

2024

№ 5

Том 14,
Vol. 14,

Regulatory research and medicine evaluation

ISSN 3034-3062 (Print)
ISSN 3034-3453 (Online)

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств



ГЛАВНАЯ ТЕМА

Трансфер медицинских технологий: инструменты и механизмы
достижения технологического суверенитета в здравоохранении

www.vedomostincsmrp.ru

QR-гид: документы в мгновенном доступе

Основные нормативные акты по интеллектуальной собственности



Евразийская патентная конвенция от 09.09.1944



Парижская конвенция по охране промышленной собственности от 20.03.1883



Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности



Договор о патентной кооперации от 19.06.1970



Гражданский кодекс Российской Федерации (часть четвертая) от 18.12.2006 № 230-ФЗ



Постановление Правительства РФ от 10.12.2008 № 941 «Об утверждении Положения о патентных и иных пошлинах за совершение юридически значимых действий, связанных с патентом на изобретение, полезную модель, промышленный образец, с государственной регистрацией товарного знака и знака обслуживания, с государственной регистрацией и предоставлением исключительного права на географическое указание, наименование места происхождения товара, а также с государственной регистрацией отчуждения исключительного права на результат интеллектуальной деятельности или средство индивидуализации, залога исключительного права, предоставления права использования такого результата или такого средства по договору, перехода исключительного права на такой результат или такое средство без договора»



Приказ Министерства экономического развития Российской Федерации от 21.02.2023 № 107 «О государственной регистрации изобретений» (вместе с «Правилами составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений», «Требованиями к документам заявки на выдачу патента на изобретение», «Порядком проведения информационного поиска в отношении заявленного изобретения при проведении экспертизы по существу по заявке на выдачу патента на изобретение и представления отчета о нем», «Порядком публикации отчета об информационном поиске в отношении заявленного изобретения»)



Приказ Министерства экономического развития Российской Федерации от 10.06.2016 № 371 «Об утверждении Административного регламента предоставления Федеральной службой по интеллектуальной собственности государственной услуги по государственной регистрации распоряжения по договору исключительным правом на изобретение, полезную модель, промышленный образец, товарный знак, знак обслуживания, зарегистрированные топологию интегральной микросхемы, программу для электронных вычислительных машин, базу данных»



ГОСТ Р 15.011-2024. Национальный стандарт Российской Федерации. Интеллектуальная собственность. Патентные исследования. Содержание и порядок проведения

Расширенный перечень нормативных документов в области регулирования экспертизы и регистрации лекарственных средств представлен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России <https://www.regmed.ru/activity/normativnye-pravovye-akty-ls/>





Уважаемые читатели!

В современных условиях стремительного развития медицинской науки и технологий необходимо обеспечить эффективный переход новых открытий и инноваций в повседневную медицинскую практику и их коммерциализацию. Это тем более важно сейчас, когда перед нашей страной стоят амбициозные задачи по достижению технологического лидерства во всех областях науки и практики, в том числе в здравоохранении.

Данный выпуск журнала посвящен вопросам всесторонней поддержки инновационных разработок в области медицины и фармации: формам государственной поддержки разработок и их внедрения, проблемам защиты интеллектуальных прав при выведении фармацевтических продуктов на рынок, а также отдельным институтам, учрежденным для сопровождения разработок на разных стадиях жизненного цикла продукта.

Тщательный анализ механизмов защиты интеллектуальной собственности, их адаптация для применения в области фармации и медицины позволят создать условия, обеспечивающие отбор и эффективное продвижение наиболее перспективных проектов, и стимулировать инвестиции и развитие в данной области.

Мы уверены, что материалы, представленные в этом выпуске журнала, будут полезны как специалистам, работающим непосредственно с новыми технологиями, так и тем, кто занимается их внедрением и защитой. Надеемся, что представленные статьи станут катализатором новых идей и проектов, способствующих улучшению качества медицинской помощи и развитию отрасли в целом.

*Искренне ваша,
главный редактор*

**Косенко
Валентина Владимировна**

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств

Рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Главный редактор:

Косенко Валентина Владимировна,
канд. фарм. наук

Шеф-редактор:

Федотова Ольга Федоровна
тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Ответственный редактор:

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доц.

**Ответственный редактор
тематического выпуска:**

Беланов Константин Юрьевич

Научные редакторы:

Молчан Нина Валерьевна, канд. фарм. наук
Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук

Редактор:

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода:

Балтина Любовь Александровна

Менеджер по развитию:

Мжельский Александр Анатольевич

Адрес учредителя и редакции:

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
тел.: +7 (499) 190-18-18
(доб. 63-41, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

Журнал основан в 1999 году.

Предыдущее название журнала:
Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского при-
менения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных
средств (до мая 2024 г.)

Выходит шесть раз в год.

Журнал открытого доступа, индексируется в российских и междунаро-
дных реферативных и индексных базах данных:
Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитиро-
вания (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI), RUSMED, его архив
включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек
WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия
Google (Google Scholar), КиберЛенинка, BASE, Dimensions, Open Archives
Initiative, ResearchBib, ЭБС ЛАНБ, Research4life, Lens.org, Openaire.eu,
Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ — 0,571.

Входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых долж-
ны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой
степени доктора наук (категория К1).

В журнале освещаются передовые достижения в сфере стандартиза-
ции и оценки качества лекарственных препаратов различных групп,
разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа,
методологии экспертизы лекарственных средств, в том числе по
установлению их взаимозаменяемости, обсуждаются новые высоко-
технологичные методы доклинических и клинических исследований
лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фар-
макологии, клинической медицины, вопросы рационального приме-
нения лекарственных препаратов на основе принципов персонализиро-
ванной терапии.

К публикации в журнале принимаются обзорные и оригинальные
статьи, краткие сообщения, методические материалы, тематика которых
соответствует медицинским, фармацевтическим и химическим отрас-
лям науки и следующим научным специальностям:

- Промышленная фармация и технология получения лекарств;
- Фармацевтическая химия, фармакогнозия;
- Организация фармацевтического дела;
- Фармакология, клиническая фармакология.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 (CC BY 4.0)	
Подписано в печать:	30.10.2024
Дата выхода в свет	31.10.2024
Подписной индекс	в каталоге «Пресса России» — 57942
	в каталоге агентства «Урал-Пресс» — 57942

© Оформление, составление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2024

Редакционная коллегия

Главный редактор

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, проф., ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Рождественский Дмитрий Анатольевич, канд. мед. наук, Департамент технического регулирования и аккредитации ЕЭК (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Астапенко Елена Михайловна, канд. техн. наук, Минздрав России (Москва, Россия)

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Глаголев Сергей Владимирович, Минздрав России (Москва, Россия)

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Гурина Наталия Сергеевна, д-р биол. наук, проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

Дмитриев Виктор Александрович, канд. мед. наук, Ассоциация российских фармацевтических производителей (Москва, Россия)

Дурнев Андрей Дмитриевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва, Россия)

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, проф., Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Елизарова Ольга Сергеевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Кайтель Сьюзан, Ph.D. (Бонн, Германия)

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кодина Галина Евгеньевна, канд. хим. наук, доцент (Москва, Россия)

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область, Россия)

Ордабаева Сауле Кутымовна, д-р фарм. наук, проф., Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

Потанина Ольга Георгиевна, д-р фарм. наук, проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., РМАНПО (Москва, Россия)

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Регистрация	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82931 от 14 марта 2022 г.
Исполнитель	ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5
Типография	ООО «Издательство «Триада»: 170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514
Тираж	150 экз. Цена свободная

Regulatory Research and Medicine Evaluation

Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv

A peer-reviewed research and practice journal

Founder and publisher:

Federal State Budgetary Institution 'Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Editor-in-Chief:

Valentina V. Kosenko,
Cand. Sci. (Pharm.)

Managing Editor:

Olga F. Fedotova
tel.: +7 (495) 121-06-00 (ext. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Executive Editor:

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Guest Editor for the Special Issue:

Konstantin Yu. Belanov

Science Editors:

Nina V. Molchan, Cand. Sci. (Pharm.)
Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.)

Editor:

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor:

Liubov A. Baltina

Development Manager:

Alexander A. Mzhelsky

Postal address of the founder and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051
tel.: +7 (499) 190-18-18
(ext. 63-41, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

The journal was founded in 1999.

The journal was named Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation until May 2024.

The journal was published six times per year.

This is an open-access journal indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), Russian Science Citation Index (RSCI), and RUSMED, with the archive included in major aggregator databases, such as WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Scholar, CyberLeninka, BASE, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, Lan' ELS, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations, etc.

The journal's two-year impact factor is 0.571.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees (Category K1).

The journal covers advances in the areas of standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of analytical test procedures, and approaches to the evaluation of medicinal products, including assessment of medicine interchangeability. It discusses new sophisticated methods of preclinical and clinical research, relevant issues of pharmacology and clinical medicine, and rational use of medicines based on personalised medicine principles.

The journal publishes reviews and original articles, brief communications, guidance materials related to medical and pharmaceutical sciences and the following specialist fields:

- Pharmaceutical formulation and manufacturing;
- Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy;
- Pharmaceutical management;
- Pharmacology, clinical pharmacology.

