомедицинские исследования сформулированы CIOMS [12].

Беременные имеют право участвовать в биомедицинских исследованиях.

Исследования при беременности могут проводиться только если это необходимо для здоровья беременных женщин или ее плода, или это необходимо для здоровья популяции беременных женщин, и имеются завершённые экспериментальные исследования на животных, особенно в отношении рисков тератогенности и мутагенности.

Протоколы этих исследований должны включать план мониторингирования исходов беременности, включая здоровье матери, а также краткосрочную и долгосрочную оценку здоровья ребенка.

На сегодняшний день существует мнение экспертов [13, 14, 15] о том, что включение беременных в клинические исследования должно проводиться в следующих случаях:

- специфические ЛС предназначены для применения у беременных или кормящих матерей (например, различные токолитические ЛС при преждевременных родах);

- КИ ЛС, которые необходимы для здоровья беременных женщин и/или плода/новорожденного (например, беременные с ВИЧ инфекцией или другими жизнеугрожающими состояниями);

- КИ ЛС, которые могут улучшить здоровье беременной и/или перинатальные исходы по сравнению с существующей терапией;

- ЛС, для которых установлен риск для женщины и/или плода на основании данных у небеременных и в экспериментальных исследованиях;

- новые ЛС или ЛС по новым показаниям, применение которых, как ожидается, должно быть эффективно у беременных;

- КИ при участии беременных должны быть исследованиями потенциальной пользы для здоровья женщины или плода. Любая польза для плода должна рассматриваться против возможных рисков для беременной женщины;

- ЛС, когда ожидаемый риск для плода не превышает риск стандартной терапии при неосложненной беременности, или если беременность протекает с осложнениями, целью этих исследований является развитие биомедицинских знаний, которые нельзя получить никаким другим путем.

Включение беременных в клинические исследования допустимо при соблюдении правовых и этических норм проведения исследования с участием человека (ICH GCP) [16].

Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными, должны находиться под особым контролем комитетов по этике. Участие беременных женщин в исследованиях должно определяться специальными регламентирующими положениями, которые в настоящее время только разрабатываются. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие, и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью. Эти исследования требуют обязательного получения информированного согласия, содержащего всю доступную информацию о возможных последствиях, возникающих вследствие проводимого лечения или медицинских процедур для здоровья женщин, а также для здоровья эмбриона, плода или будущего ребенка.

У многих женщин во время беременности наступает обострение хронических заболеваний или появляются новые болезни. Существует значительное количество исследований, направленных на лечение возникающих во время беременности заболеваний (например, хроническая артериальная гипертензия, гестационный диабет). Иногда, несмотря на проведение стандартной терапии, ухудшение состояния здоровья матери делает необходимым проведение экспериментального лечения. В настоящее время должны быть прекращены все исследования, которые выявляют, что польза здоровью пациентки от проводимой терапии минимальна, а возможный риск для плода высок. Однако если исследуемый препарат жизненно необходим для улучшения состояния беременной женщины, ее согласия может быть достаточно для разрешения его применения — даже если риск для плода неизвестен или превышает минимальный. Минимальный риск означает, что потенциальный

риск для плода не больше, чем при выполнении стандартных процедур при нормальной или осложненной беременности, и сравним с таковым при обследовании. Для участия в КИ беременной женщины в ряде случаев необходимо информированное согласие отца.

По мнению Macklin R. (2010), наиболее веской причиной включения беременных женщин в большое количество биомедицинских исследований является необходимость получения доказательств эффективности и безопасности ЛС научными методами. Автор также аргументирует свою точку зрения тем, что в биомедицинских исследованиях подвергается риску небольшое количество женщин и их плодов, по сравнению с большим количеством беременных, которые будут подвергнуты воздействию ЛС после начала их применения в широкой медицинской практике. В то же время, сигналы о нежелательных реакциях ЛС можно быстрее интерпретировать в условиях клинического исследования [17].

В руководстве ЕМА констатируется, что контролируемые рандомизированные КИ ЛС необходимо проводить, когда ожидаемая польза от применения препаратов одинакова как для матери, так и для эмбриона/плода (например, бронхиальная астма, ВИЧ инфекция). Целью таких КИ может быть также доказательство благоприятного воздействия ЛС на плод (например, применение фолиевой кислоты в прекоцепционный период и в I триместре беременности для профилактики дефектов нервной трубки) [18]. Обсуждаются также исследования, представляющие специальный интерес во время беременности. Это исследования безопасности фармакотерапии у плода, фармакокинетические и фармакогенетические исследования у беременных женщин. Получение информации по результатам клинических исследований эффективности и безопасности фармакотерапии у плода с предопределенными перинатальными исходами (например, применение глюкокортикоидов у беременных с преждевременными родами для достижения полноценного развития легочной ткани у плода). Значительное количество КИ, описанных в литературе, посвящены изучению фармакокинетики таких ЛС, как антимикробные ЛС, валацикловир, теофиллин, метадон, противосудорожные ЛС, нортриптилин, эноксапарин). Изучение фармакокинетических параметров у беременных для установления режима дозирования проводится с ЛС, для которых ожидаемая польза от применения известна, и, как правило, во II, III триместрах и в раннем послеродовом периоде. Фармакокинетические исследования могут проводиться у беременных в случаях, когда существует риск передозировки ЛС (ЛС с узким диапазоном терапевтического действия, химиотерапевтические препараты) и/или в случае, когда сама беременность значительно влияет на фармакокинетические параметры ЛС (например, ЛС, элиминация которых происходит преимущественно через почки; ЛС — субстратов изоферментов CYP450; ЛС, которые подвергаются глюкуронированию во II фазе метаболизма).

Следует отметить, что в настоящее время приобретают важное значение КИ в области фармакогенетики. Инициативы FDA уделяют большое значение изучению роли фармакогенетики в предрасположенности к развитию НР [19].

Для этого выделяются гранты и выполняются совместные с научно-исследовательскими центрами проекты, нацеленные на изучение безопасности лекар-

ственной терапии через фармакогеномику (т.е. «персонализированную медицину»), в том числе и у беременных. Понимание генетической вариативности лекарственного ответа открывает путь к персонализированной медицине путем идентификации пациентов, склонных к развитию НР, и пациентов, которым необходима индивидуальная терапия [20]. Например, прогнозирование побочного действия антидепрессантов в зависимости от генотипа по **CYP2D6**. В клинической практике в связи с депрессией беременным нередко назначают антидепрессант флуоксетин, который метаболизируется изоферментом **CYP2D6**, **ген которого обладает полиморфизмом**. Было установлено, что у «медленных метаболизаторов» по **CYP2D6** нежелательные реакции при лечении флуоксетином (седативный эффект, кардиотоксичность, аритмии и др.) возникают чаще, что объясняется высокими концентрациями препарата в крови [21]. Поэтому перед назначением беременным женщинам антидепрессантов необходимо провести генотипирование для выявления носительства аллельных вариантов гена **CYP2D6**.

В настоящее время является очевидным, что понимание и знание метаболизма и транспорта ЛС в в материнско-плацентарно-плодном комплексе, факторов, оказывающих влияние на эти процессы, имеет огромное значение в определении ожидаемой пользы к возможному риску как для материнского организма, так и для плода на протяжении всей беременности и особенно в **I триместре, когда идет бурный органогенез** и чувствительность к тератогенам (ЛС) максимальна [21]. При этом главным вопросом, определяющим индивидуальный фармакологический ответ и матери и плода являются особенности функционирования системы биотрансформации и транспортеров в материнско-плацентарно-плодном комплексе. С позиции фармакогенетики, индивидуальная вариативность генов, влияющих или предопределяющих исход лечения (гены, кодирующие транспортеры, изоферменты и мишени ЛС), изучается в отношении эффективности и нежелательных реакций ЛС.

На сегодняшний день известно, что целями функционирования системы биотрансформации и транспортеров ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе являются: предотвращение проникновения ксенобиотиков (в том числе и ЛС) в организм матери и плода (в системный кровоток, органы и ткани); снижение их биологической (фармакологической активности), уменьшение липофильности и повышение гидрофильности для облегчения их выведения и, наконец, выведение из организма матери и плода.

Было показано, что плацента морфологически и функционально выполняет для плода роль органа, ответственного за транспорт, метаболизм и экскрецию ЛС. Существовавшее ранее предположение о том, что «плацентарный барьер» обеспечивает естественную защиту плода от воздействия экзогенных веществ, справедливо лишь в ограниченной степени. В физиологических и патологических условиях плацентарный обмен веществ — это активная функция плацентарной мембраны, которая осуществляет избирательный контроль над прохождением через нее ксенобиотиков. Для некоторых соединений плацента служит протективным барьером для развивающегося плода, препятствуя попаданию различных ксенобиотиков от матери к плоду, в то время

как для других она облегчает их прохождение как к плоду, так и из плодного компартмента, в целом функционируя как система детоксикации ксенобиотиков [21].

Активный транспорт ЛС через плацентарную мембрану характерен для ЛС, имеющих структурное сходство с эндогенными веществами, и зависит не только от размера молекулы, но также и от наличия вещества-носителя (транспортера). Субстратами этих транспортеров является широкий спектр ЛС: некоторые цитостатики, противовирусные препараты, кардиоваскулярные средства и др. Гликопротеин Р — первый из открытых и наиболее изученный транспортер ЛС экспрессирован на материнской стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта, удаляет ксенобиотики и ЛС из системы кровообращения плода в систему кровообращения матери. Например, при проведении антиретровирусной терапии у беременной женщины для профилактики ВИЧ-инфицирования плода крайне важно учитывать, что ингибиторы протеаз ВИЧ (например, саквинавир), являясь субстратом гликопротеина Р, не проникают через плаценту и таким образом не обеспечивают защиту новорожденного. Генетический полиморфизм гена **ABCB1**, кодирующего гликопротеин Р (наиболее изучены полиморфные маркеры **C1236T** и **C3435T**) вносит определенный вклад в межиндивидуальную вариативность концентрации его ЛС-субстратов. Полагают, что тип транспортеров в плаценте и изменение их активности и экспрессии во время беременности может иметь значение для модуляции эффективности и токсичности воздействия ЛС на плод [21].

Подобная генетическая предрасположенность в первую очередь стала предметом обсуждения в отношении противосудорожных препаратов, которые потенциально могут вызывать ВПР. По данным Британского регистра «Эпилепсия и беременность», частота больших ВПР у детей, матери которых получали во время беременности противосудорожные препараты, составляет 4%. Результаты мультицентрового исследования, проведенного в Англии и США, показали, что частота гибели плода варьирует у женщин, получавших карбамазепин, ламотриджин, фенитоин и вальпроовую кислоту — 3,6%, 0%, 3,6% и 2,9% соответственно [22]. К настоящему времени накопилось достаточно фактов, свидетельствующих о возможном взаимоотношении между протективной функцией плаценты и чувствительностью к порокам развития у некоторых плодов, матери которых получали противосудорожные ЛС во время беременности [23].

Генетический полиморфизм гена **ABCB1** и других транспортных белков может изменять степень воздействия противосудорожных ЛС и, таким образом, риск тератогенности [22].

Несмотря на то, что генетические полиморфизмы ряда изоферментов системы **P450**, **транспортеров** и **рецепторов** уже описаны, их практическое значение остается малоисследованным. Фактически же рекомендации для применения ЛС в соответствии с генотипом установлены для небольшого количества препаратов (например, психотропные, противоопухолевые) и только у небеременных женщин. По мнению ряда авторов, хотя еще слишком рано предвидеть немедленные результаты использования фармакогеномики в акушерстве, достижения же в этой области будут иметь применение в оценке индивидуального лекарственного ответа и определении

токсичности у беременных, и в настоящее время исследовательские работы в этом направлении активно проводятся [24, 25, 26]. Не исключено, что в будущем применение фармакогенетического тестирования позволит «избегать» тератогенного действия соответствующих ЛС у «чувствительных» пациенток, назначая им другие препараты, если необходимо сохранить беременность.

Безусловно, решение о включении беременных в специальные исследования должно быть индивидуализировано и базироваться на тщательной оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску, знаниях патогенеза и тяжести заболевания, результатах имеющихся доклинических исследований на модельных беременных и небеременных животных, клинических данных, анализе альтернативных терапевтических вмешательств и их рисков. Безусловно, на сегодняшний день выходят на первый план понимание и знание метаболизма и транспорта ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2014.
2. Feghali MN, Mattison DR. Clinical Therapeutics in Pregnancy (Review Article). Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011; 783528.
3. Hill CC, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. Surgical Clinics of North America 2008; 88(2): 391–401.
4. Adam MP, et al. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. Am J Med Genet. 2011; 157: 175–82.
5. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, Shen D, Buchanan ML. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2007; 81(4): 547–56.
6. Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GD, Vicini P. Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2009; 85(6): 607–14.
7. Chambers CD, Polifka JE, Friedman JM. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2008; 83(1):181–3.
8. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). October 2004.
9. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Федеральный закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 г.
10. Wood SF, Blehar MC, Mauery R. Policy Implications of a New National Institutes of Health Agenda for Women's Health Research, 2010–2020. Women's Health Issues 2011; 21(2): 99–103.
11. Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling pregnant women: issues in clinical research. Women's health issues: official publication of the Jacobs Institute of Women's Health 2013; 23(1): 39–45.
12. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Guideline 17.
13. Lyerly AD, Little MO, Faden R. The Second Wave: toward responsible inclusion of pregnant women in research. International Journal of Feminist Approaches to Bioethics 2008; 1(2): 6–22.
14. Goldkind SF, Sahin L, Gallauresi B. Enrolling pregnant women in research – lessons from the H1N1 influenza pandemic. New England Journal of Medicine 2010; 326(24): 2241–3.
15. Levine RJ. IRB perspective on inclusion of pregnant women in clinical research. Issues in Clinical Research: Enrolling Pregnant. A workshop report. 2011.
16. McCullough LB, Coverdale JH, Chervenak FA. A comprehensive ethical framework for responsibly designing and conducting pharmacologic research that involves pregnant women. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 193(3, part 2): 901–7.
17. Macklin R. The art of medicine: Enrolling pregnant women in biomedical research. The Lancet 2010; 375: 632–3.
18. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation. EMEA/CHMP/313666/2005, London, 14 November, 2005.

За последние два десятилетия наметился значительный прогресс в вопросе разработки стратегии по включению беременных женщин в КИ, но он по-прежнему остается нерешенным до конца [27]. Ввиду комплексности этой проблемы, необходим мультидисциплинарный подход с участием ученых, специалистов по этике, клинических исследователей и самих беременных женщин как «адвокатов» интересов собственного здоровья. Существует четкое объяснение отношения ожидаемой пользы к возможному риску в необходимости увеличения числа КИ с участием беременных – проведение рациональной фармакотерапии.

Хотя исследования при беременности поднимают несметное число комплексных проблем, их клиническая ценность по оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску при проведении фармакотерапии у беременных, а также потенциал для новых научных знаний, диктуют необходимость развивать это научное направление.

REFERENCES

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2014.
2. Feghali MN, Mattison DR. Clinical Therapeutics in Pregnancy (Review Article). Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011; 783528.
3. Hill CC, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. Surgical Clinics of North America 2008; 88(2): 391–401.
4. Adam MP, et al. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. Am J Med Genet. 2011; 157: 175–82.
5. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, Shen D, Buchanan ML. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2007; 81(4): 547–56.
6. Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GD, Vicini P. Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2009; 85(6): 607–14.
7. Chambers CD, Polifka JE, Friedman JM. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2008; 83(1):181–3.
8. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). October 2004.
9. On Amendments to the Federal Law «On Circulation of Medicines». Federal Law № 429-FZ, 12.22.2014 (in Russian).
10. Wood SF, Blehar MC, Mauery R. Policy Implications of a New National Institutes of Health Agenda for Women's Health Research, 2010–2020. Women's Health Issues 2011; 21(2): 99–103.
11. Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling pregnant women: issues in clinical research. Women's health issues: official publication of the Jacobs Institute of Women's Health 2013; 23(1): 39–45.
12. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Guideline 17.
13. Lyerly AD, Little MO, Faden R. The Second Wave: toward responsible inclusion of pregnant women in research. International Journal of Feminist Approaches to Bioethics 2008; 1(2): 6–22.
14. Goldkind SF, Sahin L, Gallauresi B. Enrolling pregnant women in research – lessons from the H1N1 influenza pandemic. New England Journal of Medicine 2010; 326(24): 2241–3.
15. Levine RJ. IRB perspective on inclusion of pregnant women in clinical research. Issues in Clinical Research: Enrolling Pregnant. A workshop report. 2011.
16. McCullough LB, Coverdale JH, Chervenak FA. A comprehensive ethical framework for responsibly designing and conducting pharmacologic research that involves pregnant women. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 193(3, part 2): 901–7.
17. Macklin R. The art of medicine: Enrolling pregnant women in biomedical research. The Lancet 2010; 375: 632–3.
18. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation. EMEA/CHMP/313666/2005, London, 14 November, 2005.

19. Advances in FDA's Safety Program for Marketed Drugs. Drug Safety Report. April 2012. Center for Drug Evaluation and Research U.S. Food and Drug Administration U.S. Health and Human Services A.
20. Sim SC, Ingelman-Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32: 72–81.
21. Mattison DR. Clinical Pharmacology during pregnancy. Elsevier; 2013.
22. Atkinson D, Brice-Bennet S, D'Souza S.W. Antiepileptic Medication During Pregnancy: Does Fetal Genotype Affect Outcome? Pediatric research 2007; 62(2): 120–7.
23. Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН, Романов БК. Трансформация взглядов на тератогенность противосудорожной терапии. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; (4): 12–17.
24. Isoherranen N, Kenneth E. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? Drug Metab Dispos. 2013; 41: 256–62.
25. Landau R. Pharmacogenetics and obstetric anesthesia. Anesthesiol Clin. 2008; 26(1): 183–95.
26. Sim SC, Ingelman-Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32: 72–81.
27. Food and Drug Administration. Health organizations to study safety of medications taken during pregnancy. FDA News Release. Dec 30, 2009. Available from: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm195934.htm.
19. Advances in FDA's Safety Program for Marketed Drugs. Drug Safety Report. April 2012. Center for Drug Evaluation and Research U.S. Food and Drug Administration U.S. Health and Human Services A.
20. Sim SC, Ingelman-Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32: 72–81.
21. Mattison DR. Clinical Pharmacology during pregnancy. Elsevier; 2013.
22. Atkinson D, Brice-Bennet S, D'Souza S.W. Antiepileptic Medication During Pregnancy: Does Fetal Genotype Affect Outcome? Pediatric research 2007; 62(2): 120–7.
23. Pasternak EYu, Alyautdin RN, Romanov BK. Transformation of views on the teratogenic effects of antiepileptic drugs. Bezopasnost i risk farmakoterapii 2014; (4): 12–17 (in Russian).
24. Isoherranen N, Kenneth E. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? Drug Metab Dispos. 2013; 41: 256–62.
25. Landau R. Pharmacogenetics and obstetric anesthesia. Anesthesiol Clin. 2008; 26(1): 183–95.
26. Sim SC, Ingelman-Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32: 72–81.
27. Food and Drug Administration. Health organizations to study safety of medications taken during pregnancy. FDA News Release. Dec 30, 2009. Available from: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm195934.htm.

ОБ АВТОРАХ:

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

Сокова Елена Андреевна. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

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

Мазеркина Ирина Анатольевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Александрова Татьяна Владимировна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

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.

Sokova EA. Leading researcher of Clinical pharmacology center. Candidate of Medical Sciences.

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

Mazerkina IA. Senior researcher of Clinical pharmacology center. Candidate of Medical Sciences.

Demidova OA. Researcher of Clinical pharmacology center. Candidate of Medical Sciences.

Aleksandrova TV. Senior researcher of Clinical pharmacology center. Candidate of Medical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Сокова Елена Андреевна; sokova2@rambler.ru

Статья поступила 30.10.2015 г.

Принята к печати 05.11.2015 г.

Международные непатентованные наименования биологических и биотехнологических лекарственных средств

В.В. Дудченко¹, П.И. Попов², Н.Д. Бунятян¹, А.Н. Яворский¹, В.А. Меркулов¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

²Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, Россия

Резюме: Представлена обобщенная информация о программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по международным непатентованным наименованиям (МНН) биологических и биотехнологических лекарственных средств. Отражены общие принципы выбора МНН для биологических и биотехнологических препаратов, иммуноглобулинов (сывороток), препаратов генной терапии, гликозилированных белков и пептидов, негликозилированных белков и пептидов, гибридных белков, препаратов крови, моноклональных антител, заменителей кожи, трансгенных продуктов, вакцин, биоаналоговых лекарственных препаратов. Сделан вывод о необходимости скорейшего решения глобальной проблемы присвоения МНН биологическим и биотехнологическим препаратам, пока число зарегистрированных препаратов является относительно небольшим.

Ключевые слова: наименование лекарственного средства; международное непатентованное наименование; биологические препараты; биотехнологические препараты.

Библиографическое описание: Дудченко ВВ, Попов ПИ, Бунятян НД, Яворский АН, Меркулов ВА. Международные непатентованные наименования биологических и биотехнологических лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 32–38.

INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES FOR BIOLOGICAL AND BIOTECHNOLOGICAL DRUGS

V.V. Dudchenko¹, P.I. Popov², N.D. Bunyatyan¹, A.N. Yavorsky¹, V.A. Merkulov¹

¹Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»

of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

²People's Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russia

Abstract: The article presents generalized information about the program of the World Health Organization (WHO) related to International Nonproprietary Names (INN) of biological and biotechnological drugs. It reflects general principles for selecting INN for biological and biotechnological preparations, immunoglobulins (sera), preparations for gene therapy, glycosylated proteins and peptides, non-glycosylated proteins and peptides, hybrid proteins, blood preparations, monoclonal antibodies, skin substitutes, transgenic products, vaccines, biosimilars. The conclusion was made about the need for an early solution to the global problem of assigning INN to biological and biotechnological drugs, while the number of authorized products remains relatively small.