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript
The content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0)

Passed for printing:	30.10.2024
Date of publication:	31.10.2024
Subscription codes	Pressa Rossii catalogue: 57942
	Ural-Press agency catalogue: 57942

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2024

Editorial Board

Editor-in-Chief

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Rozhdestvensky, Cand. Sci. (Med.), Technical Regulation and Accreditation Department of the Eurasian Economic Commission (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Editorial Board Members

Elena M. Astapenko, Cand. Sci. (Tech.), Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Sergey V. Glagolev, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Natalia S. Gurina, Dr. Sci. (Biol.), Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Victor A. Dmitriev, Cand. Sci. (Med.), Association of the Russian Pharmaceutical Manufacturers (Moscow, Russia)

Andrey D. Durnev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Kazan Medical University (Kazan, Russia)

Olga S. Elizarova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Edwin E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Susanne Keitel, Ph.D. (Bonn, Germany)

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Galina E. Kodina, Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof. (Moscow, Russia)

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Research-and-manufacturing Company 'HOME OF PHARMACY' (Leningrad Region, Russia)

Saule K. Ordabaeva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Republic of Kazakhstan)

Olga G. Potanina, Dr. Sci. (Pharm.), Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Registration	The journal is registered as a mass medium by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-82931 dated March 14, 2022
Contract publisher	NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114
Printing office	Triada Publishing House: 9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034
Print run	150 copies. Free price

Содержание

Том 14, №5 2024

ГЛАВНАЯ ТЕМА:		ТРАНСФЕР МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ: ИНСТРУМЕНТЫ И МЕХАНИЗМЫ ДОСТИЖЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО СУВЕРЕНИТЕТА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ
<i>Т.В. Семенова</i>	500	Роль интеллектуальной собственности в трансфере фармацевтических и медицинских разработок: от разработки до потребителя
<i>А.С. Кошевенко, Т.В. Деграве, П.В. Буренков, К.Ю. Беланов, В.В. Косенко</i>	505	Роль отдельных институтов в реализации достижения фармацевтического суверенитета на примере Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
<i>М.Ю. Аникеева, Ю.А. Горбунова, Н.А. Пикина</i>	513	Элементы стратегического планирования патентной охраны фармацевтических разработок
<i>Д.В. Баландин, Д.И. Федорова</i>	521	Применение механизмов государственно-частного партнерства для обеспечения инновационного развития отрасли здравоохранения
		РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
<i>М.А. Водякова, Н.С. Покровский, И.С. Семенова, В.А. Меркулов, Е.В. Мельникова</i>	533	Классификация продуктов клеточной терапии по степени манипулирования клеток и выполняемым функциям: анализ международных регуляторных подходов
		КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
<i>О.В. Шаповалова, Н.П. Неугодова, Г.А. Сапожникова</i>	547	Кинетические методы определения бактериальных эндотоксинов: особенности условий анализа на примере лекарственных препаратов разных классов
<i>Е.О. Чечетова, Т.А. Батуашвили, Н.П. Неугодова</i>	553	Анализ современных подходов к контролю содержания депрессорных веществ
<i>А.В. Фетисова, Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, О.А. Зырянов, М.М. Маршалова</i>	561	Международные подходы к разработке, валидации и внесению изменений в аналитические методики (обзор)
		ФАРМАКОПЕЯ
<i>А.В. Яруткин, В.Л. Багирова</i>	572	Государственная фармакопея XV издания: приоритетные направления развития
		ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
<i>Т.А. Голомазова, Н.П. Антонова, Н.Е. Семенова, Е.П. Шефер, С.С. Прохвятилова</i>	580	Разработка и валидация методики определения конваллятоксина в лекарственных препаратах, содержащих сердечные гликозиды ландыша
		КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
<i>О.Ю. Иванова, О.Л. Шиховцова</i>	590	Опыт экспертизы клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов местного действия, проведенных по процедурам Евразийского экономического союза
<i>И.С. Гиба</i>	601	Организация деятельности биоаналитических лабораторий согласно принципам надлежащей клинической лабораторной практики (обзор)

Contents

Volume 14, No. 5 2024

MAIN TOPIC:		MEDICAL TECHNOLOGY TRANSFER: INSTRUMENTS AND MECHANISMS FOR ACHIEVING PHARMACEUTICAL SOVEREIGNTY
<i>T.V. Semenova</i>	500	Role of Intellectual Property in Transferring Pharmaceutical and Medical Innovations: From Development to Use
<i>A.S. Koshevenko, T.V. Degrave, P.V. Burenkov, K.Yu. Belanov, V.V. Kosenko</i>	505	Roles of Individual Institutions in Achieving Pharmaceutical Sovereignty as Exemplified by the Medical Technology Transfer Centre of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products
<i>M.Yu. Anikeeva, Yu.A. Gorbunova, N.A. Pikina</i>	513	Elements of Strategic Planning of Patent Protection for Pharmaceutical Inventions
<i>D.V. Balandin, D.I. Fedorova</i>	521	Application of Public-Private Partnership Mechanisms to Ensure Innovative Development of the Healthcare Sector
		REGULATION OF MEDICINES
<i>M.A. Vodyakova, N.S. Pokrovsky, I.S. Semenova, V.A. Merkulov, E.V. Melnikova</i>	533	Classification of Cell Therapy Products by Cell Manipulation Degree and Functions Performed: Analysis of International Regulatory Approaches
		QUALITY CONTROL
<i>O.V. Shapovalova, N.P. Neugodova, G.A. Sapozhnikova</i>	547	Kinetic Bacterial Endotoxin Testing Methods: Specifics of Analytical Conditions Exemplified by Medicinal Products from Different Classes
<i>E.O. Chechetova, T.A. Batuashvili, N.P. Neugodova</i>	553	Analysis of Current Approaches to Monitoring the Content of Depressor Substances
<i>A.V. Fetisova, Zh.I. Aladysheva, N.V. Pyatigorskaya, O.A. Zyryanov, M.M. Marshalova</i>	561	International Approaches to the Development, Validation, and Change Management of Analytical Procedures (Review)
		PHARMACOPOEIA
<i>A.V. Yarutkin, V.L. Bagirova</i>	572	State Pharmacopoeia of the Russian Federation Edition XV: Development Priorities
		HERBAL MEDICINAL PRODUCTS
<i>T.A. Golomazova, N.P. Antonova, N.E. Semenova, E.P. Shefer, S.S. Prokhvatilova</i>	580	Development and Validation of an Analytical Procedure for Determining Convallatoxin in Medicinal Products Containing Cardiac Glycosides of Lily of the Valley
		CLINICAL TRIALS
<i>O.Yu. Ivanova, O.L. Shikhovtsova</i>	590	Experience in the Examination of Bioequivalence Clinical Trials of Locally Applied and Locally Acting Medicinal Products in Accordance with the Eurasian Economic Union Procedures
<i>I.S. Giba</i>	601	Organisation of the Work of Bioanalytical Laboratories according to the Principles of Good Clinical Laboratory Practice (Review)



Татьяна СЕМЕНОВА:

«Интеллектуальная собственность — важный инструмент стимулирования инноваций и защиты коммерческих интересов разработчиков в фармацевтической отрасли»

Tatiana V. Semenova:

‘Intellectual property is an important tool for fostering innovation and protecting commercial interests of pharmaceutical developers’

Т.В. Семенова

Роль интеллектуальной собственности в трансфере фармацевтических и медицинских разработок: от разработки до потребителя

*Министерство здравоохранения Российской Федерации,
127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер., д. 3*

✉ **Семенова Татьяна Владимировна;** pr.Semenovoy@minzdrav.gov.ru

РЕЗЮМЕ

Ключевая задача медицинской науки — развитие передовых технологий и внедрение инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и улучшение здоровья населения. Решение этой задачи требует всесторонней поддержки разработчиков на всех этапах жизненного цикла инноваций. Взаимодействие научного сообщества, государства и бизнеса в сфере практического здравоохранения позволит разработкам в области медицинской науки перейти от лабораторного стола к конкретному пациенту. О наиболее эффективных мерах поддержки и сопровождения перспективных проектов в медицине рассказала заместитель министра здравоохранения Российской Федерации Татьяна Владимировна Семенова.

Ключевые слова: медицинская наука; технологический суверенитет; национальные проекты; трансфер технологий; система здравоохранения; интеллектуальная собственность; фармацевтическая индустрия

Для цитирования: Семенова Т.В. Роль интеллектуальной собственности в трансфере фармацевтических и медицинских разработок: от разработки до потребителя. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):500–504. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-500-504>

Tatiana V. Semenova

Role of Intellectual Property in Transferring Pharmaceutical and Medical Innovations: From Development to Use

Ministry of Health of the Russian Federation,
3 Rakhmanovsky Ln., GSP-4, Moscow 127994, Russian Federation

✉ **Tatiana V. Semenova;** pr.Semenovoy@minzdrav.gov.ru

ABSTRACT

The key mission of medical science is the development of advanced technologies and the implementation of innovations that protect and improve the health of the population. Tackling this challenge requires providing comprehensive support to developers throughout the lifecycle of their innovative products. It is the cooperation of the scientific community, government agencies, and business stakeholders that will smooth the path of medical innovations from the laboratory workbench to the individual patient. In this interview, Tatiana V. Semenova, Deputy Minister of Health of the Russian Federation, describes the most effective support and guidance measures for promising projects in medicine.

Keywords: medical science; technological sovereignty; national projects; technology transfer; health system; intellectual property; pharmaceutical industry

For citation: Semenova T.V. Role of intellectual property in transferring pharmaceutical and medical innovations: from development to use. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):500–504. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-500-504>

– Татьяна Владимировна, в России разработан национальный проект «Новые технологии сбережения здоровья» для развития индустрии производства лекарственных средств и медицинских изделий. Расскажите, пожалуйста, что будет включать в себя данный проект?

Национальный проект «Новые технологии сбережения здоровья» сформирован в соответствии с Перечнем поручений по итогам участия Президента Российской Федерации в Форуме будущих технологий и его встречи с учеными от 18 апреля 2024 г. Сейчас нацпроект в завершающей стадии согласования и будет утвержден в ближайшее время. Он включает в себя пять федеральных проектов: «Управление медицинской наукой», «Технологии разработки медицинских изделий, лекарственных средств и платформ нового поколения», «Биомедицинские и когнитивные технологии будущего», «Регенеративная биомедицина, технологии превентивной медицины, обеспечение активного и здорового долголетия» и «Промышленность для здравоохранения». Ответственными за их реализацию являются Министерство здравоохранения, Министерство промышленности и торговли и Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

В целом Национальный проект «Новые технологии сбережения здоровья» направлен не только на разработку и производство

оригинальных и наиболее востребованных лекарственных препаратов и медицинских изделий, но и на реализацию основных принципов трансляционной медицины, что сегодня чрезвычайно важно. Осуществить эту задачу поможет трансфер разработок лекарственных препаратов — от ранних этапов до готового продукта, чтобы пациенты могли как можно быстрее получать качественную и доступную медицинскую помощь.

Предполагается, что в результате этой работы произойдет увеличение доли отечественного производства препаратов из перечня жизненно необходимых важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) до 90%, медицинских изделий — до 40%. Будут разработаны генотерапевтические препараты и персонифицированные клеточные продукты, а также медицинские изделия с использованием технологий искусственного интеллекта. Будут созданы более десятка технологий, направленных на профилактику и терапию нейродегенеративных заболеваний, реализованы биомедицинские решения, в том числе путем применения биопечати, а также внедрены технологии для снижения бремени старческого возраста.

Все это существенно укрепит технологический суверенитет нашей страны в области медицины и здравоохранения.

– То есть новый нацпроект подразумевает разработку высокотехнологичных препаратов. Это потребует от разработчиков глубоких специфических знаний на всех этапах выпуска нового лекарственного препарата. Как помочь разработчикам в этих сложных процессах?

Действительно, многие разработки изначально носят фундаментальный характер, а переход к прикладному этапу сложен и длителен. Не зря его еще называют «долиной смерти».

Мы на самом деле не можем позволить себе заниматься наукой ради науки. Инновационные решения в итоге должны становиться инновационными продуктами и в дальнейшем применяться в практическом здравоохранении. Чтобы придать этому направлению правильный вектор, ускорить процесс отбора наиболее перспективных разработок, их последующую коммерциализацию и внедрение в производство, в 2022 г. в рамках Федерального проекта «Медицинская наука для человека» создан Координационный совет по исследованиям и разработкам в медицинской науке, на уровне которого реализуется межведомственное и мультидисциплинарное взаимодействие. В состав совета входят представители подведомственных Правительству России и Минздраву России научных и лечебно-профилактических учреждений, Минобрнауки России, Российской академии наук, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, а также профильных вузов и ассоциаций производителей медицинской и фармацевтической промышленности.

На базе ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России функционирует координационный центр исследований и разработок в области медицинской науки. Основной задачей центра является оценка приоритетных направлений и тематик прикладных научных исследований в интересах медицины и здравоохранения, а также координация осуществляемых научно-исследовательских работ. Ключевые сведения о научно-исследовательских работах, а также витрина перспективных разработок и полезная для участников фармацевтического рынка информация об industriальных партнерах для отдельных этапов разработки представлена в отраслевом сегменте медицинской науки Единой государственной информационной системы учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ в открытом доступе.

В помощь разработчикам для восполнения соответствующих компетенций на базе

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России создан Центр трансфера медицинских технологий. В настоящее время он является одним из опорных элементов системы трансляции результатов разработок лекарственных препаратов и медицинских изделий в производство, их уверенного доведения до конечных потребителей – целевых групп пациентов, а также до врачей и медицинских организаций. Особой отличительной характеристикой деятельности центра является комплексное сопровождение и экспертная поддержка перспективных проектов в фармацевтике и медицине на всех этапах их реализации – от возникновения идеи до коммерциализации.

Проектное управление в рамках сопровождения разработок медицинской продукции проводится с использованием шкалы уровней готовности технологий, которая адаптирована под фармацевтическую отрасль.

Не секрет, что в мировой практике для адекватной оценки текущего развития и достигнутого прогресса в проектах по разработке инновационных технологий во всех сегментах промышленности уже давно используются шкалы уровней готовности технологий. История практического применения данного подхода тянется с 70-х годов прошлого века. А все почему? Потому что использование шкал уровней готовности технологии позволяет заказчикам, разработчикам и другим заинтересованным сторонам прогнозировать стоимость, сроки и конечные точки по каждому этапу, необходимые для планирования разработок, а также возможные риски. Так, например, немаловажными являются риски в сфере охраны интеллектуальной собственности, которые требуют внимания на протяжении всех этапов разработки лекарственного средства. Ведь даже вовремя не оплаченная пошлина за поддержание патента в силе может свести на нет коммерческий потенциал разработки.

– Как вы считаете, какие актуальные вопросы возникают при коммерциализации проектов в сфере медицины и здравоохранения?

В первую очередь это вопросы патентной охраны, которая является неотъемлемой частью процесса разработки лекарственных препаратов и медицинских технологий. Интеллектуальная собственность выступает в качестве важного инструмента для стимулирования инноваций, привлечения инвестиций и защиты коммерческих интересов разработчиков. Разработчики могут патентовать как новые молекулы, так

и новые или усовершенствованные технологии и устройства.

Патент предоставляет исключительное право на использование изобретения, что дает компании временную монополию на рынке, позволяя ей окупить расходы на исследование и разработку. Без патентной охраны компании могут столкнуться с массовым копированием их продуктов, что уменьшит их стимул к инновациям.

Кроме того, разработка лекарственных препаратов и медицинских технологий требует значительных инвестиций на этапах научных исследований, клинических испытаний и вывода продукта на рынок. Инвесторы, вкладывающие средства в эту сферу, ожидают возврата своих инвестиций, который возможен лишь при наличии надежной правовой охраны. Патенты и другие объекты интеллектуальной собственности служат гарантией того, что разработчики смогут получать прибыль от своих инноваций, не опасаясь мгновенного появления аналогов.

Интеллектуальная собственность позволяет компаниям контролировать доступ к рынку, защищая свои продукты от конкурентов. Это особенно важно в фармацевтической отрасли, где после окончания срока действия патента на оригинальный препарат рынок заполняется воспроизведенными лекарственными препаратами — дженериками.

– Как вы думаете, для успешного вывода продукции достаточно получить только патент на изобретение?

Для обеспечения максимальной «юридической упаковки» лекарственного препарата и коммерциализации продукта, введения его в гражданский оборот важно не просто получить патент на данный лекарственный препарат, но и разработать целую стратегию получения правовой охраны. При выборе процедур регистрации прав не стоит забывать о том, что можно получить широкую правовую охрану на различные объекты интеллектуальной собственности в рамках единственной разработки.

При применении режимов правовой охраны следует ориентироваться на функциональное значение каждого из объектов интеллектуальной собственности. Например, для охраны бренда лекарственного препарата стоит зарегистрировать товарный знак. В целях охраны дизайна, то есть внешнего вида на упаковку, медицинские флаконы, блистеры, форму таблеток может быть получен патент на промышленный

образец. Патент на изобретение будет удостоверять исключительные права на сам лекарственный препарат, его состав.

В качестве объектов патентования могут выступать вещества, композиции, комбинации, способы получения, способы лечения, диагностики, профилактики заболеваний человека. Стоит отметить, что в последние годы одним из наиболее интенсивно развивающихся научных направлений в мире является медицинская биотехнология. В качестве биотехнологических объектов могут быть запатентованы штаммы микроорганизмов, экспрессионные векторы, антитела, последовательности. Конечно же, приоритетными являются патенты, в объем прав которых входит само вещество, из которого состоит лекарственный препарат.

Стратегия получения комплексной правовой охраны выстраивается индивидуально для каждого конкретного случая в зависимости от деталей проекта, целей и возможностей разработчика.

– Скажите, пожалуйста, как обстоит дело с квалификацией специалистов научных учреждений и медицинских вузов по вопросам охраны интеллектуальной собственности, создаваемой в медицинской науке?