Key words: drug name; international non-proprietary name; biological preparations; biotechnological preparations.

For citation: Dudchenko VV, Popov PI, Bunyatyan ND, Yavorsky AN, Merkulov VA. International nonproprietary names for biological and biotechnological drugs. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 32–38.

С момента ее создания в 1948 году в зону ответственности Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) входят разработка, внедрение и использование международных стандартов для фармацевтических и биологических продуктов в системах здравоохранения всех стран мира. Бурный рост номенклатуры лекарственных препаратов на мировом фармацевтическом рынке выявил потребность в создании международного стандарта в виде универсальных и всемирно признанных наименований фармацевтических субстанций как обладающих фармакологической активностью действующих веществ лекарственных препаратов. Таким первым международным стандартом и явились международные непатентованные наименования (МНН) (англ. *International Nonproprietary Names (INN)*). В этой формулировке заключено основное свойство этих наименований, они являются «непатентованными» и «непатентуемыми» во всех странах мира. Таким образом, по определению, МНН являются общепризнанными наименованиями и общественным достоянием.

В 1950 году ВОЗ изданием резолюции WHA 3.11 инициировала создание системы действующей на территории всех стран мира международной номенклатуры лекарственных средств, основанной на присвоении обладающим фармакологической активностью действующим веществам лекарственных препаратов (фармацевтическим субстанциям) единого наименования. Эта инициатива была введена в практику в 1953 году с опубликованием первого перечня МНН. Они применяются для регулирования обращения лекарственных средств: производства, продажи, назначения, применения, формирования перечней жизненно важных лекарственных средств. В настоящее время совокупный список МНН, рекомендованных ВОЗ, насчитывает более 9000 наименований, которые ежегодно пополняются 100–120 новыми наименованиями.

Заявку на присвоение МНН в ВОЗ могут подавать учреждения, организации и частные лица. В странах, занимающих ведущие места на мировом фармацевтическом рынке, существуют специализированные профессиональ-

ные организации, уполномоченные на проведение экспертного отбора и введение в действие национальных непатентованных наименований (ННН) для инновационных лекарственных средств с возможностью их последующего представления в ВОЗ для присвоения статуса МНН. Наиболее известны уполномоченные национальные организации Великобритании — *British Approved Names (BAN)*, Франции — *Denominations Communes Francaises (DCF)*, США — *United States Adopted Names Council (USAN)*, Японии — *Japanese Accepted Names (JAN)*.

ВОЗ проводит экспертизу заявки на присвоение МНН, осуществляет выбор оптимального из заявленных проектов наименований и 2 раза в год публикует перечень предложенных наименований (*List of Proposed INN*) для общественного обсуждения, получения комментариев и возражений всех заинтересованных лиц. После рассмотрения всех откликов ВОЗ принимает решение либо о рекомендации предложенного наименования, либо об отказе в регистрации предложенного наименования в качестве МНН. ВОЗ ежегодно публикует один перечень рекомендованных МНН (*List of Recommended INN*) [1, 2]. После публикации перечня ВОЗ направляет государствам-членам ВОЗ официальные письма с рекомендацией использовать эти новые МНН в национальной номенклатуре лекарственных средств и обеспечить защиту от их неправомерного использования (патентования) в качестве товарных знаков Всемирной организацией по интеллектуальной собственности (*World Intellectual Property Organization (WIPO)*) и национальными патентными ведомствами.

МНН БИОЛОГИЧЕСКИХ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

С развитием медико-биологической и фармацевтической наук и ускорением процесса внедрения научных разработок в промышленное производство увели-

чивается номенклатура биологических и биотехнологических лекарственных препаратов. Так, по данным ВОЗ в 2005 г. 20% присутствующих на мировом рынке лекарственных препаратов составляли биотехнологические препараты. В дальнейшем, доля заявлений в ВОЗ на присвоение МНН для биотехнологических препаратов имела тенденцию к росту и в 2012–2014 годах составила около 50%.

Различные источники и способы получения биологических препаратов, а также вариативность выбора производственных процессов для биотехнологических препаратов могут потенциально привести к возникновению различных профилей их эффективности и безопасности, что в свою очередь может затруднить их взаимозаменяемость и фармаконадзор. В настоящее время ВОЗ классифицировала 20 групп наименований биологических препаратов. Принадлежность препарата к определенной группе идентифицируется путем использования «общей основы» («common stem»). «Общие основы» представляют собой утвержденные ВОЗ общие для группы, приставки, корни или окончания, составляющие часть МНН [3]. В таблице 1 приведены «Общие основы» МНН для биологических и биотехнологических препаратов.

ВОЗ также была проведена большая работа по созданию общих принципов и методик формирования международной номенклатуры 10 групп биологических препаратов: препараты крови (натуральные исключены), гибридные белки, препараты генной терапии, гликозилированные белки и пептиды, негликозилированные белки и пептиды, иммуноглобулины (исключены), моноклональные антитела, заменители кожи (исключены), трансгенные препараты, вакцины (большинство исключены). В последнее время активно обсуждаются общие подходы и методики для формирования международной номенклатуры препаратов клеточной терапии.

Таблица 1

«ОБЩИЕ ОСНОВЫ» МНН ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ/БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Стем	Группа
-actide/ -актид	Синтетические полипептиды кортикотропин-подобного действия
-ase/ -аза	Ферменты
-cept/ -цепт	Рецепторные молекулы, естественные или модифицированные (предшествующий инфикс обозначает мишень)
-cog / -ког	Факторы свертывания крови
-cogin / -когин	Каскадные ингибиторы свертывания крови
-ermin/ -эрмин	Факторы роста
-irudin/ -ирудин	Производные гирудина
-kin/ -кин	Интерлейкин-подобные вещества
-kinra/ -кинра	Антагонисты интерлейкиновых рецепторов
-mab/ -маб	Моноклональные антитела
-parin/ -парин	Производные гепарина, включая низкомолекулярные
-poetin/ -позтин	Эритропоэтин-подобные факторы крови
-pressin/ -прессин	Вазоконстрикторы, производные вазопрессина
-relin/ -релин	Пептиды, стимулирующие высвобождение гипоталамического гормона
-relix/ -реликс	Пептиды, ингибирующие высвобождение гипоталамического гормона
-rsen/ -рсен	Антисенс-олигонуклеотиды
som-/ сом-	Производные фактора роста
-stim/ -стим	Колонистимулирующие факторы
-tide/ -тид	Пептиды/гликопептиды, за исключением особых групп (-актид, -прессин, -релин, -тоцин)
-tocin/ -тоцин	Производные окситоцина

Целью данного исследования является анализ общих подходов и методик, рекомендованных ВОЗ для формирования МНН для основных групп биологических и биотехнологических препаратов [4].

Иммуноглобулины (сыворотки). ВОЗ приняла решение не присваивать МНН для каждого иммуноглобулина. Систематическое или описательное название является необходимым, поскольку врач при назначении препарата должен знать всю информацию, содержащуюся в названии. Присвоение МНН, которое не будет очевидно предоставлять эту информацию, не имеет преимущества.

В России применяются следующие рекомендации при выборе наименования для иммуноглобулинов и сывороток. Название начинается со слова «Иммуноглобулин» или «Сыворотка» соответственно. Затем указывают против какой инфекции или против какого объекта в форме прилагательного с частицей против- или анти- — «противостолбнячная», «антилимфоцитарная» и др. Если вместо прилагательного указано наименование заболевания, микроорганизма или токсина, то перед таким наименованием ставят слово «против» — «Иммуноглобулин против клещевого энцефалита», «Сыворотка против яда кобры». Далее указывают видовой принадлежности — «лошадиная», «волчья» (для сывороток), «человека» (для иммуноглобулинов), или исходное сырье — «плацентарный», «донорский», «из сыворотки крови лошади» (для иммуноглобулинов). После этого указывают метод получения — «очищенная», «концентрированная», физическое состояние — «жидкая», «сухая», и способ применения (при необходимости).

Препараты генной терапии. В 2005 году ВОЗ утвердил методику присвоения наименований препаратам генной терапии, заключающуюся в комбинации двух слов. Первое слово отражает генный компонент препарата, а второе — векторный компонент. Каждое из слов формируется из префикса, инфикса и суффикса. Префикс применяется для создания отличающихся наименований. Инфиксы биологических препаратов или белков,

кодируемых геном, используются для обозначения гена, а в случае вектора используются инфиксы, отражающие вид вируса. В свою очередь суффикс указывает на генный или векторный компонент наименования. Методики формирования генного и векторного компонента наименований препаратов генной терапии представлены в таблицах 2 и 3.

В случае если препарат генной терапии представлен в виде свободной ДНК, то второе слово, отражающее векторный компонент, в названии препарата не применяется.

Гликозилированные белки и пептиды. Группы этих препаратов могут идентифицироваться при помощи «общей основы» (например, для эритропоэтина — *-poetin/-поэтин*). При этом различия в аминокислотной последовательности определяются произвольным префиксом (*дарбэпоэтин*). Различия в характере гликозилирования обозначаются вторым словом в виде полного написания греческих букв (*альфа, бета, гамма* и т.д.). Греческие буквы присваиваются в алфавитной последовательности по мере поступления заявок на присвоение МНН. Также возможна идентификация группы при помощи слова (например, *interferon/интерферон*). Подгруппы обозначаются при помощи греческих букв, написанных полностью, которые добавляются в МНН в виде второго слова. При этом различия в аминокислотной последовательности обозначаются арабской цифрой, а различия в характере гликозилирования — в виде прописной буквы (например, *interferonbeta/интерферон бета, peginterferonalfa-2a/пегинтерферон альфа-2а*).

Негликозилированные белки и пептиды. Группы этих препаратов могут идентифицироваться при помощи соответствующих «общих основ». Например, в случае аналогов гирудина используется «общая основа» *-irudin/-ирудин*, а различия в аминокислотной последовательности кодируются произвольным префиксом, например, *bivalirudin/бивалирудин*. Также возможна идентификация при помощи слов. Например, группа инсулина будет кодироваться первым словом *insulin/инсулин*, а раз-

Таблица 2

МЕТОДИКА ФОРМИРОВАНИЯ ГЕННОГО КОМПОНЕНТА НАИМЕНОВАНИЯ

Префикс	Инфикс	Суффикс
Применяется для создания отличающихся наименований Примеры: <i>al-/ал-;</i> <i>et-/бет-;</i> <i>val-/вал-.</i>	Применяется для обозначения гена Примеры: <i>-ermin-/ -эрмин-</i> (факторроста); <i>-kin-/ -кин-</i> (интерлейкин); <i>-lim-/ -лим-</i> (иммуномодулятор); <i>-tusu-/ -тусу-</i> (ген-супрессор опухолей).	<i>-(гласная буква)gene/</i> <i>-(гласная буква)ген</i> Пример: <i>-(o)gen/ -(o)ген</i>

Таблица 3

МЕТОДИКА ФОРМИРОВАНИЯ ВЕКТОРНОГО КОМПОНЕНТА НАИМЕНОВАНИЯ

Префикс	Инфикс	Суффикс
Применяется для создания отличающегося наименования	Применяется для обозначения вида вируса Примеры: <i>-adeno-/ -адено-</i> (аденовирус); <i>-cana-/ -кана-</i> (вирус оспы канареек); <i>-herpa-/ -герпа-</i> (вирус герпеса); <i>-lenti-/ -ленти-</i> (лентивирус); <i>-retro-/ -ретро-</i> (другой ретровирус); <i>-vari-/ -вари-</i> (вирус коровьей оспы).	<i>-vec/ -век</i> (вирусный вектор)
		<i>-plasmid/ -плазмид</i> (плазмидный вектор)

личия в аминокислотной последовательности — дополнительным вторым словом (например, *insulinargine/инсулин аргин*).

Гибридные белки. ВОЗ присвоила МНН некоторым гибридным белкам. В случае существования «общей основы» для одной или другой части гибридного белка, эта «общая основа» должна использоваться при формировании МНН. Это позволит идентифицировать по МНН неизменяемую часть гибридного белка. В настоящее время считается необязательным указание в наименовании, что препарат является гибридным белком, но в будущем такой подход может измениться.

Препараты крови. В настоящее время ВОЗ не присваивает МНН препаратам крови человека природного происхождения. Поскольку многие препараты крови природного происхождения имеют устоявшиеся наименования, в отношении их рекомбинантных видов ВОЗ считает, что эти препараты должны иметь отличающиеся наименования, максимально отражающие устоявшиеся наименования препаратов природного происхождения. Если препарат крови будет применяться в активированной форме, то его название необходимо дополнить термином «активированный».

Моноклональные антитела. Для моноклональных антител «общей основой» является *-маб*. Дополнительно с использованием «подстемов» идентифицируется источник получения моноклонального антитела. Следующие «подстеи» установлены для источников получения моноклональных антител: *a* — крыса; *ахо/аксо* (преподстем) — гибридное (крыса/мышь) антитело; *e* — хомяк; *i/u* — примат; *o* — мышь; *u/u* — человек; *хи/кси* — химерное антитело; *зу/зу* — гуманизированное антитело.

Химерные и гуманизированные антитела отличаются тем, что химерные антитела содержат смежные аминокислотные последовательности чужеродного происхождения, составляющие целый варибельный участок тяжелых и легких цепей, связанный с неизменяемыми участками тяжелых и легких цепей человеческого происхождения. В свою очередь гуманизированное антитело имеет сегменты аминокислот чужеродного происхождения, разбросанные среди варибельных сегментов остатков аминокислот человеческого происхождения. Гуманизированные варибельные участки тяжелых и легких цепей связаны с неизменяемыми участками тяжелых и легких цепей человеческого происхождения.

Для указания класса заболеваний или мишени для моноклональных антител применяются следующие «подстеи»: *-ba(c)-/-ба(к)-* — бактериальные инфекции; *-ci(r)-/-ци(р)-* — сердечно-сосудистые заболевания; *-le(s)-/-ле(с)-* — воспалительные поражения; *-li(m)-/-ли(м)-* — иммуномодулятор; *-os/-ос-* (пре-подстем) — кости; *-vi(r)-/-ви(р)-* — вирусные инфекции; *-co(l)-/-ко(л)-* — опухоли толстой кишки; *-go(t)-/-го(т)-* — опухоли яичек; *-go(v)-/-го(в)-* — опухоли яичников; *-ma(r)-/-ма(р)-* — опухоли молочной железы; *-me(l)-/-ме(л)-* — меланома; *-pr(o)-/-пр(о)-* — опухоли предстательной железы; *-tu(m)-/-ту(м)-* — смешанные опухоли.

Если возникает проблема с произношением наименования, допускается удаление последней буквы «подстеи», указывающего на класс заболеваний или мишеней, например, буква *r/p* в *-vi(r)-/-ви(р)-*, буква *c/k* в *-ba(c)-/-ба(к)-* и т.д.

Префикс в наименовании моноклональных антител следует выбирать случайным образом. Единствен-

ным требованием к префиксу является то, что он должен формировать благозвучное и отличающееся от других название.

Наименование моноклонального антитела может включать второе слово. Если препарат содержит радиоактивную метку или конъюгирован с другим веществом, например, с токсином, то для идентификации радиоактивной метки или конъюгированного вещества используется отдельное второе слово или допустимое химическое сокращение. Если моноклональное антитело используется для переноса радиоизотопа, то этот радиоизотоп указывают в начале МНН, например, *technetium (^{99m}Tc) pintumomab/технеций (^{99m}Tc) пинтумомаб*. Если моноклональное антитело конъюгировано с токсином, то в первое (основное) слово или во второе слово МНН включают инфикс — *-тоха-/токса-*.

Заменители кожи. Препараты данной группы производятся из клеток в пределах матрикса, поэтому заменители кожи могут рассматриваться в качестве искусственных тканей, и поэтому не включены в систему ВОЗ по присвоению МНН.

Трансгенные продукты. При присвоении МНН трансгенным продуктам ВОЗ руководствуется следующими принципами. Если МНН уже существует, то для трансгенного продукта следует использовать то же самое название, которое подходит для идентификации препарата в качестве трансгенного. Для обозначения нового или дополнительных источников того же вещества используется система, аналогичная той, которая применяется для гликозилированных рекомбинантных продуктов, когда в МНН включается указание на источник получения данного продукта.

Вакцины. В настоящее время ВОЗ не включил вакцины в систему присвоения МНН. Наименования вакцин присваиваются согласно рекомендациям Экспертного комитета ВОЗ по биологической стандартизации (*WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS)*) и в соответствии с фармакопейными статьями.

На консультативном заседании ВОЗ в 1993 году было принято решение, в соответствии с которым в заявке на присвоение МНН рекомбинантной вакцине производителем должна быть указана вся информация, приведенная в рекомендациях по присвоению МНН для веществ, полученных с помощью биотехнологического процесса (*PharmS / Nom 1348*). На консультативном заседании в 1998 году экспертами было принято решение не присваивать наименования живым вирусам.

Еще одним подходом в технологии создания вакцин является разработка пептидных вакцин (эпитопы, участвующие в формировании иммунного ответа). ВОЗ полагает, что процесс присвоения наименований пептидным вакцинам будет менее проблематичным, поскольку эти пептиды хорошо описаны с химической точки зрения.

В России применяются следующие рекомендации при выборе наименования для вакцин. Вакцинам присваиваются группировочные наименования, которые начинаются со слова «Вакцина», далее указываются:

- возбудитель инфекции, против которого применяется вакцина, в форме прилагательного — «туляремийная», «гриппозная» или наименования заболевания — «Вакцина клещевого энцефалита»;

- технология получения — «рекомбинантная», «культуральная», «аллантаисная», «химическая», «векторная» и пр. (при необходимости);

- метод получения — «очищенная», «концентрированная», «адсорбированная»;
- биологическое состояние — «живая», «инактивированная», «субцеллюлярная»;
- физическое состояние — «жидкая», «сухая»;
- способ применения (при необходимости) — «для перорального применения», «для кожного применения» и т.п.

Биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты. Принципы формирования номенклатуры биоаналоговых лекарственных препаратов (далее биоаналоги) в настоящее время являются одним из самых актуальных и дискуссионных вопросов для разработчиков и регуляторных органов многих стран мира [5]. Многообразие мнений и широкое обсуждение этого вопроса обусловлено тем, что это относительно новый класс препаратов, появившихся после истечения патентов на ряд инновационных биотехнологических препаратов, которые являлись или являются «блокбастерами» мирового фармацевтического рынка. Этот класс препаратов характеризуется высокой стоимостью и, как следствие, представляет значительный коммерческий интерес как для компаний-инноваторов, защищающих свою долю рынка, так и для компаний, выводящих на рынок свои биоаналоги и рассчитывающих закрепиться на рынке за счет более привлекательных цен. Прямо противоположный коммерческий интерес компаний-инноваторов и производителей биоаналогов отражается в противоположных позициях в отношении к требованиям, предъявляемым к биоаналогам. Производители биоаналогов стремятся доказать, что при регистрации их препаратов может применяться аналогичный подход, который применяется к полученным методами химического синтеза воспроизведенным лекарственным препаратам и, как следствие, ратуют за упрощение требований регистрации. В свою очередь компании-инноваторы возражают против этого мнения, считая, что биотехнологические препараты по сравнению с традиционными лекарственными препаратами, полученными методами химического синтеза, являются слишком сложными для полного воспроизведения процесса производства. Поэтому при их регистрации должны предъявляться высокие требования в части оценки физико-химических свойств, результатов доклинического и клинического изучения фармакодинамики, фармакокинетики, эффективности и безопасности [6, 7]. Продолжающееся противостояние интересов компаний-инноваторов и биоаналоговых компаний отражается в отсутствии устоявшихся требований, предъявляемых при регистрации к биоаналоговым препаратам. В полной мере это справедливо и для требований, предъявляемых к непатентованным наименованиям биоаналоговых препаратов.

В настоящий момент общие требования ВОЗ к МНН для биоаналоговых лекарственных препаратов еще находятся в процессе разработки. Например, некоторые биоаналоговые препараты (негликозилированные, такие как соматотропин и филграстим) имеют то же МНН, что и оригинальные препараты.

Следует отметить, что МНН являются частью системы государственного фармаконадзора, осуществляемого на основе анализа предоставляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях и нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной не-

переносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека [8]. Ключевым элементом такой информации является указание наименования лекарственного препарата. В спонтанные сообщения о побочных действиях и нежелательных реакциях, направляемых субъектами обращения ЛС в систему фармаконадзора, целесообразно вносить максимум информации о наименовании лекарственного препарата, включая МНН, торговое наименование и номер серии лекарственного препарата. Однако, зачастую ни пациент, ни фармацевтический работник не в состоянии указать такие данные, поскольку при выписывании рецепта медицинские работники не всегда пользуются торговыми наименованиями лекарственных препаратов. Как следствие при назначении, отпуске и приеме лекарственных препаратов может возникнуть путаница, которая приведет к тому, что пациенты будут непроизвольно переходить с одного биоаналога на другой.

С учетом этой ситуации, руководствуясь интересами пациента, ряд стран предпринял усилия по оптимизации номенклатуры биоаналогов. Так регулятор системы обращения лекарственных средств в США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (*Food and Drug Administration — FDA*) предложило использовать различные приставки перед МНН, которые характеризуют каждый конкретный биоаналог (например, тбо-филграстим, зив-афлиберцепт). Кроме оптимизации собственно номенклатуры биоаналогов, в США в сентябре 2014 г. появилась «Пурпурная книга» (аналог «Оранжевой книги», которая содержит список воспроизведенных лекарственных препаратов с установленной терапевтической эквивалентностью) [9]. «Пурпурная книга» будет содержать информацию о взаимозаменяемых биоаналогах, что позволит врачу подобрать адекватную замену оригинальному препарату в процессе лечения пациента, а страховым компаниям — оплатить такую замену.