Это направление развития кадров мы считаем одним из важнейших. Все научные и образовательные учреждения, подведомственные Минздраву России, а у нас их около 100, должны выйти на новый квалификационный уровень. При этом мы ставим вопрос чуть шире и считаем, что порядка 800 учреждений здравоохранения России, подведомственных федеральным и региональным органам власти, также должны перестроиться на «продуктовое» патентование с перспективами коммерциализации разработок. Мы проанализировали существующую проблематику и видим, что в учреждениях нужно наращивать компетенции по таким вопросам, как выявление и приоритизация результатов интеллектуальной деятельности, выбор форм правовой охраны, зарубежное патентование, учет и оценка объектов интеллектуальной собственности, введение объектов интеллектуальной собственности в хозяйственный оборот и другим.

Мы детально проработали эти вопросы в рамках учреждений Минздрава. В качестве примера можно привести такой показатель, как балансовая стоимость патентов. Многие учреждения ставят на баланс изобретения со стоимостью 1 рубль, хотя затраты на патентование, как минимум, составляют сумму патентных пошлин.

Кроме этого, есть ряд других, по сути компетентностных, вопросов, которые мы должны решить путем системной работы по повышению квалификации в части управления правами на интеллектуальную собственность и постановки нематериальных активов учреждений на баланс, коммерциализации и монетизации интеллектуальной собственности учреждений. Такую работу мы ведем как внутри Минздрава России, так и в кооперации с Федеральной службой по интеллектуальной собственности: изучили квалификационные потребности учреждений, разрабатываем совместные программы повышения квалификации, готовим к изданию книгу для руководителей учреждений здравоохранения, которая также будет полезна для специалистов, создающих новые технологии и отвечающих за управление интеллектуальной собственностью и коммерциализацию разработок. Ведь компетенции по интеллектуальной собственности нужно правильно сформировать не только в патентно-лицензионных службах учреждений, но и передать эти знания в непрофильные подразделения учреждений, например в юридическую службу, маркетологам, бухгалтерам, в научные лаборатории и так далее.

– Татьяна Владимировна, есть ли, по вашему мнению, доступный и понятный в использовании инструмент трансфера, которым может воспользоваться каждый участник трека внедрения медицинского продукта?

Таким работающим инструментом можно считать Ярмарку продуктовых разработок в сфере медицины и здравоохранения. Мероприятие организовано и впервые проведено в 2023 г. в рамках реализации федерального проекта «Медицинская наука для человека». Целью проведения Ярмарки разработок является отбор и продвижение наиболее перспективных проектов, имеющих высокую социальную значимость и повышающих качество жизни населения.

Казалось бы, как в достижении этой цели может помочь мероприятие и почему для этого требуется создание новой площадки, а не исполь-

зование уже функционирующих? Чаше всего мероприятия имеют либо сугубо научную направленность и в таком случае малоинформативны для представителей бизнеса, коими являются производители, либо нацелены сугубо на бизнес, и в этом случае малоинтересны для разработчиков. Поэтому было принято решение создать, с одной стороны, площадку для взаимодействия участников жизненного цикла медицинских продуктов с разным подходом к этому процессу, а с другой стороны – помочь им найти общий язык для более эффективного взаимодействия.

Поиску «общего языка» способствуют формат мероприятия и его содержание, которые носят проактивный характер представления разработок, а также предварительная проработка презентаций проектов с целью фокусировки на важных для бизнеса аспектах. Именно по причине ориентации Ярмарки разработок и на ученых-разработчиков, и на производителей из бизнеса мероприятие координирует Центр трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. На мой взгляд, именно экспертам Центра трансфера, понимающим специфику отрасли и потребностей всех участников трека внедрения медицинского продукта, под силу реализовать мероприятие, содействующее развитию сотрудничества между отечественными разработчиками и производителями лекарственных препаратов и медицинских изделий. Уже по итогам первой Ярмарки разработок, которая состоялась в ноябре 2023 г., несколько проектов были признаны приоритетными и взяты Центром трансфера на сопровождение. Также по результатам мероприятия заключен ряд соглашений с крупнейшими отечественными производителями медицинской продукции. В перспективе Ярмарка разработок будет востребованной формой кооперации разработчиков и промышленных партнеров в сфере практического здравоохранения, которая позволит разработкам в области медицинской науки перейти от лабораторного стола до медицинской организации и конкретного пациента.



А.С. Кошевенко 
Т.В. Деграве 
П.В. Буренков 
К.Ю. Беланов 
В.В. Косенко 

Роль отдельных институтов в реализации достижения фармацевтического суверенитета на примере Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Буренков Павел Валерьевич; BurenkovPV@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Укрепление практического здравоохранения и повышение доступности фармакотерапии напрямую зависят от разработки и вывода в обращение инновационных отечественных препаратов. Среди инструментов вывода препаратов на рынок одним из важнейших является трансфер технологий.

ЦЕЛЬ. Оценка роли Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в исполнении мероприятий федеральных проектов в области медицинской науки и в достижении целей фармацевтического суверенитета.

ОБСУЖДЕНИЕ. В статье рассмотрены основные тенденции развития фармацевтической отрасли на национальном (в России) и международном уровне. Отмечены знаковые решения, принимаемые на федеральном уровне в целях достижения фармацевтического суверенитета и повышения доступности фармакотерапии для населения. Рассмотрено Положение о деятельности Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, очерчен круг его полномочий, проанализированы возможности по сопровождению всех этапов проектов разработки лекарственных препаратов, в том числе по вопросам эффективности деятельности по разработке лекарственных препаратов, вопросам патентного права, а также коммерциализации продукта. Оценена роль Центра трансфера медицинских технологий в развитии фармацевтической отрасли в Российской Федерации.

ВЫВОДЫ. Деятельность Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по сопровождению проектов осуществляется в целях исполнения отдельных мероприятий федеральных проектов в области медицинской науки для человека и может являться одним из инструментов, способствующих эффективному инновационному развитию отечественной фармацевтической отрасли.

Ключевые слова: трансфер технологий; разработка лекарственных препаратов; инновационное развитие; фармацевтическая отрасль; медицинская наука; федеральный проект; ФГБУ «НЦЭСМП»; фармацевтический суверенитет

Для цитирования: Кошевенко А.С., Деграве Т.В., Буренков П.В., Беланов К.Ю., Косенко В.В. Роль отдельных институтов в реализации достижения фармацевтического суверенитета на примере Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(5):505–512. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-505-512>

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. В.В. Косенко является главным редактором журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anastasia S. Koshevenko 
Tatiana V. Degrave 
Pavel V. Burenkov  
Konstantin Yu. Belanov 
Valentina V. Kosenko 

Roles of Individual Institutions in Achieving Pharmaceutical Sovereignty as Exemplified by the Medical Technology Transfer Centre of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Pavel V. Burenkov; BurenkovPV@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The strengthening of the health system and the improvement of access to medicines directly depend on the development and marketing authorisation of national innovative medicinal products. Technology transfer is a key tool in bringing medicinal products to market.

AIM. This study aimed to evaluate the role of the Medical Technology Transfer Centre of the Federal State Budgetary Institution 'Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products' of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBI 'SCEEMP') in facilitating the implementation of federal projects in medical science and in achieving of pharmaceutical sovereignty.

DISCUSSION. This article is an overview of the main trends in and features of the development of the pharmaceutical industry in the Russian Federation and around the world. The article highlights significant federal decisions made to attain pharmaceutical sovereignty and improve access to medicines for the population. The authors consider documents regulating the work of the Medical Technology Transfer Centre and outline its roles and responsibilities. Additionally, the authors analyse the ability of the Medical Technology Transfer Centre to provide project support throughout the medicinal product development process and to address issues pertaining to efficient pharmaceutical development, patent law, and product commercialisation. The article assesses the role of the Medical Technology Transfer Centre in the development of the pharmaceutical industry in the Russian Federation.

CONCLUSIONS. The Medical Technology Transfer Centre supports projects as part of efforts to implement federal projects in human medical science. The Medical Technology Transfer Centre can be considered a driver of effective innovative development in the national pharmaceutical industry.

Keywords: technology transfer; pharmaceutical development; innovative development; pharmaceutical industry; medical science; federal project; Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; pharmaceutical sovereignty

For citation: Koshevenko A.S., Degrave T.V., Burenkov P.V., Belanov K.Yu., Kosenko V.V. Roles of individual institutions in achieving pharmaceutical sovereignty as exemplified by the Medical Technology Transfer Centre of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):505–512. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-505-512>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Valentina V. Kosenko has been the Editor-in-Chief of Regulatory Research and Medicine Evaluation since 2021, the other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Непрерывное развитие мировой фармацевтической отрасли осуществляется по ключевым принципам доказательной медицины, направленным на обеспечение и практическую оценку качества, безопасности и эффективности лекарственных средств с использованием накопленных теоретических знаний. Благодаря такому подходу для пациентов как основных потребителей фармацевтической продукции сформированы условия, позволяющие получать

необходимую фармакотерапию с оптимальным балансом рисков для жизни и здоровья. Принимая за основу концепцию наивысшей ценности человеческой жизни, современная фармацевтическая отрасль находится в состоянии постоянного улучшения собственной исследовательской и операционной деятельности, поиска новых молекул и соединений, способных стать активными действующими веществами, а также новых лекарственных форм, обеспечивающих необходимые пациентам режимы

дозирования с учетом приемлемой биодоступности лекарственных средств.

Использование трансфера технологий как одного из эффективных инструментов вывода инновационных отечественных препаратов на рынок способствует укреплению практического здравоохранения и повышению доступности фармакотерапии. Для достижения целей по инновационному развитию отечественной фармацевтической отрасли в 2022 г. в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России создан Центр трансфера медицинских технологий.

Цель работы – оценка роли Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в исполнении мероприятий федеральных проектов в области медицинской науки и в достижении целей фармацевтического суверенитета.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Тенденции развития фармацевтической отрасли

Развитие мировой и отечественной фармацевтической отрасли на современном этапе характеризуется высоким уровнем инновационности и наукоемкости. Данная отрасль является одним из наиболее социально ориентированных сегментов экономики. Все это в совокупности и предопределяет следующие тенденции развития:

- общий рост фармацевтического рынка темпами около 10% в год и выше. Данная тенденция формируется благодаря как стремительному росту численности населения, увеличению продолжительности жизни, растущей урбанизации и миграции, так и росту заболеваемости населения новыми нозологическими формами, в том числе инфекционными, изменениями в патогенезе уже известных заболеваний, что в итоге приводит к увеличению количества регистрируемых случаев и, соответственно, росту потребности в адекватной терапии [1];
- цифровизация и автоматизация фармацевтики, более глубокая интеграция электронно-вычислительной техники и искусственного интеллекта во всех сферах отрасли, от поиска новых молекул до процессов производства и мониторинга за обращением лекарственных средств. Развитие данной тенденции обусловлено в том числе пандемией COVID-19, ее последствиями и предпринятыми решениями в целях их минимизации [2];
- развитие персонализированной медицины. Данная тенденция формулируется как оценка и использование индивидуальных онтогене-

тических особенностей каждого отдельного пациента при лечении выявленных заболеваний в различных отраслях медицины [3–5]. Основной тезис персонализированной медицины: «лечение человека, а не болезни» [6];

- принцип трансляционности при развитии фармацевтики. Данный принцип сформирован как использование технического прогресса и достижений фундаментальной науки при разработке новых лекарственных средств для их обязательного последующего внедрения в регулярную клиническую практику [7];
- стратегирование отрасли и проектный подход. Постановка стратегических целей, обеспечение всех инструментов для их достижения, гибкое управление различными по масштабам проектами в отрасли в зависимости от постоянно меняющихся условий внешней среды и внутренней инфраструктуры могут обеспечить планомерное и гармоничное развитие мировой и отечественной фармацевтики [8–12];
- новаторство и инновационный характер развития как ключевой маркер прогресса научно-исследовательской деятельности в фармацевтике. Принято считать, что инновационное развитие фармацевтической отрасли определяется разработкой и внедрением в клиническую практику оригинальных лекарственных препаратов, механизмы действия которых основаны на результатах самых передовых фундаментальных медико-биологических исследований. Для отдельных разработок может быть продемонстрирован принципиально новый механизм действия и достигаемые фармакологические эффекты, однако разработка последующих генераций лекарственных препаратов известных классов при наличии явных преимуществ медицинского применения препаратов более новых поколений также, несомненно, относится к инновациям [13].

Основными тенденциями инновационных решений в области поиска новых лекарственных форм являются комбинирование действующих веществ [14], модификации лекарственных форм [15], использование специализированных носителей с целью таргетной доставки действующих веществ [16]. Среди современных инновационных лекарственных форм принято выделять трансдермальные системы, медицинские газы как носители активных веществ, липосомы и микросферы, подкожные импланты, лекарственные формы с использованием нанотехнологий и содержащие

различные векторы как перспективные средства доставки [17–19], а также иные лекарственные формы, обеспечивающие надлежащее дозирование, приемлемую биодоступность и комфорт при приеме препарата пациентами.

Развитие фармацевтической отрасли в Российской Федерации

В Российской Федерации в 2024 г. согласно аналитическим данным DSM Group растет объем инвестирования в строительство новых фармацевтических производств и при этом продолжает осуществляться импорт активных фармацевтических субстанций (АФС) зарубежного производства [20], полученных как путем химического синтеза, так и при помощи биотехнологий [21, 22]. Также на отечественном фармацевтическом рынке широко представлены импортные вспомогательные вещества, малотоннажная химическая продукция [23] и иные ингредиенты для разработки и производства лекарственных препаратов. Аналитические данные показывают, что лидерами по объему ввозимых субстанций в количественном и финансовом исчислении являются такие субстанции, как метформин и иные противодиабетические средства, ацетилсалициловая кислота, аскорбиновая кислота, АФС для противовирусных препаратов, парацетамол, метамизол натрия [24]. Многие из ввозимых АФС входят в состав лекарственных препаратов из списков жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, от доступности которых напрямую зависят показатели качества жизни населения. Основными поставщиками АФС в настоящее время являются Китайская Народная Республика и Республика Индия [21, 24], в то же время на территории Российской Федерации около 50% общего фармацевтического рынка занимают транснациональные корпорации [20].

На фоне сохраняющегося потока импортных АФС и вспомогательных ингредиентов для производства лекарственных препаратов, а также масштабной деятельности иностранных фармацевтических компаний в Российской Федерации продолжают формироваться условия, определяющие долгосрочный инновационный статус

и устойчивое развитие отечественной фармацевтической отрасли. На федеральном уровне на период до 2030 г. и далее на перспективу определены основные проекты в области медицинской науки¹, реализация которых позволит значимо повлиять на благополучие населения и осуществить разработку инновационных лекарственных препаратов, включая высокотехнологичные препараты, а также биотехнологические и клеточные продукты для индивидуального медицинского применения, что позволит существенно укрепить национальный фармацевтический суверенитет. В прикладной плоскости федеральные проекты направлены на реализацию принципов трансляционной медицины, что способствует доступности инновационных лекарственных препаратов для целевых групп пациентов.

Федеральные проекты включают в себя 8 основных типов приоритетов разработки медицинской продукции, определенных на уровне Координационного совета по исследованиям и разработкам в области медицинской науки при Министерстве здравоохранения Российской Федерации: снижение смертности, инвалидизации, временной нетрудоспособности; улучшение качества жизни, связанного со здоровьем; терапия орфанных заболеваний; новые технологические тренды; импортозамещение и технологическое превосходство. В общей сложности определены 311 приоритетных направлений разработок медицинской продукции с учетом их востребованности и анализа трендов заболеваемости по ключевым категориям нозологий различных органов и систем.

В рамках федеральных проектов в области медицинской науки для человека разработчиками выступают государственные организации различной подведомственности², научная деятельность которых позволяет отбирать перспективные молекулы-кандидаты, формулировать и доказывать гипотезы в отношении разработки оригинальных лекарственных препаратов, а дальнейшие процессы по трансферу технологий в совместной кооперации с представителями фармацевтической индустрии обеспечат реализацию проекта разработки как готового продукта. Принцип трансляционности реализуется за счет

¹ Перечень поручений по итогам участия Президента на Форуме будущих технологий и его встречи с учеными от 18.04.2024 № Пр-755.

Распоряжение Правительства Российской Федерации от 07.06.2023 № 1495-р «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года».

² Перечень поручений по итогам участия Президента на Форуме будущих технологий и его встречи с учеными от 18.04.2024 № Пр-755.

Федеральный проект «Медицинская наука для человека».

Национальный проект «Новые технологии сохранения здоровья».

последовательного трансфера сформированной и доказанной гипотезы эффективности нового лекарственного препарата по основным этапам разработки доказательной базы в целях государственной регистрации, а также обеспечения качества разрабатываемого лекарственного препарата и организации его промышленного производства.

Для возможности доведения научных концепций и доказанных гипотез до стадии готового продукта, доступного для целевых групп пациентов, на уровне Министерства здравоохранения Российской Федерации и подведомственных учреждений сформирована и функционирует инфраструктура, позволяющая определить наиболее перспективные проекты, координировать прикладные исследования, проводимые в целях разработки доказательной базы, а также осуществлять комплексное сопровождение и экспертную поддержку отдельных проектов разработок. В целях реализации комплексного сопровождения наиболее значимых и приоритетных проектов разработок лекарственных препаратов в 2022 г. на базе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России сформирован Центр трансфера медицинских технологий³.

О сопровождении проектов Центром трансфера медицинских технологий

Деятельность Центра трансфера медицинских технологий (ЦТМТ) характеризуется как информационно-аналитическое сопровождение проектов разработки лекарственных препаратов подведомственных организаций на этапах от возникновения и тестирования гипотезы до государственной регистрации лекарственного препарата и его ввода в гражданский оборот⁴. ЦТМТ принимает активное участие в оценке проектов разработок лекарственных препаратов с учетом установленных типов приоритетов и приоритетных направлений. Для практической оценки проектов ЦТМТ составлены и внедрены инструменты собственной разработки. В соответствии с решениями Координационного Совета по исследованиям и разработкам в области медицинской науки при Министерстве здравоохранения Российской Федерации разработки лекарственных препаратов, определенные

как наиболее перспективные, направляются в ЦТМТ для дальнейшего сопровождения.