В других странах с развитой системой регулирования обращения лекарственных средств (Япония и Австралия) в настоящий момент также рассматривают возможность реализации требований регистрации биоаналогов с МНН, которое имеет в своем составе элемент, отличающий МНН биоаналога от МНН препарата компании-инноватора. В странах Европейского Союза, где сосредоточено большее количество фармацевтических компаний, выводящих на рынок биоаналоги, наоборот, пока придерживаются прежней стратегии ВОЗ присвоения единого МНН всем регистрируемым биоаналогам. Однако этот подход планируется изменить, поскольку ВОЗ уже признала существующую политику неудовлетворительной и рассматривает возможность присвоения каждому биоаналогу уникального идентификатора. Одно из наиболее перспективных предложений в этом плане — создание ВQ-кодов, состоящих из случайных комбинаций четырех латинских букв, при этом если буквенные комбинации образуют слово, то такая комбинация использоваться не будет. Предполагается, что с ВQ-кодами будет создана база данных, содержащая информацию о торговом наименовании, производителе, производственных площадках и иную регуляторную информацию о каждом конкретном биоаналоге.

В настоящее время ВОЗ придерживается следующей политики по присвоению МНН биоаналоговым препаратам [4]. В случае если качественные характеристики биоаналога имеют высокую степень биоподобия и при аналитическом исследовании физико-химических свойств по существу не различимы от таковых для референтного препарата, при условии сохранения аминокислотной последовательности, очень высокого подобию пост-трансляционной модификации и сопоставимости эффективности и безопасности, такие биоаналоговые препараты считаются типом 1. В этом случае биоаналогу присваивается то же МНН, что и у препарата сравнения. Если качественные характеристики сопоставимы с таковыми для референтного препарата, но имеются значимые различия в анализируемых параметрах, при условии сохранения аминокислотной последовательности, от высокого до различающегося подобию пост-трансляционной модификации и сопоставимости эффективности и безопасности, такие биоаналоговые препараты считаются типом 2. В этом случае при присвоении биоаналогу МНН используется та же «общая основа», что и у референтного препарата, но с добавлением греческой буквы. Если различия биоаналога по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом еще более существенны (качественные характеристики несопоставимы, аминокислотная последовательность аналогична или различающаяся, пост-трансляционная модификация различается, а эффективность и безопасность аналогичны или различаются), то в этом случае биоаналогу присваивается другое МНН.

В целом, в настоящее время сформировалась общая позиция регуляторных органов различных стран в том, что замена референтного биологического лекарственного препарата на биоподобный препарат или замена одного биоподобного препарата другим биоподобным препаратом не должна проводиться произвольным образом без надлежащего государственного контроля и надзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines on use of International Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances. WHO/PHARM S/Nom 1570. Geneva: WHO; 1997.
2. International Nonproprietary Names: revised procedure. Procedure for the selection of recommended international nonproprietary names for pharmaceutical substances. EB115.R4. Geneva: WHO; 2005.
3. WHO/EMP/RHT/TSN/2013.1. The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. 2013.
4. WHO International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances. A Review. Programme on International Nonproprietary Names (INN). Quality Assurance and Safety: Medicines (QSM). Medicines Policy and Standards (PSM) Department.
5. Васильев АН, Гавришина ЕВ, Ниязов РР, Снегирева АА, Адонин ВК. Введение в европейское законодательство о лекарственных средствах. Биологические лекарственные средства. Ремедиум 2013; (9): 49–54.
6. Васильев АН, Ниязов РР, Енгальцева ГН, Гавришина ЕВ, Тутер ЕА, Бекерман АН. Подтверждение качества, доклинические и клинические исследования биологически аналогичных лекарственных препаратов. Общие принципы. Ремедиум 2013; (6): 22–26.
7. Ниязов РР, Горячев ДВ, Гавришина ЕВ, Ромодановский ДП, Драницына МА. Обоснование границ признания эквивалентности показателей качества, безопасности и эффективности при разработке биоаналогов. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015; 78(6): 37–44.
8. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3(4): 11–14.
9. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. U.S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>.

В рамках этой позиции, ВОЗ предложен следующий подход к решению проблемы присвоения МНН биоаналоговым лекарственным препаратам. Все биоаналоговые препараты в своем непатентованном наименовании должны иметь МНН референтного биологического лекарственного препарата в качестве первой части наименования. Это позволит однозначно идентифицировать референтный препарат сравнения для каждого биоподобного препарата. Вторая часть МНН должна идентифицировать препарат в качестве биоаналогового препарата и быть уникальной. Предлагаются два варианта реализации данного подхода. Первый заключается в присвоении второй части наименования в рамках программы МНН согласно утвержденной политике. Вторым, альтернативным подходом является разработка в рамках программы МНН рекомендаций, утверждающих согласованную схему присвоения наименований, которая может использоваться национальными регуляторными органами.

Таким образом, проблема присвоения МНН биоаналоговым лекарственным препаратам является глобальной и должна быть решена как можно быстрее, пока число зарегистрированных биоаналоговых препаратов является относительно небольшим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение стоит отметить актуальность и важность проблемы присвоения МНН инновационным биологическим и биотехнологическим лекарственным средствам, создание которых в последнее время активно ведется российскими разработчиками и производителями [10]. Присвоение МНН является критерием международного признания инновационности лекарственного средства, что следует рассматривать как одно из обязательных условий для успешного вывода отечественных инновационных лекарственных препаратов на международный рынок с целью реализации государственной программы «Фарма 2020».

REFERENCES

1. Guidelines on use of International Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances. WHO/PHARM S/Nom 1570. Geneva: WHO; 1997.
2. International Nonproprietary Names: revised procedure. Procedure for the selection of recommended international nonproprietary names for pharmaceutical substances. EB115.R4. Geneva: WHO; 2005.
3. WHO/EMP/RHT/TSN/2013.1. The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. 2013.
4. WHO International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances. A Review. Programme on International Nonproprietary Names (INN). Quality Assurance and Safety: Medicines (QSM). Medicines Policy and Standards (PSM) Department.
5. Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR, Snegireva AA, Adonin VK. Introduction to the European legislation on medicines. Biological medicines. Remedium 2013; (9): 49–54 (in Russian).
6. Vasiliev AN, Niyazov RR, Engalycheva GN, Gavrishina EV, Tuter EA, Bekerman AN. Confirmation of the quality, preclinical and clinical studies of similar biological medicinal products. General principles. Remedium 2013; (6): 22–26 (in Russian).
7. Niyazov RR, Goryachev DV, Gavrishina EV, Romodanovskiy DP, Dranitsyna MA. Justification of the borders of the equivalence of indicators of quality, safety and efficiency in the development of biosimilars. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya 2015; 78(6): 37–44 (in Russian).
8. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Safety monitoring of medicines. Bezopasnost i risk farmakoterapii 2014; 3(4): 11–14 (in Russian).
9. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. U.S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>.

10. Васильев АН, Гавришина ЕВ, Ниязов РР, Добровольский АВ, Тутер ЕА, Бекерман АН. Биологически аналогичные лекарственные препараты в Российской Федерации и перспективы их разработки. Ремедиум 2013; (7–8): 67–70.

ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

Яворский Александр Николаевич. Ученый секретарь, д-р мед. наук, профессор.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

Российский университет дружбы народов. Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Попов Павел Игоревич. Канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Яворский Александр Николаевич; Alexyavorsky@expmed.ru

Статья поступила 14.10.2015 г.

10. Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR, Dobrovolskiy AV, Tuter EA, Bekerman AN. Biologically similar drugs in the Russian Federation and prospects of their development. Remedium 2013; (7–8): 67–70 (in Russian).

AUTHORS:

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

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

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

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

Merkulov VA. Deputy Director General for the expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.

People's Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation.

Popov PI. Candidate of Biological Sciences.

Принята к печати 21.10.2015 г.

Возможности использования интернет-сайта экспертной организации в сфере обращения лекарственных средств

Н.Д. Бунятян, А.В. Козлович, Н.А. Калянова

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

Резюме: В настоящей статье, на примере Федерального государственного бюджетного Учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, объективно представлены основные возможности практического использования официального сайта организации, занимающейся экспертной деятельностью в сфере обращения лекарственных средств. Рассмотрены перспективные подходы к оптимизации информационно-функционального наполнения специализированного интернет-ресурса; продемонстрированы способы определения реального интереса пользователей к размещенным материалам и тематикам; описаны решения, имеющие целью максимально продуктивно отобразить потенциал возможностей организации в глобальной коммуникационной сети.

Ключевые слова: www.regmed.ru; интернет-портал; сайт; ФГБУ НЦЭСМП; коммуникация; информатизация; развитие.

Библиографическое описание: Бунятян НД, Козлович АВ, Калянова НА. Возможности использования интернет-сайта экспертной организации в сфере обращения лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 39–42.

THE OPPORTUNITIES OF A WEBSITE OF AN EXPERT INSTITUTION IN THE SPHERE OF DRUG CIRCULATION

N.D. Bunyatyan, A.V. Kozlovich, N.A. Kalyanova

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 presents basic opportunities of the practical use of an official website of an institution engaged in the activities of expert evaluation in the sphere of drug circulation exemplified by the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. It overviews promising approaches to optimization of informational and functional content of a specialized web source. It also demonstrates various ways to determine real user interest to published materials and topics. The article describes the solutions for showing the institution's opportunities in global communications network with maximum productivity.

Key words: www.regmed.ru; web portal; web site; FSBI «SCEEMP»; communication; informatization; development.

For citation: Bunyatyan ND, Kozlovich AV, Kalyanova NA. The opportunities of a website of an expert institution in the sphere of drug circulation. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 39–42.

Забота о здоровье населения — стратегическая основа благополучия Российской Федерации. Немаловажная роль здесь принадлежит системе государственного контроля за качеством медицинской продукции, значительную долю которой составляют фармпрепараты. Опираясь на положения Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, далее — Учреждение) выполняет задания учредителя, осуществляя значительный вклад в оценку качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, заявляемых для государственной регистрации. Официально действуя от имени Министерства здравоохранения Российской Федерации, Учреждение берет на себя ряд обязательств, направленных на достижение соответствия всем базовым критериям заявляемого статуса, включая четко проработанную информационную политику.

Являясь характерным представителем экспертной организации сферы обращения лекарственных средств, Учреждение проявляет постоянную заботу о поддержании хорошей деловой репутации и высокого научного

рейтинга. Для группового решения подобных задач, целесообразно использование такого инструмента массовой коммуникации как глобальная цифровая сеть Интернет. Здесь без ограничений могут быть опробованы практически все существующие достижения и перспективные теории технологий вербального и невербального общения, удовлетворены насущные потребности социума в максимальной контактоспособности и внешней структурной прозрачности любой официальной структуры, желающей плодотворно взаимодействовать с профессионально-вовлеченной и потенциально заинтересованной аудиторией. На конечный результат влияет не только количество общедоступных площадок, обслуживающих учреждение, крайне важен и уровень их добротности, поскольку, следует заботиться о формировании у рядового пользователя положительного мнения от момента первых впечатлений и до времени накопления опыта длительного взаимоотношения с ресурсом. Не менее важно обеспечить такие качества информации, как достоверность и своевременность, потому что доверие вызывает только живой и актуальный интернет-сервис, соответствующий общепризнанным международным техническим и медийным стандартам. Наглядным примером служит официальный сайт Учреждения,

расположенный по адресу <http://www.regmed.ru> и заслуженно зарекомендовавший себя в сети как результативный аппарат информационной поддержки всех регламентированных Уставом направлений и видов деятельности представляемого учреждения.

Объективно оценивая существующую ситуацию, следует отметить, что наличие заданий, назначаемых Министерством здравоохранения Российской Федерации, и самостоятельная деятельность, регламентируемая Уставом Учреждения, определяют весьма широкий спектр обязанностей Учреждения. Вариативность контента повышает поисковый рейтинг, но перед сотрудниками Учреждения, ответственными за ведение сайта, встает задача — как наиболее грамотно расставить приоритеты доступа, скомпоновать навигационные элементы интерфейса и структурировать имеющиеся страницы в разделы. Специфика тематического наполнения сайта организации затрудняет поиск прямых аналогий, было бы более справедливым сравнивать частные функциональные решения, делая поправку на ближайшее окружение и цели каждого изучаемого инструмента или информационно-тематического блока (раздела).

Во втором квартале 2015 года на интернет-портале проведена плановая реконструкция, имеющая первоочередной целью повышение качества предоставляемых услуг. Ориентируясь на международный опыт, было решено перенять следующие правила ведения сайта:

- краткие биографии руководящего состава Учреждения;
- информация о научных и профессиональных достижениях ведущих работников организации, привлекающие внимание к ресурсу в целом и повышающие индивидуальный научный авторитет авторов;
- размещение страниц, дающих информацию о положении и роли Учреждения в структуре отечественного здравоохранения и схемах транснационального сотрудничества;
- подробное представление технологических аспектов профессиональной деятельности Учреждения, например, глоссарий технологий и методик, получивших применение в рамках документальной и лабораторной экспертизы лекарственных средств;
- продвижение на сайт общедоступных справочных тематических баз данных.

Каждую глубокую модернизацию ресурса предваряет тщательное изучение статистически-значимого количества откликов и выявленных причинно-следственных закономерностей, это позволяет уверенно определить наиболее проблемные узлы и области, требующие обязательного вмешательства при ближайшей перестройке. Администраторы сетевого ресурса регулярного знакомятся с данными мониторинга поведения посетителей, проводимого, например, системой «Яндекс-метрика» (<https://metrika.yandex.ru>). Помимо того, активно учитываются сигналы, принятые по линиям обратной связи, как то электронная почта или интерактивная web-форма, через которые любой желающий имеет возможность передать в техническую поддержку замечания и пожелания к содержанию, структуре или функциональным возможностям (<http://www.regmed.ru/feedback.aspx>).

В конкретном случае, изучение посещаемости страниц сайта позволило установить:

- подавляющее большинство слов и фраз, указываемых пользователями в поисковых запросах Об Учрежде-

нии, формируют подборку ссылок на посещение главной страницы;

- не менее четверти визитеров попадают на нужную страницу не используя поиск, а по прямому адресу, то есть повторно посещают ресурс с заранее намеченной целью;

- более половины вошедших посетителей сразу же авторизуются для последующих действий в разделах, обеспечивающих персонализированный набор функций в режиме конфиденциальности;

- глубина просмотра разделов, характеризуемая временем присутствия на странице и общим количеством перемещений за сеанс общения, невелика.

Уже эти факты дали повод считать одинаково первостепенными задачами поиск наилучшего варианта оформления главной страницы ресурса и повышение функциональности личных кабинетов.

Не остался без внимания и такой серьезный канал информации, как служебный документооборот. Внутренние приказы обычно создаются по принципу перечисления конкретных требований, направляемых авторами материалов непосредственному исполнителю, что делает возможным создание ретроспективных статистически-значимых выборок данных, необходимых при изучении и прогнозировании различных тенденций. Так, для определения инициативных лидеров среди подразделений ФГБУ НЦЭСМП был выполнен количественный подсчет служебных обращений, включающих заявку на публикацию или редактирование тематического контента. Размещая результаты в порядке убывания, получаем:

- центр образовательных программ;
- руководство ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России;
- отдел аспирантуры;
- редакционный отдел;
- отдел сбыта НТП.

Подобный рейтинг помогает расставить приоритеты исполнения последующих служебных обращений, избегая накопления задолженностей по обнародованию сведений.

Обобщенное сравнение интересов поставщиков и потребителей информации показало, что градация активности научно-экспертных подразделений принципиально совпадает с общим распределением внимания, проявленного пользователями к сайту в целом. Наблюдаемая картина свидетельствует о равной привлекательности для гостей всех представленных тематик и о наличии отклика на обновления или публикацию новой актуальной информации. Показанная закономерность объясняет целесообразность действий, стимулирующих частоту и объем добавления на сайт уникальных знаний, в том числе привлекающих посетителей в частные подразделы, например, через переходы из новостной ленты.

В отношении предъявленных на сайте Учреждения периодических изданий мониторинг посещаемости обрисовал следующее:

- лидируют прямые заходы (т.е. посетители следуют целенаправленно, на хорошо известный адрес) в раздел, посвященный журналу «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения»;
- на втором месте стоят прямые заходы в раздел, посвященный журналу «Безопасность и риск фармакотерапии»;

- закрывает тройку раздел журнала «Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение», посетители чаще попадают сюда, переходя по специальной ссылке из меню основного сайта Учреждения.

В последнее время инвентарь общедоступных интерактивных возможностей пополнил еще один эффективнейший канал обратной связи. Авторизованные пользователи получили право добавления комментариев к научным работам. Это позволило расширить практику общения и проводить публичное обсуждение актуальных статей, дополнительно подчеркивающее интерес посетителей сайта к определенным темам.

Верность решения об отказе от холодной аскетичности для используемого стиля оформления подтвердило изучение дизайна ресурсов, близких по перечню выполняемых задач: сайта Агентства по безопасности и развитию в области фармацевтики (Финляндия), сайта Министерства здравоохранения, труда и благосостояния Японии, сайта Министерства здравоохранения КНР и др. Используя запоминающийся внешний вид, создатель стимулирует позитивное воспоминание от посещения страниц и желание повторного использования веб-портала.

Переход на более совершенное поколение программного обеспечения не только облегчает труд работников, ответственных за наполнение сайта. Обновление сделало возможным полноценное взаимодействие серверов с мобильными цифровыми устройствами без потери функциональности. Не менее важной задачей модернизации считалась дизайнерская и архитектурно-логическая оптимизация таких важнейших компонентов, как колонтитулы и навигационное меню. Отдельно стоит выделить решение о локализации в форме самостоятельного субдомена (с адресом <http://journals.regmed.ru>) тематической области сайта, содержащего периодические печатные издания Учреждения.

Статус учреждения науки позволяет Учреждению использовать возможности своего официального сайта для вклада в просвещение и систематизацию накопленных знаний. Заботясь о популяризации отечественных достижений организация публично демонстрирует успехи экспертной, образовательной, научной и прочих сторон повседневной деятельности. Предметно проиллюстрировать заявленное отношение могут некоторые количественные показатели. Так, на 05.05.2015 в системе числилось 1638 значимых электронных объекта:

- 137 объявления;
- 126 новости;
- 224 статьи;
- 795 документа;
- 356 страниц.

Анализ тематик и ассоциированных с ними подразделений позволяет подробнее познакомиться с общим социальным профилем работы сайта. На рис. 1 визуальное представлено, как распределяется по темам количество доступного посетителю контента. Необходимо добавить, что при построении графической интерпретации тематического профиля не учитывались 629 документов, продублированных с сайтов сторонних организаций, а подсчет велся по принципам, когда одна сущность может иметь несколько тематик.

Наглядная трактовка информации о неравномерном наполнении тематических разделов позволила привлечь должное внимание ответственных лиц к проблеме недо-

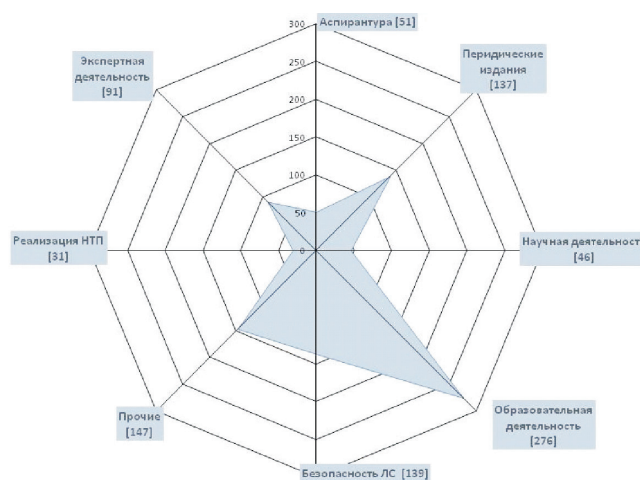


Рис. 1. Тематическое наполнение сайта

статочной активности научно-экспертных подразделений, призванных регулярно предоставлять целевые новости для публичного размещения. В частном случае, для раздела, посвященного аспирантуре, дополнительно обнаружена проблема недостатка собственного материала при вынужденном обилии документов, принадлежащих Министерству образования и науки Российской Федерации. Также не вызывает сомнений недостаточность в предоставлении информации о научной деятельности Учреждения и реализуемой научно-технической продукции.

Аспирантура является неотъемлемой частью Учреждения и на протяжении многих лет ведет подготовку аспирантов и соискателей как для нужд Учреждения, так и сторонних организаций. В июле 2012 г. отделом аспирантуры совместно с управлением информатизации была проведена большая работа по созданию информационной базы и автоматизированной системы управления данными (сокращенно АИС «Аспиранты и соискатели ФГБУ «НЦЭСМП»). В соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами высшего образования «...у каждого обучающегося должен быть доступ к электронно-библиотечным системам (электронным библиотекам) и электронной информационно-образовательной среды: учебным планам, рабочим программам дисциплин (модулей), практик, к изданиям электронных библиотечных систем и электронным образовательным ресурсам, указанным в рабочих программах; фиксацию хода образовательного процесса, результатов промежуточной аттестации и результатов освоения основной образовательной программы; проведение всех видов занятий, процедур оценки результатов обучения, реализация которых предусмотрена с применением электронного обучения, дистанционных образовательных технологий; формирование электронного портфолио обучающегося, в том числе сохранение работ обучающегося, рецензий и оценок на эти работы со стороны любых участников образовательного процесса; взаимодействие между участниками образовательного процесса, в том числе синхронное и (или) асинхронное взаимодействие посредством сети "Интернет"». Данные требования создают необходимость проведения широкого перечня работ по развитию информационных ресурсов учреждения в дальнейшем.

Принятая стратегия последующего развития информационных сетевых ресурсов учреждения предполагает:

- развитие навигационных инструментов и пользовательской инфраструктуры сайта;
- увеличение объема полезной информации в разделах и на каждой конкретной веб-странице;
- улучшение эргономики функциональных элементов;
- борьбу за ценность и уникальность информации;
- оптимизацию логики поведения пользователя, направленную на сокращение временных затрат при достижении поставленной цели (поиск документа или информации, реакция на переданное сообщение или вопрос, приобретение НТП);
- повышение цитируемости публикуемых сведений и цитируемости сайта как первоисточника данных.

Предполагается продолжение совершенствования коммуникативных возможностей сайта и создание новых приносящих пользу решений. В качестве примера можно назвать проекты по развитию электронного документооборота, защищенного электронной цифровой подписью (ЭЦП). Подготавливаемый проект должен, в первую очередь, облегчить заказ и приобретение НТП. Для лучшего понимания стороннего восприятия сложившегося образа Учреждения была бы интересна подборка ссылок на тему «Пресса о нас».

Таким образом, реализуется кардинальный план перераспределения приоритетов развития ресурса; выполняется переход от экстенсивного расширения к активной структурно-логистической реорганизации, потенцирующей возможности сайта и открывающей новые просторы для взаимодействия с интернет-аудиторией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошечкин КА. Перспективы применения CALS/PLM-технологий в фармацевтической отрасли Российской Федерации. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (1): 47–50.
2. Об утверждении устава федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 163 от 14 марта 2013 г. (с изменениями, внесенными Приказом Минздрава России от 22.09.2014 № 548) (цит. по правовой системе «Гарант», дата обращения: 13.05.2015 г.).
3. Об электронной подписи. Федеральный закон № 63-ФЗ от 06.04.2011 г. (ред. от 28.06.2014). Российская Газета, № 75 от 08.04.2011 г.
4. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Республиканский центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. Available from: <http://rceth.by>.
5. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Available from: <http://www.roszdravnadzor.ru>.
6. Удостоверяющий центр Министерства здравоохранения Российской Федерации. Available from: <http://ca.rosminzdrav.ru>.
7. Яндекс.Метрика – бесплатный инструмент для повышения конверсии сайта. Available from: <http://metrika.yandex.ru>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Available from: www.bmg.bund.de.
9. China chamber of Commerce of Metals, Minerals & Chemical Importers & Exporters. Available from: <http://www.cccmc.org.cn>.
10. FIMEA. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Available from: <http://www.fimea.fi>.
11. Ministry of Health, Labour and Welfare. Available from: <http://www.mhlw.go.jp>.

ОБ АВТОРАХ:

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

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

Козлов Алексей Викторович. Начальник отдела системного анализа и сопровождения информационных систем Управления информатизации.

Калянова Наталья Анатольевна. Старший научный сотрудник отдела аспирантуры.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Козлов Алексей Викторович; Kozlovitch@expmed.ru

Статья поступила 02.10.2015 г.

ВЫВОДЫ

Значение экспертных организаций для фармацевтической промышленности невозможно переоценить, и ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России заслужено занимает одно из ведущих положений в этой высокорентабельной и наукоемкой отрасли, выполняя непрерывное информационное обслуживание для ответственных этапов жизненного цикла лекарственных препаратов. Особенную актуальность задача приобретает в свете всеобщего внедрения концепции CALS/PLM технологий (CALS – сокр. от англ. Continuous Acquisition and Lifecycle Support, непрерывная информационная поддержка поставок и жизненного цикла. PLM – сокр. от англ. Product Lifecycle Management, управление жизненным циклом). Решение таких задач сопряжено с обработкой значительного массива научно-практической информации, а также ведением виртуального документообмена, требующего соблюдения должных мер по конфиденциальности. Ключевым аргументом в представленном направлении становится официальный сайт экспертного учреждения; выступая незаменимым инструментом информационной поддержки всех аспектов деятельности, он позволяет наладить общение между участниками рабочих процессов или адресно оповестить широкий круг заинтересованных лиц в режиме реального времени; служит качественным индикатором интересов пользователей; способствует своевременному выявлению ошибок информационной политики учреждения; индивидуализирует работу с удаленными пользователями и др.

REFERENCES

1. Koshechkin KA. Perspectives of using CALS/PLM-technologies in the pharmaceutical industry of the Russian Federation. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2014; (1): 47–50 (in Russian).
2. On Approval of the Charter of State Organization "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Order of Ministry of Health of the Russian Federation № 163, 14.03.2013 (in Russian).
3. On electronic signature. The Federal Law № 63-FZ 06.04.2011 (ed. by 28.06.2014). Rossiyskaya Gazeta, № 75, 08.04.2011 (in Russian).
4. The Ministry of Health of the Republic of Belarus. Republican Center of Expertise and Testing in Healthcare. Available from: <http://rceth.by> (in Russian).
5. The Federal Service on Surveillance in Healthcare. Available from: <http://www.roszdravnadzor.ru> (in Russian).
6. Certification Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available from: <http://ca.rosminzdrav.ru> (in Russian).
7. Yandex.Metrics – a free tool to improve site conversion. Available from: <http://metrika.yandex.ru> (in Russian).
8. Bundesministerium für Gesundheit. Available from: www.bmg.bund.de.
9. China chamber of Commerce of Metals, Minerals & Chemical Importers & Exporters. Available from: <http://www.cccmc.org.cn>.
10. FIMEA. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Available from: <http://www.fimea.fi>.
11. Ministry of Health, Labour and Welfare. Available from: <http://www.mhlw.go.jp>.

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.

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

Kozlovich AV. Head of Department of System Analysis and Information Systems Support.

Kalyanova NA. Senior researcher of Department of Graduate Studies.

Принята к печати 23.10.2015 г.

Патентование лекарственных средств и государственная регистрация лекарственных препаратов: подводные камни

В.И. Семенов, Е.Б. Гаврилова, Н.Б. Лысков

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный институт промышленной собственности»

Федеральной службы по интеллектуальной собственности, 125993, Москва, Россия

Резюме: На пути лекарственного средства от его создания до потребителя разработчику предстоит преодолеть такие стадии, как приобретение исключительного права на лекарственное средство и получение разрешения на его производство, реализацию, применение, т.е. необходимо запатентовать и зарегистрировать разработку, получить регистрационное удостоверение. Для осуществления этих процедур, проводимых Роспатентом и Минздравом России, требуются разные документы, установленные соответствующими законодательными актами. Описана процедура патентования в Роспатенте, включающая в себя формальную экспертизу и экспертизу по существу. Рассмотрены проблемы, связанные с патентованием лекарственных средств и их государственной регистрацией. Сделаны выводы об актуальности поиска действующих патентов и их анализа на предмет нарушения чьих-либо прав.

Ключевые слова: лекарственное средство; патент; регистрационное удостоверение.

Библиографическое описание: Семенов ВИ, Гаврилова ЕБ, Лысков НБ. Патентование лекарственных средств и государственная регистрация лекарственных препаратов: подводные камни. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 43–46.

PITFALLS OF PATENTING AND STATE AUTHORISATION OF MEDICINES

V.I. Semenov, E.B. Gavrilova, N.B. Lyskov

Federal State Budgetary Institution

«Federal Institution of Industrial Property»

of Federal Service for Intellectual Property, 125993, Moscow, Russia

Abstract: During the lifecycle of a medicine – from its development to consumption – the developer has to go through several stages, such as obtaining the exclusive right for a medicine, obtaining permission to produce the medicine, obtaining permission to distribute and use the medicine, i.e. the developer has to patent and register the invention and obtain a marketing authorization for it. In order to accomplish these procedures that fall within the remit of the Federal Service for Intellectual Property and the Ministry of Health of Russia, developers have to submit documents described in relevant legislative acts. The article describes the patenting procedure used by the Federal Service for Intellectual Property, including examination as to form and substantive examination. It also addresses some problems associated with patenting medicines and their state authorization. A conclusion is drawn on the importance of searching for unexpired patents and their analysis in order to prevent situations in which developers of medicines infringe the rights of others.

Key words: medicine; patent; marketing authorization.

For citation: Semenov VI, Gavrilova EB, Lyskov NB. Pitfalls of patenting and state authorization of medicines. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 43–46.

На сложном пути лекарственного средства (ЛС) от его создания до потребителя разработчику этого ЛС предстоит преодолеть такие непростые стадии, как приобретение исключительного права (ИП) на ЛС и получение разрешения на его производство, реализацию, применение, т.е. необходимо запатентовать и зарегистрировать разработку, получить регистрационное удостоверение (РУ). Казалось бы, эти процедуры не зависят одна от другой. Они проводятся разными ведомствами – Роспатентом и Минздравом России. Для их проведения требуются разные документы, установленные соответствующими законодательными актами.

Патентное законодательство позволяет получить исключительное право на **лекарственное средство**, или композицию или комбинацию, а также, в редких случаях, на лекарственный препарат. При этом регистрационное удостоверение может выдано Федеральным органом исполнительной власти, уполномоченным на государственную регистрацию ЛС, только на **лекарственный препарат** (в соответствии с положениями Федерального закона от 12 декабря 2010 года № 61-ФЗ «Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарствен-

ных форм применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболеваний, реабилитации...») [1].

Для получения патента Российской Федерации на изобретение, относящееся к ЛС, необходимо подать заявку в Роспатент, содержащую документы, перечень которых определен п. 2 статьи 1375 Гражданского Кодекса Российской Федерации (далее Кодекс), а именно заявка на изобретение должна содержать:

1) заявление о выдаче патента с указанием автора изобретения и лица, на имя которого испрашивается патент, а также места жительства или места нахождения каждого из них;

2) описание изобретения, раскрывающее его с полнотой, достаточной для осуществления;

3) формулу изобретения, выражающую его сущность и полностью основанную на его описании;

4) чертежи и иные материалы, если они необходимы для понимания сущности изобретения;

5) реферат [2].

Процедура патентования в Роспатенте состоит из следующих стадий: формальной экспертизы и экспертизы по существу. В процессе проведения экспертизы по существу

уполномоченная экспертная организация Роспатента — Федеральный институт промышленной собственности — проводит патентный поиск, результаты которого направляются заявителю. По результатам патентного поиска заявителю может быть направлен запрос или уведомление о результатах экспертной оценки патентоспособности. После получения ответа на направленную корреспонденцию от заявителя Роспатент выносит решение о выдаче патента или решение об отказе в выдаче патента.

Таким образом, после завершения экспертизы заявки на изобретение и уплаты соответствующих пошлин происходит регистрация изобретения и выдача патента Российской Федерации на изобретение. Срок действия патента определяется п. 1 статьи 1363 Кодекса и составляет 20 лет, с возможностью его продления на основании п. 2 статьи 1363 Кодекса.

Для осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов (ЛП) как законодательно закрепленного условия их введения в гражданский оборот и применения в медицинской практике требуются совсем иные документы, соответствующие требованиям, изложенным в главе 6 «Осуществление государственной регистрации лекарственных препаратов» Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ.

Для государственной регистрации ЛП разработчик или уполномоченное им другое юридическое лицо представляет в соответствующий уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий государственную регистрацию ЛП (Минздрав России), заявление о государственной регистрации ЛП, а также в порядке, установленном соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, необходимые документы, из которых формируется регистрационное досье на ЛП.

Уполномоченный федеральный орган исполнительной власти проводит проверку полноты и достоверности сведений, содержащихся в представленных материалах, и принимает решение о выдаче Федеральному государственному бюджетному учреждению по проведению экспертизы лекарственных средств (ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России) задания на проведение экспертизы ЛП для медицинского применения, которая проводится поэтапно. На первом этапе — экспертиза документов для получения разрешения на проведение клинического исследования ЛП. На втором этапе — экспертиза предложенных методов контроля качества ЛС и качества представленных образцов ЛС с использованием этих методов и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, осуществляемые после проведения его клинического исследования.

После чего уполномоченный федеральный орган исполнительной власти уведомляет в письменной форме заявителя о принятом решении провести государственную регистрацию ЛП или в случае отказа с указанием причин такого отказа.

Процедура регистрации ЛП занимает:

- 210 рабочих дней — для оригинальных препаратов;
- 60 рабочих дней — для воспроизведенных препаратов.

Эти сроки не включают время, потраченное на проведение клинического исследования ЛП. Как следует из вышеизложенного, Государственная регистрация ЛП является весьма длительным и трудоемким процессом.

Таким образом, процедуры патентования ЛС в Роспатенте и государственной регистрации ЛП в Минздраве России являются самостоятельными и независимыми процедурами. Однако так ли независимы в дальнейшем документы, полученные заявителями после благополучного завершения этих процедур?

Итак, получен патент Роспатента на ЛС и получено регистрационное удостоверение Минздрава России на ЛП, который содержит компоненты этого ЛС. Вопрос, а кем получены эти документы? Вариантов несколько. Рассмотрим два из них.

Первый вариант — простой. Сам патентообладатель зарегистрировал свое изобретение в Роспатенте, и он же получил регистрационное удостоверение на ЛП указанный в формуле изобретения. Исключительное право, предоставляемое патентом, принадлежит его патентообладателю, и объем этих прав включает характеристики композиции ЛП, указанные в регистрационном удостоверении.

Второй вариант — сложный. Что будет, если регистрационное удостоверение получило лицо, не являющееся патентообладателем и не имеющее исключительных прав на ЛС, охарактеризованное в регистрационном удостоверении.

Что касается второго варианта, то в настоящее время обсуждается вопрос о создании механизма, препятствующего введению в гражданский оборот воспроизведенных ЛП для медицинского применения до прекращения действия исключительных прав на оригинальные ЛП, а также на фармацевтические субстанции и композиции, входящие в состав оригинальных ЛП. Это обсуждение происходит на заседаниях исполнительного комитета Консультативного совета по иностранным инвестициям в России (далее — КСИИ), который курируется Министерством экономического развития Российской Федерации.

Одним из предложений, которое было вынесено для обсуждения на исполнительный комитет КСИИ, было «не осуществлять государственную регистрацию воспроизведенного лекарственного препарата до истечения срока действия патента на оригинальный препарат».

Позиция Роспатента по данному предложению была рассмотрена 23.06.2014 г. на совещании у заместителя министра экономического развития РФ С.Ю. Белякова и поддержана Минздравом России и Федеральной антимонопольной службой (ФАС).

Роспатент исходит из содержания действующих норм российского законодательства. Так, согласно положениям статьи 1359 Гражданского кодекса Российской Федерации (далее — Кодекс) одним из действий, нарушающих патент, является «применение, предложение о продаже, продажа, иное введение в гражданский оборот или хранение для этих целей продукта, в котором использовано изобретение...».

Государственная регистрация воспроизведенного ЛП не относится к перечисленным в Кодексе основаниям, свидетельствующим о нарушении исключительных прав.

Таким образом, государственная регистрация воспроизведенного ЛП до окончания срока действия патента не является нарушением, однако последующее введение этого ЛП в гражданский оборот до окончания срока действия патента является нарушением исключительных прав патентообладателя.

Действительно, наличие в воспроизведенном ЛП охраняемых в настоящее время объектов интеллекту-

альной собственности не может являться основанием для отказа в государственной регистрации ЛП в связи с тем, что на момент рассмотрения соответствующего заявления, направляемого в Минздрав России, ЛП еще не производится, то есть права обладателя патента не могут считаться нарушенными.

Нарушение патентных прав возможно только в том случае, если зарегистрированный ЛП будет произведен для продажи и будет храниться с целью оперативного выхода на рынок по истечении срока действия патента. Если же лекарственный препарат был произведен только для прохождения стадий регистрации (доклинические исследования, клинические исследования), то права патентообладателя не будут нарушены.

В случае выявления патентообладателем нарушения прав на объекты интеллектуальной собственности его права должны восстанавливаться путем взаимодействия с правоохранительными органами или судом.

Способы такой защиты исключительных прав на охраняемое патентом изобретение предусмотрены статьей 1252 Кодекса.

Данная позиция подтверждена Постановлением Президиума Высшего арбитражного суда Российской Федерации от 16.06.2009 № 2578/09, в соответствии с которым действия с целью подготовки к государственной регистрации и регистрации воспроизведенного ЛП не являются нарушением патента.

Таким образом, упомянутое выше предложение об установлении запрета на введение в гражданский оборот воспроизведенного ЛП до прекращения действия исключительных прав на оригинальный ЛС или ЛП не согласуется с положениями статей 1229 и 1358 Гражданского кодекса, определяющими содержание исключительных прав и порядок использования запатентованного продукта.

Следует также отметить, что в процессе совершенствования патентного законодательства, связанного в том числе с затронутыми выше вопросами, Федеральным законом от 12 марта 2014 г. № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» Гражданский кодекс дополнен статьей 1358¹, в которой дано определение понятия «зависимый патент» и установлен запрет на использование такого патента без разрешения обладателя другого патента на изобретение, по отношению к которому он является зависимым.

Эффективность такой охраны в каждом конкретном случае будет зависеть от выбора производителем оригинальных ЛС или ЛП предпочтительной стратегии патентования. Приобретение комплекса исключительных прав, включая исключительные права на оригинальное ЛС и способ его получения, на применение такого средства, а также на новую фармацевтическую субстанцию, входящую в состав такого средства, или их новую комбинацию, обеспечит создание необходимых «механизмов, препятствующих ведению в гражданский оборот воспроизведенного лекарственного средства» без разрешения производителя оригинального лекарственного средства, в том числе в случае выдачи зависимого патента на воспроизведенный лекарственный продукт.

Таким образом, по нашему мнению, патентное право является достаточным для обеспечения защиты интересов обладателей исключительных прав на продукты, относящиеся к области фармацевтики.

Государству в лице государственных органов следует дать ясный сигнал обществу о том, что нарушение исключительных прав недопустимо. Поэтому производителю оригинальных ЛП надо дать на вооружение действенный механизм контроля за соблюдением третьими лицами своих исключительных прав.

В качестве превентивных мер при регистрации воспроизведенных ЛП может быть введение требования проверки заявителем патентной чистоты регистрируемого ЛП. Иными словами, проверки того, могут ли быть нарушены чьи-либо права при выходе ЛП на рынок.

Совершенно очевидно то, что законопослушный производитель сам в первую очередь заинтересован в проведении такой проверки, поскольку такая проверка снизит вероятность нарушения чьих-либо прав и позволит предпринять меры для оптимального разрешения ситуации, в том числе и ситуации с «зависимыми патентами».

Если же предположить наличие на фармацевтическом рынке тех участников, которые не знакомы с данной процедурой, то наличие такого требования при регистрации ЛП будет играть предупредительную роль — сигнал «стоп».

Если данные проверки на патентную чистоту будут доступны для третьих лиц, то патентообладатели смогут воспользоваться данной информацией также для контроля своих прав, а, в случае необходимости обратиться к производителю ЛП для осуществления предупредительных мероприятий.

Осуществление такой проверки имеет свои особенности.

В первую очередь, при проведении поиска действующих на территории Российской Федерации патентов, которые могут быть нарушены, следует учитывать дату проведения этого поиска. Почему это важно?

Как уже отмечалось ранее, срок действия патента определяется п. 1 статьи 1363 Кодекса и составляет 20 лет, с возможностью его продления на основании п. 2 статьи 1363 Кодекса, согласно которой: «Если со дня подачи заявки на выдачу патента на изобретение, относящееся к лекарственному средству, пестициду или агрохимикату, для применения которых требуется получение в установленном законом порядке разрешения, до дня получения первого разрешения на его применение прошло более пяти лет, срок действия исключительного права на соответствующее изобретение и удостоверяющего это право патента продлевается по заявлению патентообладателя федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности. Указанный срок продлевается на время, прошедшее со дня подачи заявки на выдачу патента на изобретение до дня получения первого разрешения на применение изобретения, за вычетом пяти лет. При этом срок действия патента на изобретение не может быть продлен более чем на пять лет».

Таким образом, срок действия патента на изобретение, относящееся к лекарственному средству, может составлять 25 лет.

Следуя данной норме, на сегодняшний день исключительное право, предоставляемое патентом, продлевается в отношении тех пунктов формулы изобретения, в которых охарактеризованы признаки ЛС, содержащиеся в регистрационном удостоверении, несмотря на то, что разрешение выдано на какую-либо одну альтернативу, перечисленную в формуле изобретения.

Может ли об этом знать лицо, ожидающее окончания 20 летнего срока действия патента и готовящееся к

этому, в том числе проходя процедуру государственной регистрации ЛП? Вполне вероятен случай, когда организация, получив регистрационное удостоверение сроком на 5 лет и подготовив к производству ЛП, узнает, что препятствующий патент продлен на 5 лет. Не является ли в этом случае получение регистрационного удостоверения напрасной тратой средств и времени? Не приведет ли такая ситуация к вольному или невольному нарушению патентных прав?

Другой «подводный камень» связан с наличием оснований для оспаривания патента.

Согласно п. 3 статьи 1387 Кодекса решения федерального органа исполнительной власти по интеллектуальной собственности об отказе в выдаче патента на изобретение, о выдаче патента на изобретение или о признании заявки на изобретение отозванной могут быть оспорены заявителем путем подачи возражения в палату по патентным спорам в течение шести месяцев со дня получения им решения или запрошенных у указанного федерального органа копий материалов, противопоставленных заявке и указанных в решении об отказе в выдаче патента, при условии, что заявитель запросил копии этих материалов в течение двух месяцев со дня получения решения, принятого по заявке на изобретение..

При опротестовании третьими лицами патент может быть признан недействительным полностью или частично и аннулируется со дня подачи заявки на патент.

В случае признания патента недействительным частично выдается новый патент на изобретение с уточненной формулой и измененным объемом прав. Этот патент имеет новый номер государственной регистрации и это необходимо учитывать при проведении поиска, так как объем прав на ЛС, определяемый новым патентом, сохраняется, хотя и в ограниченном виде.

Еще одним «подводным камнем» является ситуация, связанная со сроком действия патента, поддержанием его в силе путем оплаты пошлин.

Данный срок не является непрерывно действующим «табу», поскольку зависит от того, имеет ли место уплата пошлины за поддержание патента в силе за определенный год действия патента.