Проектное управление в рамках сопровождения разработок лекарственных препаратов базируется на использовании шкалы уровней готовности технологий⁵. Уровни готовности технологий (УГТ) рассматриваются как сформированный маршрут из последовательных мероприятий в хронологическом порядке, продвижение по которому позволяет в рамках разработки лекарственных препаратов осуществить переход на последующие этапы проекта начиная от самых ранних этапов по формированию гипотезы. Для систематизации данных, удобства подготовки контрольных документов и отслеживания текущего статуса развития проекта по разработке лекарственного препарата ЦТМТ подготовил и апробировал отраслевые уровни готовности технологии с учетом действующего нормативно-правового регулирования в фармацевтической отрасли (рис. 1).

Шкала УГТ размещена в отраслевом сегменте Единой государственной системы учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения (ЕГИСУ НИОКТР)⁶. Определение УГТ, согласно адаптированным под отраслевую специфику шкалам, активно используется разработчиками фармацевтической и медицинской продукции по отношению к собственным проектам при их учете в ЕГИСУ НИОКТР.

Мероприятия по проектному управлению в рамках деятельности ЦТМТ направлены на комплексное сопровождение и экспертную поддержку подведомственных организаций по ключевым вопросам и этапам осуществления разработки лекарственных препаратов с целью их дальнейшего внедрения в практическое здравоохранение. Общие принципы проектного управления включают в себя проработку стратегий защиты результатов интеллектуальной деятельности разработчика, сопровождение этапов разработки лекарственного препарата с учетом УГТ, а также мероприятия по коммерциализации разрабатываемых лекарственных препаратов.

Располагая соответствующими ресурсами, ЦТМТ способствует формированию и укреплению

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2022 № 40 «О центре трансфера медицинских технологий».

⁴ Там же.

⁵ Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 06.02.2023 № 107 «Об утверждении Порядка определения уровней готовности разрабатываемых или разработанных технологий, а также научных и (или) научно-технических результатов, соответствующих каждому уровню готовности технологий».

⁶ Единая государственная система учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения. <https://rosrid.ru/>

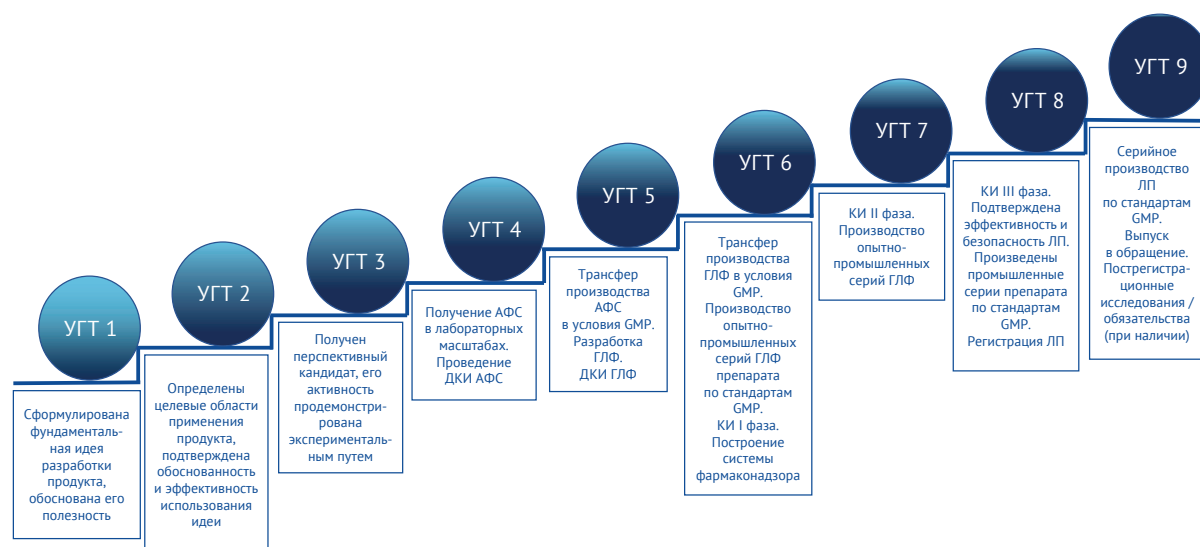


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Шкала уровней готовности технологий для разработки оригинальных лекарственных препаратов

Fig. 1. Technology readiness level (TRL) scale for the development of original medicinal products

защиты результатов интеллектуальной деятельности для разработчиков как основы для ведения проекта разработки лекарственного препарата.

Сопровождение этапов разработки в вопросах управления интеллектуальной собственностью осуществляется с момента определения текущего УГТ, далее для каждой разработки составляется детализированная дорожная карта, включающая в себя основные мероприятия фармацевтической разработки и исследований, а также отображающая стратегию вывода лекарственного препарата на рынок. В рамках проектной деятельности ЦТМТ руководствуется принципом необходимости информационно-аналитического сопровождения каждой разработки от текущего УГТ к последующим уровням согласно представленной шкале УГТ. В целях продвижения проекта по шкале УГТ на каждом этапе ЦТМТ осуществляет детальный анализ регуляторной стратегии разработки, в соответствии с которой разработчику предоставляются рекомендации о достаточности запланированных и проведенных мероприятий для перехода к следующему УГТ с учетом установленных требований нормативных правовых актов в рамках государственного регулирования разработки и медицинского обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе.

Мероприятия по коммерциализации разработок направлены на формирование устойчивых деловых взаимоотношений разработчиков с индустриальными партнерами, способствующих активному продвижению проекта разработки

лекарственного препарата на соответствующем этапе его жизненного цикла. В рамках данной деятельности ЦТМТ выступает как связующее звено в коммуникациях между подведомственными учреждениями и представителями фармацевтической индустрии. Данные взаимодействия позволяют привлечь необходимые инвестиции при переходе к клиническим исследованиям поздних фаз, а также организовать как производство образцов для проведения клинических исследований, так и серийное промышленное производство зарегистрированного лекарственного препарата в соответствии с лицензионным договором и достигнутыми договоренностями между подведомственным учреждением и индустриальным партнером.

В целях комплексного сопровождения и экспертной поддержки проектов разработки лекарственных препаратов, определенных Координационным Советом по исследованиям и разработкам Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве приоритетных, ЦТМТ сформировал и актуализирует собственную информационную базу, включающую в себя перечни индустриальных партнеров как для проведения отдельных этапов разработки, так и для привлечения инвестиций с дальнейшей организацией промышленного производства готового лекарственного препарата. Информационная база включает в себя перечень исполнителей доклинических исследований, исследовательских центров для проведения клинических исследований, перечень питомников лабораторных животных, перечень

производителей и разработчиков АФС и готовых лекарственных форм. Представленные перечни активно дополняются и расширяются, как инструмент способствуют оперативному поиску и привлечению партнеров на всех этапах проекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активные согласованные действия федеральных органов исполнительной власти, подведомственных им учреждений и фармацевтической индустрии являются основой и необходимым условием успешной реализации масштабных задач национального проекта «Новые технологии сохранения здоровья» и поручений по итогам участия Президента Российской Федерации В.В. Путина в пленарном заседании Форума будущих технологий и его встречи с учеными

в апреле 2024 г., достижения стратегических целей в области лекарственной безопасности и суверенитета, удовлетворения потребностей системы здравоохранения и граждан Российской Федерации в качественных, эффективных и безопасных инновационных лекарственных препаратах.