Согласно статье 1399 Кодекса, действие патента на изобретение, полезную модель или промышленный образец прекращается досрочно при неуплате в установленный срок патентной пошлины за поддержание патента на изобретение, полезную модель или промышлен-

ленный образец в силе — со дня истечения установленного срока для уплаты патентной пошлины за поддержание патента в силе.

В то же время согласно п. 1 статьи 1400 Кодекса у патентообладателя имеется право восстановления действия патента, если оно было прекращено по причине неуплаты пошлины за его продление.

Наличие «окон» в периоде действия патента при наличии полного срока его действия позволяет третьим лицам получить так называемое «право послепользования». Согласно п. 3 ст. 1400 Кодекса лицо, которое в период между датой прекращения действия патента на изобретение, полезную модель или промышленный образец и датой публикации в официальном бюллетене федерального органа исполнительной власти по интеллектуальной собственности сведений о восстановлении действия патента начало использование изобретения, полезной модели или промышленного образца либо сделало в указанный период необходимые к этому приготовления, сохраняет право на дальнейшее его безвозмездное использование без расширения объема такого использования (право послепользования).

Таким образом, становится понятно, насколько актуален поиск действующих патентов и их анализ на предмет нарушения чьих-либо прав на дату его проведения.

Проведение работ по проверке на патентную чистоту и составление заключения не входит в перечень государственных услуг, предписанных Роспатенту. Однако в структуре уважающих себя и других участников рынка организациях-разработчиках имеются патентные службы, которые собственно и должны заниматься этой работой и заключениям которых можно доверять. Если организация-разработчик не может позволить себе иметь в штате компетентного специалиста, то такую работу на договорной основе могут выполнять патентные поверенные, зарегистрированные в Роспатенте.

Зарубежная практика показывает, что такие патентные исследования являются общепринятыми в мире для возможности обеспечения производства, продажи и экспорта своей продукции.

Рассмотрение затронутых в данной статье вопросов может помочь специалистам как при проведении работ, связанных с подготовкой к выходу на рынок ЛП, так и при отстаивании интересов обладателей исключительных прав на продукты, относящиеся к области фармацевтики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ.
2. Гражданский кодекс Российской Федерации. М.: Проспект; 2015.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный институт промышленной собственности» Федеральной службы по интеллектуальной собственности. Российская Федерация, 125993, Москва, Бережковская наб., 30, корп. 1.

Семёнов Владимир Иванович. Заведующий отделом фармацевтики, канд. хим. наук.

Гаврилова Елена Борисовна. Заведующий Отделением химии, биотехнологии и медицины.

Лысков Николай Борисович. Заместитель заведующего отделом фармацевтики.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Семёнов Владимир Иванович; vsemenov@rupto.ru

Статья поступила 05.10.2015 г.

REFERENCES

1. On Circulation of Medicines. Federal Law, April 12, 2010 № 61-FZ (in Russian).
2. The Civil Code of the Russian Federation. M.: Prospekt; 2015 (in Russian).

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Federal Institution of Industrial Property» of Federal Service for Intellectual Property, 30-1 Berezhkovskaya Embankment, Moscow, 125993, Russian Federation.

Semenov VI. Head of the Department of pharmacy, Candidate of Chemical Sciences.

Gavrilova EB. Head of the Department of chemistry, biotechnology and medicine.

Lyskov NB. Deputy head of the Department of pharmacy.

Принята к печати 19.10.2015 г.

Экспериментальная оценка методов определения антимикробной активности препаратов хлорофиллипта

Ю.В. Олефир, А.И. Лутцева, О.В. Гунар, Н.Г. Сахно, В.Э. Григорьева

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

Резюме: Приведены результаты сравнительного анализа способов определения антимикробной активности препаратов хлорофиллипта. Описаны особенности методов серийных разведений и выявлены преимущества использования агаризованной питательной среды для последующего учета результатов испытания указанными методами. Подтверждена возможность равнозначного применения чашечного и пробирочного методов оценки антимикробной активности препаратов хлорофиллипта в виде спиртовых и масляных извлечений. Отмечена необходимость строгого соблюдения стандартности выполнения всех лабораторных процедур и предварительного подтверждения качества питательных сред. В ходе экспериментального изучения антимикробной активности хлорофиллипта с применением 4-х видов микроорганизмов была подтверждена целесообразность использования в качестве тест-микроорганизма штамм *S. aureus*. Экспериментально показано, что выбор метода не влияет на результат испытания по показателю «Антимикробная активность» и обусловлен лишь особенностями образца.

Ключевые слова: антимикробная активность; препараты хлорофиллипта; методы серийных разведений.

Библиографическое описание: Олефир ЮВ, Лутцева АИ, Гунар ОВ, Сахно НГ, Григорьева ВЭ. Экспериментальная оценка методов определения антимикробной активности препаратов хлорофиллипта. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 47–50.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE METHODS FOR DETERMINING THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CHLOROPHYLLIPT

Yu.V. Olefir, A.I. Lutseva, O.V. Gunar, N.G. Sakhno, V.E. Grigorieva

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 present article describes the results of a comparative analysis of methods for determining the antimicrobial activity of chlorophyllipt. It mentions the aspects of serial dilution method and shows the advantages of using agar culture medium for subsequent recording of test results performed by the mentioned methods. The possibility of an equivalent use of cup and test-tube methods for the assessment of antimicrobial activity of chlorophyllipt in the form of alcohol and oil extracts has been confirmed. The necessity of exact compliance with the standards of laboratory procedures and initial verification of culture media quality was noted. During the experimental study of the antimicrobial activity of chlorophyllipt, using 4 types of microorganisms, the feasibility of using *S. aureus* strain as a test microorganism has been confirmed. The experiment has shown that the choice of the method does not affect the result of the test in terms of «antimicrobial activity» and it only depends on the characteristics of the sample.

Key words: antimicrobial activity; chlorophyllipt; serial dilution methods.

For citation: Olefir YuV, Lutseva AI, Gunar OV, Sakhno NG, Grigorieva VE. Experimental evaluation of the methods for determining the antimicrobial activity of chlorophyllipt. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 47–50.

Среди противомикробных средств особое место занимают препараты из лекарственного растительного сырья. Фитопрепараты, предназначенные для лечения заболеваний различной этиологии, как правило, включают в себя растительные экстракты, содержащие комплекс биологически активных веществ, которые в большинстве случаев нетоксичны, не оказывают раздражающего действия, не вызывают аллергических реакций. Особый интерес представляют растительные экстракты, проявляющие активность в отношении штаммов микроорганизмов, устойчивых к некоторым антибиотикам и синтетическим лекарственным препаратам [1, 2]. Одним из таких соединений является хлорофиллипт (Chlorophylliptum) — биологически активная субстанция, получаемая из листьев эвкалипта.

Хлорофиллипт обладает антибактериальным действием в отношении стафилококков, устойчивых к антибиотикам, а также комплексно воздействует на патогенетический механизм воспаления. Антимикробные свойства проявляют вещества, входящие в экстракт из

высушенных листьев эвкалипта, в частности, фенолальдегиды, или эуглобали, относящиеся к терпеновым производным флороглюцина [1, 3].

Область применения препаратов из эвкалипта довольно широка благодаря оказываемому действию (антибактериальному, противовоспалительному, спазмолитическому, кровоостанавливающему, ранозаживляющему и др.). Они находят применение в различных областях медицины: стоматологии, хирургии, гинекологии, оториноларингологии и дерматологии.

Данное лекарственное средство (ЛС) представлено в различных формах выпуска, среди которых выделяют спиртовой раствор, масляный раствор, таблетки для рассасывания, гель и спрей.

При фармацевтическом анализе препаратов хлорофиллипта определяют их антимикробную активность [4]. Для этого используют методы серийных разведений, основанные на прямом определении минимальной концентрации (или максимального разведения) препарата, подавляющего видимый рост исследуемого микроорга-

низма. В зависимости от характера используемой питательной среды различают методы серийных разведений в жидкой и плотной питательных средах [5].

При изучении нормативной документации на различные лекарственные формы препарата хлорофиллипт было выявлено отсутствие стандартности методик определения их антимикробной активности. Так, для препаратов «Хлорофиллипт, раствор для приема внутрь и местного применения, спиртовой 1%» и «Хлорофиллипт, сырье растительное экстракт – густой» рекомендовано проводить испытание методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде, при анализе препарата «Хлорофиллипт, раствор для местного применения масляный 2%» – методом двукратных разведений в агаризованной питательной среде.

Целью данной работы явился сравнительный анализ способов определения антимикробной активности препаратов хлорофиллипта и изучение методических особенностей данного вида испытания.

Для достижения этой цели были поставлены и решены следующие задачи:

- 1) изучить антимикробную активность препаратов хлорофиллипта в отношении различных тест-микроорганизмов;
- 2) провести экспериментальное сравнение существующих методик определения качества препаратов по данному показателю.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы следующие материалы.

1. Образцы лекарственных препаратов «Хлорофиллипт, раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%», «Хлорофиллипт, раствор для местного применения масляный 2%» отечественного производства.

2. Тест-штаммы в виде типовых стандартных культур микроорганизмов: *Bacillus cereus* ATCC 10702; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; *Escherichia coli* ATCC 8739; *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

3. Питательные среды производства фирмы «Biomérieux», Франция: триптиказо-соевый агар (TSA); триптиказо-соевый бульон (TSB).

Антимикробную активность препаратов Хлорофиллипта определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой и плотной питательных средах.

1) Метод двукратных серийных разведений в бульоне

Взвесить тест-штамма микроорганизма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, приготовленную с использованием 24-часовой культуры, выращенной на скошенной агаризованной среде, стандартизовали с помощью оптического стандартного образца мутности ВОЗ и делали ряд последовательных разведений до получения концентрации клеток $2,5 \cdot 10^4$ КОЕ/мл.

1 мл исследуемого препарата дважды последовательно разводили в 9 мл воды до получения концентрации 100 мкг/мл (основной раствор).

Для испытания использовали два ряда пробирок по 4 в каждом, содержащих по 2 мл TSB. В первые пробирки вносили по 2 мл основного раствора и делали последовательные двукратные разведения исследуемого препарата до получения концентрации 6,25 мкг/мл. Из двух последних пробирок каждого ряда удаляли по 2 мл смеси препарата со средой. Во все пробирки вносили по 0,2 мл при-

готовленной бактериальной взвеси. Посевы инкубировали при температуре $(33,5 \pm 1,5)^\circ\text{C}$ в течение 18–24 часов.

Одновременно проводили контроль стерильности используемой питательной среды и роста микроорганизма.

Антимикробную активность препарата оценивали визуально, сравнивая прозрачность среды каждой пробирки с двумя контрольными, определяя наименьшую концентрацию ЛС, обеспечивающую задержку роста тест-штамма.

2) Метод двукратных серийных разведений в агаре

Для испытания использовали 24-часовую бульонную культуру тест-штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, которую разводили в соотношении 1:1000 стерильным изотоническим раствором натрия хлорида изотонического 0,9%.

В стерильную колбу помещали 1,5 мл исследуемого препарата и прибавляли 13,5 мл расплавленной при температуре $(85 \pm 5)^\circ\text{C}$ среды TSA (таким образом получали разведение 1:10). От полученного разведения отбирали аликвоту 10 мл, переносили ее в стерильную колбу, куда затем прибавляли 90 мл расплавленной питательной среды TSA и перемешивали, получая разведение 1:100. После этого делали ряд последовательных двукратных разведений препарата в агаризованной среде 1:200, 1:400, 1:800, 1:1600, 1:3200, что соответствовало концентрациям хлорофиллипта 100; 50; 25; 12,5; 6,25 мкг/мл. По 15 мл из каждого разведения помещали в две стерильные чашки Петри диаметром 90 мм.

В контрольные чашки помещали 0,3 мл масла и 15 мл питательной среды. В каждую чашку Петри на поверхность застывшей среды методом репликаций наносили подготовленную взвесь тест-штамма. Посевы инкубировали при температуре $(32,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ в течение 24 часов. Отмечали последнее разведение препарата, в котором отсутствовал рост микроорганизма по сравнению с контролем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью определения антимикробного действия препаратов Хлорофиллипта, был проведен сравнительный эксперимент с использованием нескольких фармакопейных тест-штаммов бактерий (табл. 1).

Как видно, препараты хлорофиллипта в разведении 1:200 не обладали антимикробной активностью в отношении тест-штаммов *E. coli* и *P. aeruginosa*, в то время как рост микроорганизмов *S. aureus* и *B. cereus* в этих условиях отсутствовал. Полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что хлорофиллипт является высокоактивным в отношении грамположительной микрофлоры, в особенности – против стафилококков, в том числе антибиотикоустойчивых [6].

Вероятно, причина высокой чувствительности указанных микроорганизмов кроется в строении клеток и механизмах резистентности, присущих определенным видам. Клеточная стенка бактерий рода *Staphylococcus* состоит преимущественно из пептидогликанов и тейхоевой кислоты. Ни то, ни другое не является эффективным барьером, защищающим клетки от проникновения антисептиков и дезинфектантов, так как высокомолекулярные вещества могут легко проходить через клеточную стенку *Staphylococcus spp.* и вегетативных клеток бактерий рода *Bacillus*.

Таблица 1

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ХЛОРОФИЛЛИПТА В ОТНОШЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕСТ-ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

Разведение	<i>B.cereus</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>S.aureus</i>
Хлорофиллипт, раствор для местного применения масляный 2%				
1:200	—	+	+	—
1:400	+	+	+	+
1:800	+	+	+	+
1:1600	+	+	+	+
Хлорофиллипт, раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%				
1:200	—	+	+	—
1:400	+	+	+	—
1:800	+	+	+	+
1:1600	+	+	+	+

Условные обозначения: «—» — нет роста, «+» — видимый рост

Таблица 2

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ХЛОРОФИЛЛИПТА В ОТНОШЕНИИ ТЕСТ-ШТАММА *S. AUREUS*

Разведение препарата	«Хлорофиллипт раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%»		«Хлорофиллипт раствор для местного применения масляный 2%»	
	Чашечный метод	Пробирочный метод	Чашечный метод	Пробирочный метод
1:200	—	—	—	—
1:400	—	—	—	—
1:800	—	—	—	—
1:1600	—	—		
1:3200	+	+		

Условные обозначения: «—» — нет роста, «+» — видимый рост. Цветом обозначено максимальное разведение, в котором должен отсутствовать рост тест-штамма *S. aureus* в соответствии с требованием НД

Грамотрицательные бактерии (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus spp.*), как правило, более устойчивы, чем грамположительные бактерии к действию различных антисептиков. Это, возможно, обеспечивается цитоплазматической мембраной, которая состоит из липопротеинов и, как можно считать, препятствует пассивной диффузии гидрофильных молекул [7].

Учитывая все вышесказанное, а также спорообразующие свойства и возможность формирования резистентности бактерий рода *Bacillus* к действию ряда антисептических ЛС, в том числе спиртовых растворов, в качестве тест-штамма для определения антимикробной активности препаратов хлорофиллипта наиболее целесообразно использовать именно вид *S. aureus*.

С целью сравнительного изучения чашечного и пробирочного методов, используемых в настоящее время для определения антимикробной активности, был проведен анализ качества препаратов «Хлорофиллипт, раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%» и «Хлорофиллипт, раствор для местного применения масляный 2%» (табл. 2).

Изученные препараты соответствовали требованиям нормативной документации по определяемому показателю, причем результаты оценки двумя методами не различались между собой. Это говорит о возможности получения достоверных результатов об их антимикробной активности независимо от выбранной методики испытания.

Несмотря на то, что методы серийных разведений являются достаточно точными и информативными, их вы-

полнение в практических условиях сопряжено с некоторыми методическими трудностями. Прежде всего, речь идет о необходимости строгого соблюдения стандартности выполнения всех лабораторных процедур (поддержания температуры агаризованной питательной среды, условий инкубации и т. п.), предварительного подтверждения качества питательных сред, трудоемкости процедуры приготовления рабочих разведений образца.

Следует отметить, что учет результатов удобнее проводить после посева чашечным методом, так как при использовании пробирочного метода в ряде случаев невозможно отличить взаимодействие препарата со средой (помутнение, опалесценцию) от роста тест-штамма микроорганизма.

Кроме того, метод серийных разведений в агаризованной среде позволяет одновременно определить минимальные ингибирующие концентрации препаратов хлорофиллипта в отношении нескольких тест-штаммов, что может быть целесообразно при скрининговой оценке антимикробных свойств вновь разрабатываемых ЛС растительного происхождения.

ВЫВОДЫ

1. В ходе экспериментального изучения антимикробной активности различных препаратов хлорофиллипта была подтверждена целесообразность использования в качестве тест-штамма *S. aureus*.

2. Согласно полученным данным выбор метода не влияет на результат испытания по показателю «Антимикробная активность» и обусловлен лишь особенностями образца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаджиева ЗД, Теунова ЕА, Крахмаев ИС. Изучение антимикробной активности лекарственных препаратов с фитоэкстрактом. *Фундаментальные исследования* 2010; (11): 152–4.
2. Киселева ТЛ. Лекарственное растительное сырье и растительные лекарственные средства из него, используемые в лечении сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний. В кн.: Киселева ТЛ, Карпеев АА, ред. Гомеопатия и фитотерапия в лечении сердечно-сосудистых болезней. Т. 2. М.: Мосгорпечать; 1997. С. 383.
3. Зилфикаров ИН. Новые подходы в разработке и стандартизации фитопрепаратов из эфирномасличного сырья: дисс. ... д-ра фарм. наук. Пятигорск; 2008.
4. Зилфикаров ИН, Гунар ОВ. Вопросы стандартизации препарата Хлорофиллипт раствор в масле 2%. *Фармация* 2007; (3): 7–9.
5. Денисова СВ, Гунар ОВ. Сравнение методов определения антимикробной активности препаратов хлорофиллипта в масле. В кн.: Материалы докладов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 16–20 апреля 2007 г. С. 16–17.
6. el-Nakeeb MA, Yousef RT. Antimicrobial Activity of Sodium Copper Chlorophyllin. *Pharmazie* 1974; 29(1): 48–50.
7. McDonell G. Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(1): 147–79.

ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

Гунар Ольга Викторовна. Начальник лаборатории микробиологии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, д-р фарм. наук.

Сахно Надежда Геннадьевна. Ведущий эксперт лаборатории микробиологии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Григорьева Виктория Эдуардовна. Эксперт 2-й категории лаборатории микробиологии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Гунар Ольга Викторовна; Gunar@expmcd.ru

Статья поступила 14.10.2015 г.

REFERENCES

1. Hadzhieva ZD, Teunova EA, Krahmalev IS. Study of antimicrobial activity of drugs with Phytoextract. *Fundamentalnye issledovaniya* 2010; (11): 152–4 (in Russian).
2. Kiseleva TL. Medicinal herbs and herbal remedies of it used in the treatment of cardiovascular and related diseases. In: Kiseleva TL, Karpeev AA, eds. *Homeopathy and herbal medicine in the treatment of cardiovascular diseases*. V. 2. Moscow: Mosgorpechat; 1997. P. 383 (in Russian).
3. Zilfikarov IN. New approaches in the development and standardization of phytopreparations of aromatic raw materials. *DrPharmSci* [dissertation]. Pyatigorsk; 2008 (in Russian).
4. Zilfikarov IN, Gunar OV. Standardization of Chlorophylliptum, oil solution 2%. *Farmatsiya* 2007; (3): 7–9 (in Russian).
5. Denisova SV, Gunar OV. Comparison of methods for determination of antimicrobial activity of preparations of Chlorophylliptum in oil. In: *Materials of the XIV Russian National Congress «Human and Medicine»*, Moscow, 16–20 April 2007. P. 16–17 (in Russian).
6. el-Nakeeb MA, Yousef RT. Antimicrobial Activity of Sodium Copper Chlorophyllin. *Pharmazie* 1974; 29(1): 48–50.
7. McDonell G. Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(1): 147–79.

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.

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Lutseva AI. Deputy head of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Gunar OV. Head of Laboratory of microbiology of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Sakhno NG. Leading expert of Laboratory of microbiology of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Grigorieva VE. 2nd category expert of Laboratory of microbiology of Test Center of Quality Expertise of Medicines.

Принята к печати 27.10.2015 г.

Определение примесей в растительных жирных маслах

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

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

Резюме: В обзоре дана обобщенная информация о возможных примесях, определяемых в растительных жирных маслах с учетом требований проекта общей фармакопейной статьи «Масла жирные растительные» и действующих на территории РФ ГОСТов. Кратко описаны методы, применяемые для определения примесей мыл, неомыляемых веществ, остаточных органических растворителей, летучих веществ, посторонних жирных масел, альдегидов, воды, белков, парафина, воска, смоляных и минеральных масел, тяжелых металлов, фосфорсодержащих веществ, цианидов, синильной кислоты.

Ключевые слова: растительные масла; жирные масла; примеси; экспертиза лекарственных средств.

Библиографическое описание: Калинин АМ, Антонова НП, Прохвятилова СС, Шефер ЕП. Определение примесей в растительных жирных маслах. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 51–53.

DETERMINATION OF IMPURITIES IN FIXED VEGETABLE OILS

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

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 review contains summary information about possible impurities, determination of which is described by draft monograph «fixed vegetable oils» and state standards of Russian Federation. The review briefly describes methods for determination of soaps, unsaponifiable components, residual solvents, volatile compounds, foreign fatty oils, aldehydes, moisture, proteins, paraffin, wax, tar and mineral oils, heavy metals, phosphorus-containing substances, cyanides and hydrogen cyanides.

Key words: vegetable oils; fixed oils; impurities; drug expertise.

For citation: Kalinin AM, Antonova NP, Prokhvatilova SS, Shefer EP. Determination of impurities in fixed vegetable oils. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 51–53.