Деятельность Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по сопровождению проектов осуществляется в целях исполнения отдельных мероприятий федеральных проектов в области медицинской науки для человека и может являться одним из инструментов, способствующих эффективному инновационному развитию отечественной фармацевтической отрасли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дремова НБ, Соломка СВ. Мировой фармацевтический рынок: трендотчинг. *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация*. 2022;2(1):56–68. Dremova NB, Solomka SV. World pharmaceutical market: trendwatching. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2022;2(1):56–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.14489/lcmp.2022.01.pp.056-068>
2. Романова ОВ, Авруцкая СГ. Цифровые тренды в фармацевтической отрасли в период пандемии коронавируса. *Успехи в химии и химической технологии*. 2021;35(1):59–61. Romanova OV, Avrutskaia SG. Digital trends in the pharmaceutical industry during the COVID-19 pandemic. *Advances in Chemistry and Chemical Technology*. 2021;35(1):59–61 (In Russ.). EDN: [RSKKIJ](#)
3. Долгополов ИС, Рыков МЮ. Эволюция персонализированной медицины: обзор литературы. *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(3):117–28. Dolgoplov IS, Rykov MYu. The evolution of personalized medicine: literature review. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2022;9(3):117–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-9>
4. Голубев АМ. Персонализированная медицина критических состояний (обзор). *Общая реаниматология*. 2022;18(4):45–54. Golubev AM. Personalized critical care medicine (review). *General Reanimatology*. 2022;18(4):45–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-45-54>
5. Абаимов ДА, Федотова ЕЮ, Полещук ВВ, Андреев МН, Трифонова ОП, Лохов ПГ, Иллариошкин СН. Принципы персонализированной медицины и современные фармацевтические технологии в оптимизации леводоп-терапии болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(2):73–82. Abaimov DA, Fedotova EYu, Poleshchuk VV, Andreev MN, Trifonova OP, Lokhov PG, Illarioshkin SN. Principles of personalized medicine and modern pharmaceutical technologies in optimizing levodopa therapy of Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(2):73–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2021.2.9>
6. Шляхто ЕВ, Конради АО. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2021;1(1):6–20. Shlyakhto EV, Konradi AO. Personalized medicine. History, current state and future directions. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2021;1(1):6–20 (In Russ.). EDN: [ISXORM](#)
7. Мокрышева НГ, Мельниченко ГА. Персонализированная медицина — этапы формирования концепции и пути практической ее реализации. *Российский журнал персон*
8. Ткаченко СН, Ткаченко ИС, Егорова АИ. Стратегирование химической промышленности. В кн.: *Теория и практика стратегирования*. М.; 2021. С. 94–8. Tkachenko SN, Tkachenko IS, Egorova AI. Strategizing of the chemical industry. In: *Theory and practice of strategizing*. Moscow; 2021. P. 94–8 (In Russ.). EDN: [AGOALW](#)
9. Чернышева АМ, Зобов АМ, Федоренко ЕА. Анализ стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 и метрик устойчивого развития стратегических альянсов фармацевтической отрасли. *Вестник Академии знаний*. 2021;46(5):338–47. Chernysheva AM, Zobov AM, Fedorenko EA. Analysis of the development strategy of the pharmaceutical industry in the Russian Federation for the period up to 2030 and sustainable development metrics for strategic alliances of the pharmaceutical industry. *Bulletin of the Academy of Knowledge*. 2021;46(5):338–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2304-6139-2021-5-338-347>
10. Костин КБ, Шанава ЛА. Ключевые тенденции развития российского фармацевтического рынка в условиях неопределенности. *Экономика, предпринимательство и право*. 2022;12(5):1639–58. Kostin KB, Shanava LA. Key trends in the development of the Russian pharmaceutical market amidst uncertainty. *Economics, Entrepreneurship and Law*. 2022;12(5):1639–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.18334/epp.12.5.114635>
11. Матвеева АВ. К вопросу проектирования инновационной деятельности в фармацевтической отрасли. *Научные горизонты*. 2021;6(19):19–29. Matveeva AV. To the question of designing innovation in the pharmaceutical industry. *Naučnye Gorizonty*. 2021;6(19):19–29 (In Russ.). EDN: [FWJOWK](#)
12. Прожерина Ю. Тренды мирового фармацевтического рынка в 2021 году. *Ремедиум*. 2021;1(1):9–11. Prozherina Yu. Global pharma market 2021 trends. *Remedium*. 2021;1(1):9–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-1-9-11>
13. Спиринов НН, Власов ЯВ, Захарова МН, Хачанова НВ, Попова ЕВ, Хабиров ФА и др. Новые возможности в терапии пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7–2):84–8.

- Spirin NN, Vlasov YaV, Zakharova MN, Khachanova NV, Popova EV, Khabirov FA, et al. New opportunities in the treatment of patients with multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7–2):84–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207284>
14. Унку ЛВ, Чобану НТ, Валика ВВ. Перспективы разработки комбинированных препаратов для фармакотерапии некоторых ушных заболеваний. В кн.: *Современные технологии в медицинском образовании*. Минск; 2021. Unku LV, Chobanu NT, Valika VV. Prospects for the development of combined preparations for the pharmacotherapy of certain ear diseases. In: *Current technologies in medical education*. Minsk; 2021 (In Russ.). EDN: [VHADSV](#)
 15. Полковникова ЮА, Гушина ОС. Перспективы разработки твердых дисперсных систем антибиотиков: обзор предметного поля. *Health, Food & Biotechnology*. 2022;4(1):24–33. Polkovnikova YuA, Gushina OS. Prospects for the development of solid dispersed antibiotic systems (scoping review). *Health, Food & Biotechnology*. 2022;4(1):24–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i1.s129>
 16. Морозкина СН, Олехнович РО, Снетков ПП. Некоторые биологически активные вещества природного происхождения и системы их доставки на основе гиалуроновой кислоты. СПб: ИТМО; 2021. Morozkina SN, Olekhovich RO, Snetkov PP. Some natural bioactive compounds and their delivery systems based on hyaluronic acid. Saint Petersburg: ITMO; 2021 (In Russ.). EDN: [XYBOCV](#)
 17. Гегирова АХ. Инновационные лекарственные формы. *Тенденции развития науки и образования*. 2022;(81–6):5–7. Gegirova AKh. Innovative dosage forms. *Trends in the Development of Science and Education*. 2022;(81–6):5–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.18411/trnio-01-2022-206>
 18. Карнышева НГ, Кудинова ЛВ. Новые лекарственные формы. В кн.: *Проблемы современных интеграционных процессов и пути их решения*. Стерлитамак; 2021. С. 104–15. Karnysheva NG, Kudinova LV. New dosage forms. In: *Problems of modern integration processes and ways to solve them*. Sterlitamak; 2021. P. 104–15 (In Russ.). EDN: [LDZUOF](#)
 19. Каримова АФ, Меркурьева ГЮ, Камаева СС. Липосомы — перспективная система доставки лекарственных веществ. *Проблемы и тенденции научных преобразований в условиях трансформации общества*. Стерлитамак; 2021. С. 172. Karimova AF, Merkurieva GYu, Kamaeva SS. Liposomes — a prospective system for delivery of medical substances. In: *Problems and trends of scientific transformation under the conditions of social transformations*. Sterlitamak; 2021. P. 172 (In Russ.). EDN: [XEJHJH](#)
 20. Нечаева Ю. Импорт фармацевтических субстанций в Россию в 2020 году. *Ремедиум*. 2021;(2):32–5. Nechaeva Yu. Import of pharmaceutical substances to Russia in 2020. *Remedium*. 2021;(2):32–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-32-35>
 21. Доржиева ВВ. Стратегия новой индустриализации фармацевтической промышленности: национальные приоритеты и новые вызовы. *Научные труды Вольного экономического общества России*. 2023;240(2):198–215. Dorzhieva VV. Strategy of new industrialization of the pharmaceutical industry: national priorities and new challenges. *Scientific Works of the Free Economic Society of Russia*. 2023;240(2):198–215 (In Russ.). <https://doi.org/10.38197/2072-2060-2023-240-2-198-215>
 22. Гусев АБ, Юревич МА. Фармацевтический суверенитет России: проблемы и пути достижения. *Terra Economicus*. 2023;21(3):17–31. Gusev AB, Yurevich MA. The sovereignty of Russia in the area of pharmaceuticals: Challenges and opportunities. *Terra Economicus*. 2023;21(3):17–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.18522/2073-6606-2023-21-3-17-31>
 23. Шахнович ОА. Малотоннажная химия России: история и перспективы. *Лаборатория и производство*. 2023;(3–4):24–38. Shakhnovich OA. Low-tonnage chemistry of Russia: history and prospects. *Laboratoriâ i Proizvodstvo*. 2023;(3–4):24–38 (In Russ.). EDN: [HKVBKI](#)
 24. Василевич НИ. Активные фармацевтические субстанции — главное условие инновационного развития отечественной фармацевтики. *Лаборатория и производство*. 2021;(1):30–40. Vasilevich NI. Active pharmaceutical ingredients are the main condition for the innovative development of Russian pharmaceuticals. *Laboratoriâ i Proizvodstvo*. 2021;(1):30–40 (In Russ.). EDN: [PCDMUM](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.С. Кошевенко — подготовка иллюстративного материала, работа с источниками литературы; Т.В. Деграве — оформление текста рукописи, подготовка резюме и раздела «Введение»; П.В. Буренков — подготовка основной части текста рукописи; К.Ю. Беланов — концепция статьи; В.В. Косенко — утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anastasia S. Koshevenko prepared the illustrative material and worked with references. Tatiana V. Degrave designed the manuscript and drafted the abstract and the Introduction section. Pavel V. Burenkov drafted the main section of the manuscript. Konstantin Yu. Belanov conceptualised the study. Valentina V. Kosenko approved the final version of the article for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кошевенко Анастасия Сергеевна, канд. фарм. наук / Anastasia S. Koshevenko, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6630-7512>

Деграве Татьяна Витальевна / Tatiana V. Degrave

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4064-3427>

Буренков Павел Валерьевич / Pavel V. Burenkov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2525-1194>

Беланов Константин Юрьевич / Konstantin Yu. Belanov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0264-5964>

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук / Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>

Поступила 06.09.2024

После доработки 30.09.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Received 6 September 2024

Revised 30 September 2024

Accepted 21 October 2024



М.Ю. Аникеева¹
Ю.А. Горбунова¹
Н.А. Пикина²

Элементы стратегического планирования патентной охраны фармацевтических разработок

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный институт промышленной собственности»,
Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993,
Российская Федерация

✉ Аникеева Марина Юрьевна; anikeevamy@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Коммерческий успех инновационных разработок в медицине и фармации напрямую зависит от стратегического планирования патентной охраны, основными элементами которого являются режим патентной правовой охраны, объект изобретения, последовательность получения охранных документов.