Растительные жирные масла (далее – РЖМ) – это смеси триацилглицеридов, добываемые из растительного сырья [1, 2]. Триацилглицериды представляют собой сложные эфиры глицерина с жирными кислотами. При комнатной температуре РЖМ жидкую (персиковое, миндальное, подсолнечное масло) или твердую (плотную) консистенцию (масло какао) [1].

Если РЖМ обладают собственной фармакологической активностью, то их применяют как самостоятельные лекарственные препараты. Если РЖМ фармакологически индифферентны, их используют в качестве растворителей для неполярных и малополярных веществ, например, камфоры, ментола, витаминов А, D и Е. РЖМ могут входить в состав мазей, линиментов, суппозиторий и инъекционных растворов [3, 4]. Исходя из этого, к качеству РЖМ, в том числе к содержанию примесей, предъявляются соответствующие требования.

Сырое растительное масло содержит около 2% веществ, не являющихся глицеридами. К этим веществам относятся фосфолипиды, токоферолы, стеролы, смолы, углеводороды, пестициды, белки, металлы и пигменты, такие как госсипол, каротин и хлорофилл [5], свободные жирные кислоты.

Состав триацилглицеридов и примесей зависит от вида лекарственного растительного сырья. К факторам, влияющим на состав РЖМ, относятся: климатические условия, тип почвы, сезон созревания, возраст растения, его состояние, микробиологические условия, генетические вариации [5].

РЖМ, получаемые с использованием различающихся технологий производства, отличаются по составу посторонних примесей.

В проект ОФС «Масла жирные растительные» (далее – проект ОФС «МЖР») включены следующие показатели для оценки содержания примесей: «Мыла», «Неомыляемые вещества», «Остаточные органические растворители», «Летучие вещества», «Посторонние жирные масла», «Альдегиды», «Вода, белки», «Парафин, воск, смоляные и минеральные масла», «Тяжелые металлы», «Фосфорсодержащие вещества», «Цианиды, синильная кислота», «Перекисное число», «Анизидиновое число», «Кислотное число» [1].

Мыла (натриевые соли жирных кислот) могут оставаться после очистки масла. Согласно проекту ОФС «МЖР», мыла определяют добавлением фенолфталеина к разбавленному водой остатку после сжигания масла или водному извлечению из него [1]. Водный слой должен оставаться бесцветным. В соответствии с ГОСТ для определения примеси мыл могут использоваться другие методики: титрование спирто-бензинового раствора масла серной или соляной кислотой по метиловому красному; титрование ацетонового раствора масла соляной кислотой по бромфеноловому синему и титрование раствора масла в изопропиловом спирте также по бромфеноловому синему [6].

Термин «Неомыляемые вещества» объединяет все присутствующие в составе РЖМ соединения, не реагирующие со щелочью. Для определения неомыляемых веществ проект ОФС «МЖР» предлагает весовой метод,

при котором масло подвергают щелочному гидролизу, полученную смесь обрабатывают эфиром, из объединенных извлечений эфир отгоняют. Сухой остаток взвешивают [1].

Примесь органических растворителей определяют, если для экстракции масла использовался органический растворитель (органический растворитель используют, когда семена содержат большое количество масла и прессование не позволяет полностью это масло извлечь). После экстракции растворители отгоняют. Согласно ОФС «Остаточные органические растворители», контроль их остаточных количеств может быть осуществлен любыми валированными методами, наиболее часто для этого используют газовую хроматографию [4].

Примеси летучих веществ негативно влияют на вкус и запах масла. По проекту ОФС «МЖР» для их определения используют гравиметрический метод, при котором навеску РЖМ высушивают при 100–105 °С до постоянной массы в заранее высушенном и взвешенном бюксе [1].

Присутствие воды в РЖМ индуцирует гидролиз, который приводит к увеличению количества свободных жирных кислот. Для количественного определения воды, проект ОФС «МЖР» предлагает использовать титрование по методу Карла Фишера [1]. Возможно определение влаги нагревом образца масла в печи до постоянной массы, но при этом будет установлена сумма воды и летучих веществ [7].

Остаток белков по проекту ОФС «МЖР» определяют, добавляя к маслу небольшое количество авиационного бензина [1]. После встряхивания раствор должен быть прозрачным, и в нем не должно наблюдаться образования осадка. Определение основано на разной растворимости масла и примесей.

Полноту очистки от парафина, воска, смоляных и минеральных масел согласно проекту ОФС «МЖР» подтверждают аналогичным методом [1]. Масло нагревают со спиртовым раствором щелочи. В этих условиях чистое масло образует мыла и глицерин, растворимые в воде, в то время как определяемые примеси будут образовывать нерастворимые в воде соединения. К реакционной смеси прибавляют небольшое количество воды, полученная жидкость должна оставаться прозрачной.

Тяжелые металлы определяют согласно ОФС «Тяжелые металлы» ГФ XII. Масло минерализуют и в остатке устанавливают наличие тяжелых металлов посредством реакции образования окрашенных сульфидов и сравнением с эталонным раствором свинца [4].

В жирных маслах, получаемых из семян растений семейства розоцветных, определяют остаточные количества цианидов и синильной кислоты [1]. Метод определения описан в проекте ОФС «МЖР»: он основан на реакции образования берлинской лазури — в конечной смеси не должно наблюдаться голубого или синего окрашивания.

Для части РЖМ отдельно устанавливают примесь фосфорсодержащих веществ в пересчете на стеароолеолецитин. В ГОСТ на определение фосфорсодержащих веществ включены два метода: колориметрия и атомно-абсорбционная спектрометрия. Колориметрический метод основан на переводе фосфора в водорастворимое состояние путем озоления и последующем его определении по голубому молибденовому комплексу [8]. Метод атомно-абсорбционной спектрометрии основан на испа-

рении анализируемой пробы масла в графитовой кювете и последующем измерении резонансного поглощения свободными атомами фосфора на длине волны 213,5 нм [8].

Переокисное число характеризует загрязненность масла гидропероксидами, образующимися при окислении ненасыщенных жирных кислот кислородом. Оно является характеристикой ранней стадии порчи масла [5] и определяется титрованием йодидом натрия [3].

Анизидиновое число описывает загрязненность альдегидами, образующимися при окислении гидропероксидов. Оно характеризует позднюю стадию порчи масла [5]. Его определяют с помощью цветной реакции взаимодействия альдегидов с п-анизидином. По интенсивности желтого окрашивания устанавливают степень окисления жирных кислот.

Альдегиды также определяют реакцией с флороглюцином [1]. Розовое или красное окрашивание служит индикатором наличия альдегидов.

Кислотное число показывает количество свободных жирных кислот и других нейтрализуемых щелочью примесей. Свободные жирные кислоты ухудшают органолептические свойства масла. Они образуются при гидролизе триацилглицеридов и указывают на протекающие в масле процессы порчи. Сущность методов определения свободных жирных кислот заключается в растворении определенной массы РЖМ в растворителях или смеси растворителей с последующим титрованием водным или спиртовым раствором гидрооксида калия или гидрооксида натрия [9, 10].

Определение примеси посторонних жирных масел оговаривается в частных фармакопейных статьях.

Например, в миндальном и персиковом маслах устанавливают примеси кунжутного, арахисового и хлопкового масел [3]. Масло омыляют, нейтрализуют по фенолфталеину и выдерживают 10 минут при 15 °С. Фильтруют и выдерживают фильтрат еще 30 минут при 10 °С. Осадок или опалесценция свидетельствуют о наличии примеси посторонних жирных масел.

Раствор масла какао в эфире должен оставаться прозрачным при комнатной температуре в течение 24 часов [3]. Касторовое масло при 20 °С должно полностью растворяться в равном объеме 95% спирта [3].

В ГОСТ на метод определения жирнокислотного состава в РЖМ включен газохроматографический метод [11]. При использовании метода ГЖХ триацилглицериды превращают в летучие соединения (метилловые или этиловые эфиры жирных кислот) и далее анализируют с использованием стандартных образцов.

В Европейскую фармакопею включена общая статья на определение посторонних жирных кислот методом тонкослойной хроматографии [12]. Для испытания образец масла подвергают щелочному гидролизу, подкисляют и извлекают жирные кислоты эфиром, эфир отгоняют, остаток растворяют в хлороформе. Для приготовления раствора стандартного образца аналогичные операции повторяют со смесью кукурузного и рапсового масел. На хроматограмме устанавливают наличие олеиновой, линолевой (у некоторых масел также линоленовой) кислот и отсутствие эруковой кислоты.

Примеси посторонних жирных масел устанавливают также методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по триацилглицеридному составу РЖМ [13]. Испытуемый раствор готовят, растворяя РЖМ в ацетоне или смеси ацетона с хлороформом. В качестве стан-

дартных образцов используют доступные триацилглицериды, например, трипальмитин, тристеарин, триолеин, трилинолен и др., либо другое РЖМ с известным составом, например, соевое масло.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что примеси, определяемые в РЖМ, имеют разное происхождение. Они образуются как во время жизнедеятельности растения и извлекаются вместе с маслом, так и возникают непосредственно во время извлечения, очистки масла, в процессе хранения и транспортировки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Масла жирные растительные. Проект общей фармакопейной статьи [Интернет]. 2015 [cited 2015 Aug 10]. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statей>.
2. Тютюнников БН, Бухшта ЗИ, Гладкий ФФ и др. Химия жиров. 3-е изд. М.: Колос; 1992.
3. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.
4. Государственная фармакопея РФ. 12-е изд. Часть 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2007.
5. O'Brien RD. Fats and oils: formulating and processing for applications. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press LLC; 2004.
6. ГОСТ 5480-59. Масла растительные и натуральные жирные кислоты. Методы определения мыла.
7. American oil and chemists' society. The official methods and recommended practices of the American oil chemists' society. 4th ed. Champaign, IL: AOCS Press; 1994.
8. ГОСТ 31753-2012. Масла растительные. Методы определения фосфорсодержащих веществ. М.: Стандартинформ; 2013.
9. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1. М.: Медицина; 1987.
10. ГОСТ 31933-2012. Масла растительные. Методы определения кислотного числа. М.: Стандартинформ; 2014.
11. ГОСТ 30418-96. Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава.
12. European Pharmacopoeia. 8th ed. [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 31]. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>
13. Dieffenbacher A, Pocklington WD. Standard methods for the analysis of oils, fats and derivatives. Oxford: Blackwell Science; 1992.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Калинин Артем Михайлович. Эксперт 1-й категории лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств.
Антонова Наталья Петровна. Начальник лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств, канд. биол. наук.
Прохватилова Светлана Степановна. Главный эксперт лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств, канд. фарм. наук.
Шефер Елена Павловна. Главный эксперт лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Калинин Артем Михайлович; kalinin@expmed.ru

Статья поступила 16.10.2015 г.

Определение примесей в РЖМ необходимо для оценки полноты очистки масла от нежелательных веществ, обнаружения продуктов, подвергшихся разложению, и выявления фальсифицированных масел.

Для этих целей используют весь спектр аналитических методов испытаний: качественные реакции, титрование, гравиметрию, колориметрию, атомно-абсорбционную спектрометрию, тонкослойную хроматографию, газовую и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

REFERENCES

1. Fixed vegetable oils. Draft monograph [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 10]. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statей> (in Russian).
2. Tyutyunnikov BN, Buhshita ZI, Gladkiy FF et al. Chemistry of fats. 3rd ed. Moscow: Kolos; 1992 (in Russian).
3. The State Pharmacopoeia of USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina; 1968 (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. O'Brien RD. Fats and oils: formulating and processing for applications. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press LLC; 2004.
6. State Standard 5480-59. Vegetable oils and natural fatty acids. Methods for determination of soaps (in Russian).
7. American oil and chemists' society. The official methods and recommended practices of the American oil chemists' society. 4th ed. Champaign, IL: AOCS Press; 1994.
8. State Standard 31753-2012. Vegetable oils. Methods for determination of phosphorus-containing substances. Moscow: Standartinform; 2014 (in Russian).
9. The State Pharmacopoeia of USSR. 11th ed. V. 1. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian).
10. State Standard 31933-2012. Vegetable oils. Methods for acid number determination. Moscow: Standartinform; 2014 (in Russian).
11. State Standard 30418-96. Vegetable oils. Method for determination of fatty acid composition (in Russian).
12. European Pharmacopoeia. 8th ed. [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 31]. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>
13. Dieffenbacher A, Pocklington WD. Standard methods for the analysis of oils, fats and derivatives. Oxford: Blackwell Science; 1992.

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.
Kalinin AM. 1st category expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines.
Antonova NP. Head of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines. Candidate of Biological Sciences.
Prokhvatilova SS. Chief expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.
Shefer EP. Chief expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Принята к печати 26.10.2015 г.

Фармакоэкономика как инструмент клинической фармакологии для оптимизации фармакотерапии (обзор)

О.В. Решетько, К.А. Луцевич

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410071, Саратов, Россия

Резюме: Фармакоэкономика является важной составляющей в оценке медицинских технологий и экспертизы лекарственных средств для пациентов. Поскольку она является сравнительно молодой дисциплиной, ее методы продолжают развиваться. Фармакоэкономический анализ включает исследования «минимизации затрат», «затраты—эффективность», «затраты—утилитарность (полезность)» и «затраты—прибыль (польза)», предоставляя необходимую информацию, критическую для оптимизации фармакотерапии, оптимального размещения ресурсов здравоохранения и разработки новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармакоэкономика; анализ; клиническая фармакология.

Библиографическое описание: Решетько ОВ, Луцевич КА. Фармакоэкономика как инструмент клинической фармакологии для оптимизации фармакотерапии (обзор). Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 54–57.

PHARMACOECONOMICS AS AN INSTRUMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY FOR OPTIMIZATION OF PHARMACOTHERAPY (REVIEW)

O.V. Reshet'ko, K.A. Lutsevich

State Budgetary Educational Institution
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 410071, Saratov, Russia

Abstract: Pharmacoeconomics is an essential component of health technology assessment and the appraisal of medicines for use by patients. As a comparatively young discipline, its methods continue to evolve. Pharmacoeconomic analysis encompasses cost—minimization, cost—utility, cost—benefit, and cost—effectiveness studies, providing essential information critical for optimization of pharmacotherapy, optimal healthcare resource allocation and drug development success.

Key words: pharmacoeconomics; analysis; clinical pharmacology.

For citation: Reshetko OV, Lutsevich KA. Pharmacoeconomics as an instrument of clinical pharmacology for optimization of pharmacotherapy (review). Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 54–57.

В течение последних двух десятилетий внимание профессионалов в сфере здравоохранения все больше фокусируется на оценке экономической целесообразности использования той или иной медицинской технологии, того или иного лекарственного средства (ЛС) [1, 2]. При этом доля затрат, приходящихся на лекарственное обеспечение, составляет в экономически развитых странах от 8% до 17%. Стратегия рационализации должна характеризоваться не ограничениями использования и закупки дорогих ЛС, а правилами, направленными на возможности поиска наиболее эффективных с клинической и экономической позиции препаратов в рамках отпускаемых денежных средств [3–5].

Как известно, клиническая ценность ЛС определяется их эффективностью и безопасностью. С расширением ассортимента предлагаемых фармацевтическими компаниями ЛС у врачей появилась возможность выбора оптимальной терапии с учетом ее фармакоэкономических показателей. Однако врач нуждается в достоверной и оперативной информации, которая позволила бы ему выбирать оптимальные методы диагностики и лечения. Включение того или иного ЛС в «стандарт лечения» фактически означает всеобщее признание целесообразности его применения и, в значительной мере, освобождает врача от трудоемкого поиска доказательств его эффективности и безопасности [6, 7].

В России при постоянной нехватке финансовых средств распространено применение традиционных, но малоэффективных ЛС и лечебных вмешательств, дубли-

рование диагностических обследований при переводе больного с одного этапа медицинской помощи на другой, нередко неоправданное использование дорогостоящих медицинских технологий диагностики и лечения, неэффективное использование имеющейся ресурсной базы [4]. Результаты фармакоэкономических исследований должны являться одним из важнейших элементов принятия управленческих решений в сфере обращения ЛС. Потребление ЛС является объективной необходимостью, обусловленной состоянием здоровья людей, демографическими, экономическими и другими факторами. Показатели экономической оценки эффективности лечения в этих условиях выступают в качестве критериев, которые позволяют в конкретной клинической ситуации выбрать наиболее приемлемый вид лечения с учетом его эффективности и стоимости. Накопление знаний в области клинической фармакологии позволило определить основные клинические принципы рационального выбора и оценки использования ЛС, что способствует оптимизации и индивидуализации фармакотерапии, улучшает процесс рационального использования ЛС, сокращает расходы на лечение, повышает его безопасность. Кризисные явления в здравоохранении, обусловленные недостатком финансирования, характерны для многих стран мира, что вывело фармакоэкономические исследования в число приоритетных научных направлений. Во всем мире давно уже пришли к осознанию важности и необходимости изучения методов фармакоэкономического анализа и доказательной

медицины в практике здравоохранения, что позволяет помимо повышения качества терапии и соответственно качества жизни людей существенно экономить расходы на каждого конкретного больного [8, 9].

Постоянное увеличение цен на медицинские услуги и медикаменты в 60–70-х гг. прошлого века привело к появлению термина «экономическая эффективность», который подразумевал простое соотношение затрат на входе и результата на выходе (например, число и, соответственно, стоимость, койко-дней, приходящихся на одну операцию). Сделана попытка адаптировать традиционный экономический анализ «затраты–выгода» к потребностям и особенностям здравоохранения. Так, в 1974 г. в Австралии были опубликованы результаты первого фармакоэкономического исследования, касающегося применения ЛС с точки зрения выделения государственных субсидий на здравоохранение. В конце 1970-х гг. получает развитие метод анализа «затраты–эффективность», который основан на определении затрат для достижения желаемого клинического эффекта. Чуть позже параллельно с клиническим эффектом начали применять медико-социальный показатель – число лет сохраненной жизни. Наконец, в 1980-х гг. был разработан новый интегральный критерий оценки последствий медицинских вмешательств – QALY (Quality Adjusted Life Year – сохраненные годы качественной жизни). Этот критерий объединил количественные и качественные аспекты, способствуя выделению из метода «затраты–эффективность» отдельного специфического вида анализа «затраты–полезность (утилитарность)» (расчет затрат, приходящихся на достижение «полезного» с точки зрения пациента или общества результата – утилитарного) [10–12].

Фармакоэкономические исследования являются самым реально действующим механизмом для взаимопонимания и взаимодействия производителей и потребителей ЛС. Производитель клинически ценного ЛС заинтересован в проведении хорошо спланированных и организованных клинических исследований, не только подтверждающих его эффективность и безопасность, но и позволяющих получить данные, необходимые для фармакоэкономических расчетов, чтобы оценить перспективу конкурентоспособности препарата. Результаты фармакоэкономического анализа особенно важны при наличии альтернативных методов лечения или близких по клинической ценности препаратов [13–17]. Таким образом, **фармакоэкономика** – это отрасль экономики здравоохранения, изучающая клинические и экономические преимущества ЛС и схем лекарственной терапии. **Экономика здравоохранения** – наука, задачей которой является определение наиболее эффективного использования «ресурсов» и средств здравоохранения.

Стоимость лечения всегда является важным фактором, как в развитых, так и развивающихся странах. Фармакоэкономический анализ позволяет оценить расходы и преимущества, получаемые при различном использовании ограниченных ресурсов. Любое ограничение ресурсов делает неизбежной необходимость выбора, а фармакоэкономический анализ позволяет сделать этот выбор более рациональным. Фармакоэкономический анализ не является синонимом сокращения расходов, а скорее подразумевает рациональное и эффективное использование средств. По сравнению с другими видами контроля расходов фармакоэкономическая оценка яв-

ляется наиболее эффективным методом, способствующим принятию оптимальных решений.

Существуют различные подходы к определению критериев эффективности того или иного вида лечения – экономия денежных средств, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, а также получение прямой экономической прибыли. Наиболее часто экономическая эффективность лечения выражается стоимостью одного продленного года жизни (cost per life-year gained) или стоимостью года лечения, включая госпитализацию, диализ и т.д. В настоящее время существует 5 основных методов фармакоэкономического анализа [18–22]:

1. Анализ «стоимости болезни» (cost of illness – COI)

Данный метод используется для подсчета затрат медицинского учреждения на диагностику и лечение определенного заболевания. Результаты оказываемой медицинской помощи при этом виде анализа не учитываются. Расчет стоимости болезни не является полноценным методом экономического анализа в связи с тем, что он не дает сведений о взаимосвязи экономических и клинических критериев и не основан на сравнении двух и более методов лечения. Следовательно, этот метод не создает условий для управления качеством оказываемой медицинской помощи. Тем не менее, данный метод достаточно часто используется для подсчета прямой стоимости медикаментозной терапии различных заболеваний, особенно наносящих обществу значительный экономический ущерб.

2. Анализ «минимизации затрат» (cost minimization analysis – CMA)

Анализ «минимизации затрат» подразумевает такой подход к оценке эффективности лечения и обследования, при котором экономически более эффективным признается метод, позволяющий сохранить больше денежных средств. Проведение исследования «минимизации затрат» допустимо только при обоснованном заключении о равной эффективности сравниваемых ЛС/немедикаментозных технологий лечения. Анализ «минимизации затрат» позволяет сопоставлять альтернативные технологии, выбирая наиболее дешевые.

3. Анализ «затраты–эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA)

Анализ «затраты–эффективность» является одним из наиболее часто применяемых экономических исследований. Если двумя или более медицинскими вмешательствами различной степени эффективности преследуется одна и та же лечебная цель, то в этих случаях наиболее целесообразно выполнять анализ по критерию «затраты–эффективность». Анализ такого рода позволяет учесть и соотносить как расходы, так и эффективность (результаты) лечебных мероприятий. При проведении «стоимостного анализа эффективности» медицинского вмешательства под экономической эффективностью понимают получение дополнительных преимуществ за счет дополнительных средств. Непременным условием для применения анализа «затраты–эффективность» являются одинаковые единицы измерения эффективности. В качестве последних наиболее часто используются годы сохраненной жизни (предотвращенные случаи смерти), но также могут использоваться число предотвращенных осложнений, число выздоровевших и т.д.

Анализ «затраты–эффективность» может применяться для выбора ЛС из группы аналогов. При этом обычно

используются следующие характеристики препаратов: способ применения; частота и длительность использования; количество показаний к применению, одобренных разрешительными органами; пути выведения из организма; количество известных лекарственных взаимодействий или взаимодействия с пищевыми продуктами. Оценка эффективности препаратов осуществляется по: снижению смертности, снижению частоты побочных эффектов, повышению частоты излечения инфекций, снижению частоты хронических и инвалидизирующих заболеваний, улучшению лабораторных функциональных показателей печени, почек, легких, улучшению основных лабораторных показателей, улучшению качества жизни, улучшение переносимости препарата больными.

При определении размера средних и/или предельных расходов на одного пациента результаты часто оцениваются на основе методов «анализа решений», который является одним из методов моделирования, применяемых в фармакоэкономике, которое проводится при невозможности получить реальные данные, необходимые для проведения фармакоэкономических расчетов, в эксперименте или исследовании-наблюдении. В фармакоэкономике используются следующие основные виды моделирования: построение дерева решений; экстраполяция данных; модель Маркова; эпидемиологическая модель.

4. Анализ «затраты–утилитарность (полезность)» (cost-utility analysis – CUA)

Однако экономическая оценка медицинского вмешательства с помощью стоимостного анализа эффективности имеет определенные ограничения, связанные с тем, что часто требуется комплексная оценка эффективности лечения, учитывающая его влияние не только на продолжительность жизни, но и на ее качество, обусловленное состоянием здоровья. Для преодоления указанных ограничений был разработан метод, позволяющий проводить экономическую оценку медицинских вмешательств, совмещающий данные о затрачиваемых средствах с данными о продолжительности жизни и ее качестве. Этот метод получил название анализ «за-

траты–полезность (утилитарность)». Некоторые авторы рассматривают его как частный случай анализа «затраты–эффективность». Разработка метода «затраты–полезность» была основана на теории утилитарности, которая описывает способ принятия решений в условиях неопределенности. Ключевым моментом метода является выбор заранее установленных утилитарных показателей, которые в количественной форме отражают обусловленное состоянием здоровья качество жизни при различных состояниях или заболеваниях.

Следующим этапом стоимостно-утилитарного анализа является вычисление показателя продолжительности жизни, соотнесенного с ее качеством (Quality Adjusted Life Years – QALY). Полезность ЛС при данном виде анализа измеряется в так называемых единицах «полезности». К ним относятся уже упомянутые возвращенные годы полноценной жизни (QALY), а также эквивалентные годы здоровья (Healthy Year Equivalents – HYE) и годы возвращенной трудоспособности (Disability Adjusted Life Years – DALY) [23, 24].

5. Анализ «затраты–прибыль (польза)» (cost–benefit analysis – CBA)

Наконец, последним методом экономической оценки медицинских вмешательств является анализ «затраты–выгода (польза)». Исторически этот метод был первым методом оценки экономической эффективности в медицине и применялся еще в 50–60-х гг. прошлого столетия. При этом экономическая оценка эффективности проводится только в денежных единицах. Такая оценка позволяет определить, приносит ли денежную прибыль вложение средств в определенную медицинскую программу. Однако в связи с несовершенством методологии исследование «затраты–выгода» на настоящий момент может рассматриваться только как дополнительное к исследованию «минимизация стоимости», «затраты–эффективность» или «затраты–полезность».

Конкретный выбор между представленными видами экономической оценки зависит от целей и задач исследования; от заказчика, для которого выполняется это исследование; от исследуемой медицинской технологии и от конечного результата ее применения [25–31].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ritter JM. Money makes the world go round: the pervasiveness of pharmacoeconomics. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66: 755–7.
2. Drummond M. Pharmacoeconomics: friend or foe? *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. III): iii44–iii47.
3. Pang F. Design, analysis and presentation of multinational economic studies. The need for guidance. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 75–90.
4. Петров В.И. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в России: состояние проблемы и перспективы развития. *Клинические исследования лекарств в России* 2002; (1): 8–10.
5. Edlin R, Round J, Hulme C, McCabe C. Cost effectiveness analysis and efficient use of the pharmaceutical budget: the key role of clinical pharmacologists. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70: 350–355.
6. Mohan L, Kumari KM, Dikshit H, Biswas NR. Pharmacoeconomic exercise for undergraduate medical students. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2014; 3: 1099–1100.
7. Kulkarni U, Deshmukh YA, Moghe VV, Rege N, Kate M. Introducing pharmacoeconomics (PE) in medical undergraduate curriculum. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2010; 4: 27–30.
8. Babar ZU, Scahill S. Is there a role for pharmacoeconomics in developing countries? *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 1069–74.
9. Singh J. International society for pharmacoeconomics and outcomes research. *Indian J Pharmacol*. 2006; 38: 376–7.
10. Lyles A. Recent trends in pharmacoeconomics: Needs and unmet needs. *Eur J Pharm Sci* 2008; 34: S7–S24.
11. Brazier J. Valuing health states for use in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 769–79.

REFERENCES

1. Ritter JM. Money makes the world go round: the pervasiveness of pharmacoeconomics. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66: 755–7.
2. Drummond M. Pharmacoeconomics: friend or foe? *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. III): iii44–iii47.
3. Pang F. Design, analysis and presentation of multinational economic studies. The need for guidance. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 75–90.
4. Petrov VI. Pharmacoeconomics and pharmacoeconomics in Russia: the status of the problems and prospects of development. *Klinicheskie issledovaniya lekarstv v Rossii* 2002; (1): 8–10 (in Russian).
5. Edlin R, Round J, Hulme C, McCabe C. Cost effectiveness analysis and efficient use of the pharmaceutical budget: the key role of clinical pharmacologists. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70: 350–355.
6. Mohan L, Kumari KM, Dikshit H, Biswas NR. Pharmacoeconomic exercise for undergraduate medical students. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2014; 3: 1099–1100.
7. Kulkarni U, Deshmukh YA, Moghe VV, Rege N, Kate M. Introducing pharmacoeconomics (PE) in medical undergraduate curriculum. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2010; 4: 27–30.
8. Babar ZU, Scahill S. Is there a role for pharmacoeconomics in developing countries? *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 1069–74.
9. Singh J. International society for pharmacoeconomics and outcomes research. *Indian J Pharmacol*. 2006; 38: 376–7.
10. Lyles A. Recent trends in pharmacoeconomics: Needs and unmet needs. *Eur J Pharm Sci* 2008; 34: S7–S24.
11. Brazier J. Valuing health states for use in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 769–79.

12. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick H, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Health* 2009; (12): 409–18.
13. Bodrogi J, Kalo Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol*. 2010; 159: 1367–73.
14. Honig PK, Lalonde R. The economics of drug development: a grim reality and a role for clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87: 247–51.
15. Honig PK. Comparative effectiveness: The fourth hurdle in drug development and a role for clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 151–6.
16. Krammer H. Pharmacoeconomic analyses – chance or 4th hurdle for innovative drugs. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 606–11.
17. Grabowski H, Vernon J, DiMasi JA. Returns on research and development for 1990s new drug introductions. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (Suppl. 3): 11–29.
18. Robertson J, Lang D, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 1: costs-moving beyond the acquisition price for drugs. *J Clin Pharm Ther*. 2003; 28: 73–9.
19. Newby D, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 2: cost-minimization analysis – when are two therapies equal? *J Clin Pharm Ther*. 2003; 28: 145–50.
20. Lopert R, Lang DL, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 3: Cost-effectiveness analysis – a technique for decision-making at the margin. *J Clin Pharm Ther*. 2003; 28: 243–9.
21. Brinsmead R, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 4: is cost-utility analysis a useful tool? *J Clin Pharm Ther*. 2003; 28: 339–46.
22. McCabe C, Dixon S. Testing the validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 501–13.
23. Khanna D, Tsevat J. Health-related Quality of Life – an introduction. *Am J Managed Care* 2007; 13: S218–S223.
24. Vemer P, Rutten-van Molken MPMH. Largely ignored: the impact of the threshold value for a QALY on the importance of a transferability factor. *Eur J Health Econ*. 2011; 12: 397–404.
25. Hughes D. An agenda for UK clinical pharmacology. *Pharmacoeconomics*. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73: 968–72.
26. Hughes D, Reynolds DJ. Pharmacoeconomics: principles and relevance to the activities of drug and therapeutics committees. *Clin Med*. 2009; 9: 490–2.
27. Rohilla A, Kumar A, Keshari R, et al. Pharmacoeconomics: An overview. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* 2013; 3: 64–8.
28. Waldman SA, Terzic A. Pharmacoeconomics in the era of individualized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 84: 179–82.
29. Iram M, Rani S, Hiremath R. Pharmacoeconomics: Need for the day. *Indian J Pharm Pract*. 2009; 2: 16–18.
30. Vegter S, Boersma C, Rozenbaum M, Wilffert B, Navis GJ, Postma MJ. Pharmacoeconomic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programmes: a systematic review on content and adherence to guidelines. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 569–87.
31. Петров ВИ, Сабанов АВ. Фармакоэкономические исследования в Российской системе здравоохранения. Клинические исследования лекарственных средств в России 2004; (1): 7.
12. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick H, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Health* 2009; (12): 409–18.
13. Bodrogi J, Kalo Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol*. 2010; 159: 1367–73.
14. Honig PK, Lalonde R. The economics of drug development: a grim reality and a role for clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87: 247–51.
15. Honig PK. Comparative effectiveness: The fourth hurdle in drug development and a role for clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 151–6.
16. Krammer H. Pharmacoeconomic analyses – chance or 4th hurdle for innovative drugs. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 606–11.
17. Grabowski H, Vernon J, DiMasi JA. Returns on research and development for 1990s new drug introductions. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (Suppl. 3): 11–29.
18. Robertson J, Lang D, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 1: costs-moving beyond the acquisition price for drugs. *J Clin Pharm Ther*. 2003; 28: 73–9.
19. Newby D, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 2: cost-minimization analysis – when are two therapies equal? *J Clin Pharm Ther*. 2003; 28: 145–50.
20. Lopert R, Lang DL, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 3: Cost-effectiveness analysis – a technique for decision-making at the margin. *J Clin Pharm Ther*. 2003; 28: 243–9.
21. Brinsmead R, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 4: is cost-utility analysis a useful tool? *J Clin Pharm Ther*. 2003; 28: 339–46.
22. McCabe C, Dixon S. Testing the validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 501–13.
23. Khanna D, Tsevat J. Health-related Quality of Life – an introduction. *Am J Managed Care* 2007; 13: S218–S223.
24. Vemer P, Rutten-van Molken MPMH. Largely ignored: the impact of the threshold value for a QALY on the importance of a transferability factor. *Eur J Health Econ*. 2011; 12: 397–404.
25. Hughes D. An agenda for UK clinical pharmacology. *Pharmacoeconomics*. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73: 968–72.
26. Hughes D, Reynolds DJ. Pharmacoeconomics: principles and relevance to the activities of drug and therapeutics committees. *Clin Med*. 2009; 9: 490–2.
27. Rohilla A, Kumar A, Keshari R, et al. Pharmacoeconomics: An overview. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* 2013; 3: 64–8.
28. Waldman SA, Terzic A. Pharmacoeconomics in the era of individualized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 84: 179–82.
29. Iram M, Rani S, Hiremath R. Pharmacoeconomics: Need for the day. *Indian J Pharm Pract*. 2009; 2: 16–18.
30. Vegter S, Boersma C, Rozenbaum M, Wilffert B, Navis GJ, Postma MJ. Pharmacoeconomic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programmes: a systematic review on content and adherence to guidelines. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 569–87.
31. Petrov VI, Sabanov AV. Pharmacoeconomic studies in the Russian health care system. *Klinicheskie issledovaniya lekarstv v Rossii* 2004; (1): 7 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 410071, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Решетько Ольга Вилоровна. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук, профессор.
Луцевич Константин Александрович. Доцент кафедры фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Решетько Ольга Вилоровна; Reshetko@yandex.ru

Статья поступила 28.10.2015 г.

AUTHORS:

State Budgetary Educational Institution V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 112 Bolshaya Kazachia Street, Saratov, 410071, Russian Federation.
Reshet'ko OV. Head of Pharmacology department. Doctor of Medical Sciences, professor.
Lutsevich KA. Assistant Professor of Pharmacology department. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 02.11.2015 г.

Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции

Р.И. Ягудина¹, А.Ю. Куликов¹, В.В. Бабий², Е.Е. Аринина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

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

Резюме: С момента регистрации первых случаев инфицирования ВИЧ на территории Российской Федерации была развернута активная работа по организации, а впоследствии и развитию системы мер для борьбы с ВИЧ-инфекцией. Среди наиболее важных элементов сложившейся системы стоит отметить возросшие масштабы скрининга ВИЧ-инфекции, а также существенно возросшее число получателей антиретровирусной терапии (АРТ). Однако, эксперты отмечают продолжающийся рост числа инфицированных и, что важнее, выход эпидемии ВИЧ-инфекции из групп риска в общую популяцию, что говорит о необходимости дополнительного повышения эффективности предпринимаемых мер по противодействию распространению инфекции. 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 фармакоэкономического анализа в области ВИЧ-инфекции, равно как и в любой другой нозологии, сопряжено с необходимостью учета определенных особенностей на этапах планирования и реализации исследования. Нами были выделены некоторые ключевые особенности методики проведения фармакоэкономического анализа в рамках оценки технологий здравоохранения в области ВИЧ-инфекции: необходимость применения моделирования; использование нескольких критериев эффективности (вирусологические, иммунологические, клинические, эпидемиологические); учет приверженности к анализируемой терапии; учет затрат, обусловленных осложнениями; учет непрямых затрат.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ); антиретровирусная терапия (АРТ); фармакоэкономический анализ; моделирование; анализ затрат; анализ эффективности; критерии эффективности; анализ «влияния на бюджет»; приверженность; эпидемия; бремя заболевания.

Библиографическое описание: Ягудина РИ, Куликов АЮ, Бабий ВВ, Аринина ЕЕ. Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 58–63.

PHARMACOECONOMICS OF HIV-INFECTION

R.I. Yagudina¹, A.U. Kulikov¹, V.V. Babiy², E.E. Arinina¹

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

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

Abstract: Ever since the first registrations of HIV-infections at the territory of the Russian Federation there was started a great process on arrangement and, subsequently, development of anti-HIV system. It should be noted, that increase of HIV screening and number of patients on antiretroviral treatment are the most important features of the system. Nevertheless, experts note the continuing growth of the size of infected population and, that is more important, the escape of HIV-epidemics from the groups with risk behaviors to the general population, therefore it is necessary to further increase the effectiveness of activities against HIV-spreading. In particular, it is necessary to use more rational (in the context of both the effectiveness, safety and cost) in present settings medical technologies. Pharmacoeconomic analysis is an appropriate instrument for these challenges. However pharmacoeconomic analysis within HIV-infection, like within all other disease areas, has some planning and conducting specialties. We formulated some key aspects of pharmacoeconomic analysis within HIV-infection: need for modelling; use of several criteria (virological, immunological, clinical and epidemiological); consideration of adherence to the therapy; consideration of complications costs; consideration of indirect costs.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV); antiretroviral therapy (ART); pharmacoeconomic analysis; modeling; cost analysis; effectiveness analysis; effectiveness criteria; budget impact analysis; adherence; epidemics; burden of the disease.

For citation: Yagudina RI, Kulikov AYU, Babiy VV, Arinina EE. Pharmacoeconomics of HIV-infection. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 58–63.

На территории России первый случай инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) был зарегистрирован, в сравнении с другими странами, достаточно поздно — в 1987 г. Однако, по причине различных социальных потрясений, которые происходили с того момента в Российской Федерации (РФ), инфекция распространялась с чрезвычайно высокой интенсивностью. В результате этого к началу 2015 г. (предварительные данные на 1 марта 2015 г.) на территории страны было выявлено 907,6 тыс. больных ВИЧ, что составля-

ет порядка 2–3% от общего числа больных в мире (около 35 миллионов человек) [8].

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ежегодно отмечается рост смертности среди данной категории больных, и, что особенно важно, выход эпидемии из групп риска в общую популяцию [8].

Несмотря на принимаемые меры, до сих пор не удается предотвратить случаи инфицирования во время оказания медицинской помощи, а также в процес-

се рождения и грудном вскармливании детей матерями, имеющими ВИЧ [8].

Ведущими способами передачи ВИЧ в РФ по-прежнему остаются: прием инъекционных наркотиков нестерильными инструментами (более половины от числа случаев инфицирования) и половой гетеросексуальный контакт. Доля лиц, зараженных посредством полового контакта между мужчинами, к настоящему моменту существенно снизилась, в сравнении с началом эпидемии, и составляет около 1% от числа новых случаев передачи вируса [8].

Вместе с тем, ежегодно происходит рост скрининга ВИЧ-инфекции, что, вероятно, вносит определенный вклад в увеличение числа регистрируемых случаев инфицирования. За период 2011–2014 гг. число пройденных тестов возросло почти на 3 миллиона, и в 2014 г. лабораториями было проанализировано 27 758 194 образцов крови российских граждан и 1 881 515 образцов крови иностранных граждан [3, 8].

Действующее в Российской Федерации законодательство гарантирует больным ВИЧ-инфекцией защиту прав (в трудовой, образовательной и других сферах жизни), а также бесплатное консультирование, диагностику и лечение ВИЧ-инфекции.

С 1996 г. преимущественным методом лечения данного заболевания считается антиретровирусная терапия (АРТ), которая заключается в назначении пациенту комбинации из нескольких противовирусных лекарственных препаратов (ЛП). Несмотря на то, что полностью излечить заболевание не удастся, данный вид терапии является высокоэффективным и, согласно результатам ряда исследований, позволяет существенно продлить жизнь пациентам.

В РФ за период 2006–2013 гг. число лиц, получающих антиретровирусную терапию, увеличилось с 14 тыс. человек до 156 тыс. человек. Доля беременных женщин, охваченных полным курсом профилактики вертикальной передачи вируса, увеличилась за аналогичный период с 61% до 87%. При этом среди новорожденных 99% имели доступ к АРТ [7].

Несмотря на существенное увеличение числа получателей АРТ, в 2013 г. противовирусными лекарственными препаратами была обеспечена лишь треть от общего числа больных, зарегистрированных в РФ [7]. Недостаточность лекарственного обеспечения отдельных групп больных ВИЧ-инфекцией обусловлена, в первую очередь, существующими финансовыми ограничениями. Внедрение антиретровирусной терапии привело к росту затрат на медицинскую помощь среди больных до стадии СПИД на 56%, а на стадии СПИД – на 23% [2].

В 2014 г. в РФ было разрешено к применению 29 антиретровирусных препаратов (АРП) (в том числе комбинации фиксированных доз), которые представляли шесть фармакологических групп:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ);
- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ);
- ингибиторы протеазы (ИП);
- ингибиторы интегразы (ИИ);
- ингибиторы слияния (фузии) (ИС);
- антагонисты рецепторов (АР).

В рамках АРТ пациенту назначают определенную схему лечения, которая содержит несколько (не менее

трех) противовирусных ЛП. Важно отметить, что лечение ВИЧ-инфекции проводится пожизненно, при этом может происходить смена принимаемых АРП.

В связи с ограничениями бюджета, достаточно широким ассортиментом АРП, различиями в эффективности и безопасности, а также рядом других факторов, перед организаторами здравоохранения возникает проблема рационального выбора лекарственных средств в лечении ВИЧ-инфекции. В соответствии с вступившим 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 определенные 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.

Вместе с тем, при планировании и реализации вышеперечисленных этапов в рамках различных нозологий возникают отличия, которые должны быть учтены, так как от них могут в значительной степени зависеть получаемые результаты и сформулированные на их основании заключения.

Настоящая статья посвящена рассмотрению ряда наиболее важных особенностей, которые следует учитывать при проведении фармакоэкономического анализа лекарственных средств (технологий здравоохранения), используемых в лечении ВИЧ-инфекции.

ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛП, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции у взрослых» цель современной АРТ состоит в увеличении продолжительности и улучшении качества жизни больных ВИЧ-инфекцией, предотвращении развития СПИДа. В рамках указанной цели выдвинут ряд задач, исхо-

для из которых возможно выделить несколько видов критериев для оценки эффективности АРТ:

- вирусологические;
- иммунологические;
- клинические;
- эпидемиологические.

Однако, оценку эффективности терапии в условиях реальной клинической практики рекомендовано проводить по вирусологическим (вирусная нагрузка), иммунологическим (уровень CD4+ лимфоцитов) и клиническим критериям. При этом клиническая картина считается наименее достоверным показателем эффективности АРТ.

Вместе с тем, в клинических исследованиях АРТ выбор критериев эффективности предопределен во многом системой оценки эффективности терапии, действующей в рутинной клинической практике, а также влиянием ряда других факторов (например, ограниченность во времени, ресурсах и др.), поэтому для оценки эффективности используются, преимущественно, вирусологические и иммунологические показатели.

Принимая во внимание все вышесказанное и тот факт, что при организации лекарственного обеспечения требуется как можно более широкая оценка последствий применения технологии здравоохранения, то на этапе анализа эффективности возникает дефицит данных, к примеру, о клинических и эпидемиологических эффектах технологии. Один из наиболее удобных и рациональных способов решения затронутой проблемы заключается в применении моделирования. Кроме того, согласно современной методологии фармакоэкономического анализа, наиболее оптимальными критериями оценки эффективности являются так называемые «конечные точки», а именно LYG (Life Years Gained — годы продленной жизни) и QALY (Quality Adjusted Life Years — годы продленной жизни с учетом ее качества), для получения которых, обычно, также прибегают к моделированию.

В процессе разработки фармакоэкономической модели исследователю с целью описания основных свойств и закономерностей, присущих изучаемому объекту, часто требуется выделить суррогатные точки. Ввиду того, что в рамках обсуждаемой нозологии данные об эффективности, преимущественно, представляются в форме воздействия анализируемых технологий на уровень РНК-ВИЧ и уровень CD4+ лимфоцитов, которые являются критериями контроля эффективности лечения, и как следствие критериями контроля за прогрессированием заболевания, то использование именно этих точек в качестве суррогатных точек представляется наиболее обоснованным.

Возможность использования эпидемиологических критериев при анализе эффективности обусловлена тем, что в рамках ряда исследований были накоплены данные о снижении вероятности передачи вируса (как при половом контакте, так и при использовании нестерильных инструментов) в случае применения эффективной схемы лечения у зараженных вирусом [17]. Учитывая, что вирус может передаваться на любой из стадий заболевания и что после заражения бессимптомный период может длиться несколько лет, то каждая новая передача вируса может стать причиной целого ряда последующих. В связи с этим, количество предотвращенных новых случаев инфицирования может послужить одним из критериев оценки эффективности при лечении ВИЧ-инфекции.

Другая важная особенность анализа эффективности состоит в зависимости результатов лечения от приверженности к терапии. При лечении ВИЧ-инфекции необходимо соблюдение более 95% предписаний врача. По причине того, что в РФ наблюдается распространение ВИЧ-инфекции за пределы групп риска, то появляются существенные различия в приверженности к терапии среди инфицированных, получающих лечение. Поэтому при построении фармакоэкономических моделей целесообразно анализировать влияние степени соблюдения режима АРТ на эффективность лечения.

Исходя из того, что ВИЧ-инфекция является неизлечимым заболеванием, социально-экономическое бремя которого формируется с момента инфицирования больного и до момента смерти больного, то в разрабатываемых фармакоэкономических моделях рекомендуется использовать как можно более длительный горизонт исследования, а именно проводить анализ последствий применения технологии в течение ожидаемой продолжительности жизни. Однако, следует помнить о развитии резистентности ВИЧ к применяемой у больного схеме АРТ, вследствие чего спустя некоторое время после начала лечения возникает необходимость смены схемы терапии.

ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ЗАТРАТ ЛП, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

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, хирургические операции, пребывание в стационаре, а также на лекарственные препараты.

Как уже отмечалось выше, внедрение АРТ привело к существенному увеличению медицинских затрат, связанных с ВИЧ-инфекцией. В структуре затрат первой линии терапии доля лекарственных препаратов превышает 50%. При этом в случае неэффективности первой линии больному назначается вторая линия, стоимость которой может быть выше в несколько раз. Например, стоимость годового курса первой линии (комбивир 300/600 мг и эфавиренз 600 мг в сутки) около 55 тыс. руб., в то время как стоимость второй линии (зиаген 600 мг + ламивудин 300 мг + эфавиренз 600 мг в сутки) составляет 92 тыс. руб., а если эфавиренз заменяется на калетру, то годовая стоимость АРТ уже равна 177 тыс. руб. [1]. Переход же на схемы резерва приводит к росту затрат на АРТ уже в десятки раз по сравнению с первой линией (если на первой линии затраты на годовой курс могут равняться сотне тысяч рублей, то на второй линии это несколько сотен тысяч рублей, а на третьей линии затраты могут превышать миллион рублей). Например, применение схемы АРТ (ралтегравир 800 мг + этравирин 400 мг + фузеон 180 мг в сутки) сопряжено с затратами на АРТ в размере 1508 тыс. руб. в год [1]. Поэтому при фармакоэкономическом анализе лечения ВИЧ-инфекции необходимо принимать во внимание возможные дальнейшие затраты в случае развития резистентности у больных. В частности, следует отметить немаловажность учета затрат на тестирование устойчивости вируса к назначаемой схеме терапии.

Со временем ВИЧ приводит к снижению защитных иммунных свойств организма больного, вследствие чего происходит развитие оппортунистических инфекций, сопряженных онкологических (саркома Капоши и др.) и аутоиммунных заболеваний. В этой связи необходимо также анализировать затраты на коррекцию и лечение возникающих осложнений.

Несмотря на значительность суммарных медицинских затрат, по оценкам экспертов, ведущая роль в формировании социально-экономического бремени ВИЧ-инфекции тем не менее приходится на немедицинские затраты. Согласно результатам исследований, проведенных Институтом экономики здравоохранения НИИ ВШЭ, только в 2011 г. ВИЧ-инфекция явилась причиной потери 92,3 млрд. руб. При этом более 75% затрат составили потери трудовых ресурсов в связи с преждевременной смертностью и повышенной заболеваемостью среди ВИЧ-инфицированных [9]. Из этого следует, что в рамках фармакоэкономической оценки медицинских технологий при ВИЧ-инфекции чрезвычайно важно оценивать не прямые затраты. Ведь даже в случае сопоставимой клинической эффективности у анализируемых технологий, они могут менять структуру и итоговую сумму затрат.

В связи с тем, что эффективность лечения влияет на вероятность передачи вируса, а также тем, что ВИЧ-инфекция поражает наиболее работоспособное население, на которое государство к моменту их заражения уже затратило существенные ресурсы (в первую очередь, на обучение), то при проведении фармакоэкономического анализа важно учитывать затраты, которые будут связаны с инфицированными, которые заразились от представителей анализируемой группы по причине недостаточной эффективности применяемой схемы лечения.

ПРИМЕР: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО АРП ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В соответствии с клиническими рекомендациями в рамках АРТ пациент вынужден принимать несколько АРП, что в процессе длительного регулярного приема может привести к возникновению затруднений у пациентов и, как следствие, к нарушению приверженности к терапии, увеличению риска вирусологической неудачи и увеличению вероятности развития осложнений. С целью нивелирования возможных отклонений в соблюдении предписаний врача и следующих за этим негативных последствий рекомендуется назначение режимов в виде комбинированных АРП [6]. Однако, стоимость схемы АРТ в виде комбинированного ЛП выше по сравнению с альтернативами. В связи с этим становится актуальным проведение соответствующего фармакоэкономического анализа, определяющего целесообразность применения комбинированного АРП в условиях системы здравоохранения РФ.

Для иллюстрации методического подхода к решению поставленной выше проблемы далее в работе будут рассмотрены результаты фармакоэкономической оценки схем первой линии АРТ в виде комбинации нескольких АРП и в виде одного комбинированного АРП [5]. В качестве объектов анализа выступили следующие схемы терапии:

- рилпавирин/ тенофовир/ эмтрицитабин (1 таблетка);

- эфавиренз + тенофовир/ эмтрицитабин (2 таблетки);
- лопинавир + тенофовир/ эмтрицитабин (2 таблетки).

В основу анализа легла фармакоэкономическая модель, в которой показатель уровня копий РНК-ВИЧ использовался как суррогатная точка эффективности. Было условлено, что представленные схемы терапии получают пациенты с уровнем РНК-ВИЧ < 100 000 копий/мл. Разработанная модель учитывает данные о численности пациентов, половозрастном составе, доле представителей маргинализированных групп, доле лиц, принимающих инъекционные наркотики, особенностях сексуальных контактов среди ВИЧ-инфицированных.

Анализ эффективности осуществлялся исходя из результатов клинических исследований, а также отмеченных в ряде источников данных о существенно более низких показателях приверженности к терапии в группе бездомных/маргинальных больных по сравнению с общей группой больных [13, 14]. При этом оценка эффективности производилась по показателям прогнозируемого числа новых случаев ВИЧ-инфекции, числа потерянных лет ожидаемой жизни и количества госпитализаций.

При анализе затрат учитывались медицинские и немедицинские затраты. В первоначальной группе больных ВИЧ-инфекцией (группа 1) рассматривались затраты на амбулаторную помощь и на госпитализацию в течение 5 лет, а также затраты в виде потери ВВП по причине преждевременной смерти гражданина. В группе новых больных, заразившихся ВИЧ от представителей первоначальной группы (группа 2), анализировались затраты на амбулаторную помощь в течение ожидаемой продолжительности жизни (в качестве АРТ рассматривалась усредненная терапия, представленная в Стандарте первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной ВИЧ-инфекцией, от 24.12.2012), а также затраты в виде потери ВВП по причине преждевременной смерти гражданина. Важно отметить, что в двух группах не прямые затраты (потери ВВП) учитывались на период ожидаемой продолжительности жизни.

Согласно полученным результатам, применение схемы терапии в форме одной таблетки у анализируемой группы (группа 1) может позволить снизить число новых случаев инфицирования (табл. 1). При этом потребуются дополнительные затраты на амбулаторную помощь ВИЧ-инфицированным из группы 1 (по причине того, что указанная схема лечения обладает более высокой стоимостью в сравнении с альтернативами). Однако, данная схема может позволить снизить затраты на госпитализацию больных в группе 1 (табл. 2).

В целом, моделирование применения схемы рилпавирин/тенофовир/эмтрицитабин в течение пяти лет в анализируемой популяции за счет лучшего контроля над заболеванием и, как следствие, за счет меньшего числа госпитализаций и меньшего числа новых случаев инфицирования привело в долгосрочной перспективе (ожидаемая продолжительность жизни) к снижению социально-экономического бремени, связанного с ВИЧ-инфекцией, на 46 млрд. руб. и 61 млрд. руб., в сравнении со схемами лопинавир + тенофовир/эмтрицитабин и эфавиренз + тенофовир/эмтрицитабин, соответственно [5].

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИЗИРУЕМЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ

Анализируемые схемы лечения		Показатели эффективности		
	МНН	Количество новых больных ВИЧ-инфекцией, чел.	Количество потерянных лет ожидаемой жизни (в среднем на 1 больного из первоначальной группы), года	Количество госпитализаций (в среднем на 1 пациента за 5 лет)
Комбинированный антиретровирусный препарат	Рилпивирин/ Тенофовир/ Эмтрицитабин	49 933	0,51	1,95
Комбинация антиретровирусных препаратов	Лопинавир + Тенофовир/ Эмтрицитабин	57 196	0,56	2,44
	Эфавиренз + Тенофовир/ Эмтрицитабин	59 504	0,58	2,44

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЗАТРАТ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНАЛИЗИРУЕМЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ

Анализируемые схемы терапии		Затраты, руб.					
	МНН	Амбулаторная помощь		Стационарная помощь (первоначальная группа больных) ³	Потери ВВП		Суммарные затраты
		Первоначальная группа больных ¹	Группа новых больных ²		Первоначальная группа больных ⁴	Группа новых больных ⁵	
Комбинированный АРП	Рилпивирин/ Тенофовир/ Эмтрицитабин	109037685648	13849330098	16757730655	240593499636	302394491680	682632737717
Комбинация АРП	Лопинавир + Тенофовир/ Эмтрицитабин	71256873469	17292349228	18461655451	275585976345	346375448036	728972302529
	Эфавиренз + Тенофовир/ Эмтрицитабин	60332025488	17286017847	19050447819	286705340638	360351031408	743724863199

¹ Амбулаторная помощь представителям первоначальной группы ВИЧ-инфицированных (70 453 чел.) в течение 5 лет.

² Амбулаторная помощь новым ВИЧ-инфицированным, заразившимся в течение 5 лет от представителей первоначальной группы, на протяжении ожидаемой продолжительности жизни.

³ Госпитализация представителей первоначальной группы ВИЧ-инфицированных (70 453 чел.) в течение 5 лет.

⁴ Потери ВВП по причине преждевременной смерти в течение 5 лет представителей первоначальной группы ВИЧ-инфицированных.

⁵ Потери ВВП по причине преждевременной смерти новых ВИЧ-инфицированных, заразившихся в течение 5 лет от представителей первоначальной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение фармакоэкономического анализа ЛП для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией является действенным инструментом обоснования решений по выбору приоритетных направлений финансирования. При этом существуют определенные особенности в процессе планирования и проведения фармакоэкономического анализа:

- исследование, как правило, требует проведения фармакоэкономического моделирования на длительный временной горизонт; оценку эффективности следует проводить на основании комплекса критериев:
 - вирусологических (уровень РНК-ВИЧ);
 - иммунологических (уровень CD4+ лимфоцитов);

- клинических (клиническая динамика прогрессирования заболевания);
 - эпидемиологических (число новых случаев заражения от представителей анализируемой группы);
 - приверженность к анализируемым видам терапии оказывает существенное влияние на эффективность лечения;
 - ведущая роль в структуре медицинских затрат принадлежит затратам на АРТ;
 - затраты на терапию осложнений увеличиваются по мере развития заболевания;
- основное финансовое бремя ВИЧ-инфекции обусловлено прямыми затратами (потери ВВП вследствие преждевременной смерти и потери трудоспособности, выплаты по листкам нетрудоспособности и пр.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков НА, Сизова НВ, Торопов СЭ, Захарова НГ, Рассохин ВВ, Степанова ЕВ. Фармакоэкономический анализ высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Цена фармакорезистентности. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2010; 2(4): 7–17.
2. Белякова НА, Захарова НГ, Сизова НВ. Экономические и клинические вопросы ВИЧ-инфекции. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр; 2014.
3. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 38. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ; 2013. Available from: <http://hivruussia.ru/stat/bulletin.shtml#38>.
4. 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.
5. Куликов АЮ, Бабий ВВ. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства Эвиплера (Рилпивирин/Тенофовир/Эмтрицитабин) для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Российской Федерации. Фармакоэкономика: теория и практика 2015; 3(1): 35–51.
6. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, ГКУЗ Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями»; 2014. Available from: <http://www.nvassociation.ru/s/22092014.pdf>.
7. Министр Вероника Скворцова приняла участие в Четвертой конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2014/05/12/1828-ministr-veronika-skvortsova-prinyala-uchastie-v-chetvertoy-konferentsii-po-voprosam-vich-spida-v-vostochnoy-evrope-i-tsentralnoy-azii>.
8. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ; 2014. Available from: <http://hivruussia.ru/files/spravkaHIV2014.pdf>.
9. Стратегия противодействия распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) в Российской Федерации на 2014–2020 годы. Обзор ситуации по ВИЧ-инфекции в РФ. Available from: <http://www.hiv-2020.ru/review.html>.
10. Хабриев РУ, Куликов АЮ, Аринина ЕЕ. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина; 2011.
11. Ягудина РИ, Бабий ВВ. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика: теория и практика 2015; 3(1): 7–16.
12. Ягудина РИ, Хабриев РУ, Правдюк НГ. Оценка технологий здравоохранения. М.: Медицинское информационное агентство; 2013.
13. Antinori A, et al. Adherence in HIV-positive patients treated with single-tablet regimens and multi-pill regimens: findings from the COMPACT study. Journal of International AIDS Society 2012; 15(Suppl. 4): 18098.
14. Bangsberg D, et al. REACH cohort adherence study. Adherence and efficacy results. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2010. Available from: <http://www.hivnat.org/symposium/16th/download/D3P2.pdf>.
15. Easterbrook PJ, et al. The role of mathematical modeling in the development of recommendations in the 2013 WHO consolidated antiretroviral therapy guidelines. AIDS 2014; 28(1): 85–92.
16. Nakagawa F, May M, Philips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. Current Opinion in Infectious Diseases 2013; 26(1): 17–25.
17. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, et al. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. AIDS 2014; 28(10): 1509–19.

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.

Аринина Евгения Евгеньевна. Преподаватель Центра образовательных программ, канд. мед. наук.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики. Российская Федерация, 117418, Москва, Нахимовский проспект, 45.

Бабий Владимир Вячеславович. Аспирант.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Куликов Андрей Юрьевич; Kulikov@expmcd.ru

Статья поступила 29.09.2015 г.

REFERENCES

1. Belyakova NA, Sizova NV, Toropov CE. Pharmacoeconomic analysis of highly active antiretroviral therapy of HIV-infection. The price of pharmacoresistance. VICH-infektsia i immunosupressii 2010; 2(4): 7–17 (in Russian).
2. Belyakova NA, Zaharova NG, Sizova NV. Economical and clinical aspects of HIV infection. St. Petersburg: Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatelnyy tsentr; 2014 (in Russian).
3. HIV-infection Information bulletin № 38. Federalniy nauchno-metodicheskiy tsentr po profilaktike i borbe so SPIDom FBUN CNIE; 2013. Available from: <http://hivruussia.ru/stat/bulletin.shtml#38> (in Russian).
4. Kulikov AYU., Litvinenko MM. Methodological basics of modeling in the pharmacoeconomic studies: different levels of complexity and different value of the results obtained. Farmakoeconomika: teoriya i praktika 2014; 2(2): 9–22 (in Russian).
5. Kulikov AYU, Babiy VV. Pharmacoeconomic analysis of Eviplera (Rilpivirine/Tenofovir/Emtricitabine) in the treatment of HIV/AIDS in the Russian Federation. Farmakoeconomika: teoriya i praktika 2015; 3(1): 35–51 (in Russian).
6. National clinical recommendations on treatment and diagnostics HIV in adults. Moskovskiy gorodskoy tsentr po profilaktike i borbe so SPIDom Departamenta zdoravoochraneniya goroda Moskv, GKUZ Moskovskoy oblasti «Tsentr po profilaktike i borbe so SPIDom i infektsionnymi zabolevaniyami»; 2014. Available from: <http://www.nvassociation.ru/s/22092014.pdf> (in Russian).
7. The minister Veronika Skvortsova took part in the Fourth Conference on HIV/AIDS in East Europe and Central Asia. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2014/05/12/1828-ministr-veronika-skvortsova-prinyala-uchastie-v-chetvertoy-konferentsii-po-voprosam-vich-spida-v-vostochnoy-evrope-i-tsentralnoy-azii> (in Russian).
8. Information on HIV/AIDS in the Russian Federation. Federalny nauchno-metodicheskiy tsentr po profilaktike i borbe so SPIDom FBUN CNIE; 2014. Available from: <http://hivruussia.ru/files/spravkaHIV2014.pdf> (in Russian).
9. The strategy on counteraction of HIV-disease spreading in the Russian Federation 2014–2020. The overview of situation in the Russian Federation. Available from: <http://www.hiv-2020.ru/review.html> (in Russian).
10. Habriev RU, Kulikov AYU, Arinina EE. Methodological basics of pharmacoeconomic analysis. M.: Meditsina; 2011 (in Russian).
11. Yagudina RI, Babiy VV. Methodological basics of effectiveness analysis of health technologies in pharmacoeconomic studies. Farmakoeconomika: teoriya i praktika 2015; 3(1): 7–16 (in Russian).
12. Yagudina RI, Habriev RU, Pravdyuk NG. Health technologies assessment. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013 (in Russian).
13. Antinori A, et al. Adherence in HIV-positive patients treated with single-tablet regimens and multi-pill regimens: findings from the COMPACT study. Journal of International AIDS Society 2012; 15(Suppl. 4): 18098.
14. Bangsberg D, et al. REACH cohort adherence study. Adherence and efficacy results. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2010. Available from: <http://www.hivnat.org/symposium/16th/download/D3P2.pdf>.
15. Easterbrook PJ, et al. The role of mathematical modeling in the development of recommendations in the 2013 WHO consolidated antiretroviral therapy guidelines. AIDS 2014; 28(1): 85–92.
16. Nakagawa F, May M, Philips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. Current Opinion in Infectious Diseases 2013; 26(1): 17–25.
17. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, et al. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. AIDS 2014; 28(10): 1509–19.

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

Arinina EE. Lecturer of the Center for Educational Programs. Candidate of Medical Sciences.

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

Babiy VV. Graduate student.

Принята к печати 07.10.2015 г.

Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Достижения современной фармакологической науки», посвященная 150-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова, 2015 (Рязань, Россия)



22–24 октября 2015 года в Рязани состоялась Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Достижения современной фармакологической науки», посвященная 150-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова. В работе конференции приняли участие представители Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства здравоохранения Рязанской области, НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, Института фармакологии имени А.В. Вальдмана, Российского научного общества фармакологов (РНОФ), кафедр фармакологии и клинической фармакологии ряда ведущих российских и зарубежных образовательных учреждений, молодые ученые-фармакологи.

Учреждение представляли на конференции (на фото, слева направо) Кривых М.А., Яворский А.Н., Диева К.В., Голиков А.С., Романов Б.К.

А.Н. Яворский и Б.К. Романов председательствовали на большинстве мероприятий конференции и прочитали лекции по клинической фармакологии, которые вызвали интерес и вопросы не только со стороны молодых ученых, но и опытных фармакологов. Молодые ученые Учреждения сделали блестящие доклады по экспериментальной (Кривых М.А.) и по клинической фармако-

логии (Диева К.В., Голиков А.С.), посетили дом-музей И.П. Павлова и музей Н.П. Кравкова, открытие которого было приурочено к 150-летию основоположника отечественной фармакологии.

Большой интерес участников конференции вызвала пленарная лекция по фармакологии, прочитанная директором НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, академиком РАН С.Б. Середениным, а также лекции, прочитанные академиком РАН Спасовым А.А., член-корреспондентом РАН Шимановским Н.Л. и профессорами Узбековой Д.Г., Звартау Э.Э., Шабановым П.Д., Новиковым В.Е., Медведевым О.С., Коноревым М.Р., Ушкаловой Е.А., Решетько О.В.

Конференция длилась три дня. Кроме возможности поделиться опытом и пообщаться с коллегами, мероприятие стало возможностью обсудить перспективы развития отечественной фармакологии в связи с вступлением в силу законодательства Евразийского экономического союза на период с 2016 г. по 2026 г. Было отмечено, что основываясь на зарубежном опыте, следует стремиться не только к развитию принципов трансляционной медицины, но и к повышению внимания к проблемам безопасности лекарственных препаратов.

*Директор Центра экспертизы
безопасности лекарственных средств
Б.К. Романов*

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