ЦЕЛЬ. Анализ особенностей стратегического планирования патентной охраны фармацевтической разработки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании применялись аналитический и сравнительный методы исследования патентной информации. Для подготовки статистических данных использовались патентные базы данных: поисковая платформа Роспатента и Questel.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В Российской Федерации количество патентов на изобретения, относящихся к способам лечения и диагностики, превалирует над патентами, относящимися к фармацевтическому продукту. Наиболее рациональным способом охраны права интеллектуальной собственности в фармацевтической отрасли является поэтапное получение разного вида охранных документов в рамках одного проекта на различные объекты патентного права: изобретения, полезные модели, промышленные образцы. При построении стратегии патентной охраны фармацевтической разработки следует учитывать: выбор режима патентной охраны (охрана разработки одновременно с использованием патентов на изобретения, полезные модели и промышленные образцы); корректное определение объекта патентования (получение патента на «продукт» (вещество)); поэтапное получение разного вида охранных документов и наращивание их.

ВЫВОДЫ. Представленная стратегия позволяет в наибольшей степени охватить все возможные варианты охраны прав на разработку и предупредить нарушения, а также удлинить срок правовой охраны разработки.

Ключевые слова: интеллектуальная собственность; патент на изобретение; фармацевтическая разработка; патентная охрана; лекарственные средства; коммерциализация; стратегическое планирование; формула Маркуша

Для цитирования: Аникеева М.Ю., Горбунова Ю.А., Пикина Н.А. Элементы стратегического планирования патентной охраны фармацевтических разработок. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):513–520. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-513-520>

Финансирование. Исследование выполнено в рамках НИР «Формирование эффективных механизмов управления интеллектуальной собственностью в медицине: теория и практика» (5-ЭП-2024).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Marina Yu. Anikeeva¹ 
Yuliya A. Gorbunova¹ 
Nina A. Pikina² 

Elements of Strategic Planning of Patent Protection for Pharmaceutical Inventions

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Federal Institute of Industrial Property,
30/1 Berezhkovskaya Emb, Moscow 125993, Russian Federation

✉ Marina Yu. Anikeeva; anikeevamy@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The commercial success of innovations in medicine and pharmaceuticals depends on the strategic planning of patent protection, with the main elements for consideration being the type of patent protection, the scope of the invention, and the order of obtaining protection documents.

AIM. This study aimed to analyse specific aspects of the strategic planning of patent protection for pharmaceutical inventions.

MATERIALS AND METHODS. The study applied analysis and comparison methods to patent information. Statistical data were prepared using patent databases, including the Rospatent search platform and Questel.

RESULTS. In the Russian Federation, invention patents for methods of treatment and diagnosis are more abundant than pharmaceutical product patents. The most reasonable method for protecting intellectual property rights in the pharmaceutical industry is the stepwise obtaining of different types of protection documents for different objects of patent protection, including inventions, utility models, and industrial designs, as part of one project. The strategy of patent protection for a pharmaceutical invention should consider the type of patent (protection combining the use of patents for inventions, utility models, and industrial designs), the correct determination of the object of patent protection (obtaining a product (substance) patent), and stepwise obtaining and strategic accumulation of different protection documents.

CONCLUSION. The described strategy helps to cover the fullest possible range of rights protection options, prevent patent infringement, and extend the patent protection period for an invention.

Keywords: intellectual property; invention patent; pharmaceutical development; patent protection; medicines; commercialisation; strategic planning; Markush structure

For citation: Anikeeva M.Yu., Gorbunova Yu.A., Pikina N.A. Elements of strategic planning of patent protection for pharmaceutical inventions. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):513–520. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-513-520>

Funding. This study was conducted as part of the research project 'Formation of effective mechanisms for managing intellectual property in medicine: Theory and practice' (5-EP-2024).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В свете последних вызовов, с которыми столкнулась экономика России, в частности в сфере медицины и здравоохранения, решение задач импортозамещения будет содействовать обеспечению населения России качественными и эффективными лекарственными средствами, а также медицинскими изделиями, отвечающими требованиям фармацевтической и биологической безопасности. Особую коммерческую ценность при решении этих задач представляют разрабатываемые новые продукты и технологии

их получения. В связи с этим крайне важно обеспечить их правовую охрану [1].

Обеспечение правовой охраны является одним из ключевых аспектов в выстраивании связей между исследователями-разработчиками и промышленными партнерами, тем самым оказывая значительное влияние на экономику государства.

Цель работы — анализ особенностей стратегического планирования патентной охраны фармацевтической разработки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись отношения в области патентования в фармацевтической отрасли Российской Федерации. В исследовании применяли методы: статистический, сравнительный, классификации и анализа — с целью выявления наиболее значимых групп технологий, тенденций и стратегий патентования на территории Российской Федерации.

Законодательство (ст. 1225 Гражданского кодекса Российской Федерации (ГК РФ)) предлагает на выбор разные формы охраны разработок в сфере медицины и здравоохранения, в том числе в виде объектов патентных прав (изобретение, полезная модель, промышленный образец). В качестве изобретения охраняется техническое решение в любой области, относящееся к продукту (в частности, устройству, веществу, штамму микроорганизма, культуре клеток растений или животных) или способу (процессу осуществления действий над материальным объектом с помощью материальных средств), в том числе к применению продукта или способа по определенному назначению (п. 1 ст. 1350 ГК РФ). В качестве полезной модели охраняется техническое решение, относящее к устройству (п. 1 ст. 1351 ГК РФ), а в качестве промышленного образца охраняется решение внешнего вида изделия промышленного или кустарно-ремесленного производства (п. 1 ст. 1352 ГК РФ).

В ходе исследования проведен анализ патентных портфелей медицинских организаций на территории Российской Федерации. Схема анализа состоит из трех основных этапов [2]:

- 1) формирование поискового запроса, получение охраняемых документов, осуществление выгрузки из патентных баз данных;
- 2) структуризация полученных патентных данных;
- 3) визуальный вывод патентных данных (графическое представление).

Анализ проведен с использованием баз данных: поисковая платформа Роспатента¹, информационно-поисковая система ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности»², в качестве основной поисковой базы был выбран ORBIT INTELLIGENCE (Questel)³.

Патентная информация имеет преимущества по сравнению с другими видами научно-технических сведений, так как патент является

источником информации, включающим сведения об объеме прав патентообладателей [3]. Методика построения патентного исследования соответствует требованиям, приведенным в ГОСТ 15.011-2024 «Интеллектуальная собственность. Патентные исследования. Содержание и порядок проведения».

Для анализа был выбран временной период — последние 20 лет, данное решение было связано с периодом охраны исключительных прав на изобретения. Для формирования поискового запроса были использованы фильтры ORBIT INTELLIGENCE (Questel): технологические области (медицина, фармацевтика, биотехнологии) и правообладатель (***)Минздрава России).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика патентования в фармацевтической отрасли в Российской Федерации. Ежегодно в области медицины, фармацевтики и биотехнологий в России резидентами подается 4000–4500 заявок на изобретения⁴ (рис. 1), что свидетельствует о значимости процедуры получения правовой охраны для организаций, занимающихся медицинскими и фармацевтическими разработками. По данным исследования [4] за период 2001–2023 гг. подведомственными учреждениями Минздрава России (далее — учреждения) получено около 30000 патентов Российской Федерации на изобретение (около трети от всего количества). По состоянию на 1 апреля 2024 г. поддерживаются в силе около 4800 патентов на изобретение, права на которые принадлежат 91 учреждению.

Для дальнейшего анализа все действующие патенты учреждений были сгруппированы в соответствии с верхнеуровневой классификацией на лекарственные средства, медицинские изделия, медицинские технологии. К лекарственным средствам были отнесены химические соединения, белки, антитела, фармацевтические композиции, продукты биотехнологий (штаммы микроорганизмов, культуры клеток растений или животных и т.д.), способы получения соединений, фармацевтических субстанций. К медицинским изделиям были отнесены устройства и аппараты. К медицинским технологиям — способы диагностики, прогнозирования, лечения и др.

¹ <https://searchplatform.rospatent.gov.ru/>

² <https://www.fips.ru/elektronnyye-servisy/informatsionno-poiskovaya-sistema/>

³ <https://www.orbit.com>

⁴ Там же.



Рисунок подготовлен авторами по данным ORBIT INTELLIGENCE (Questel) / The figure is prepared by the authors using data from ORBIT INTELLIGENCE (Questel)

Рис. 1. Динамика подачи заявок на изобретения за 2012–2023 гг.

Fig. 1. Distribution of invention applications submitted in 2012–2023

Первые две категории можно отнести к так называемым «продуктовым» патентам. На территории Российской Федерации прослеживается тенденция превалирования патентов, относящихся к медицинским технологиям, а именно к способам диагностики и лечения заболевания (73% от общего количества действующих патентов), над «продуктовым» патентами, в которые входят лекарственные средства (19%), медицинские изделия (8%).

В случае получения патента в рамках разработки лекарственного средства исключительно на медицинскую технологию при отсутствии патента на продукт (например, структурная формула химического соединения, входящая в состав лекарственного средства) существует ряд рисков, с которыми может столкнуться правообладатель, а именно:

- трудность установления факта незаконного использования медицинской технологии, поскольку подобные технологии являются закрытыми производственными процессами;
- получение патента третьим лицом на аналогичную технологию;
- сложность коммерциализации технического решения, охарактеризованного исключительно в качестве способа, так как на рынке более востребованы «продуктовые» патенты.

Для успешного вывода лекарственного средства на рынок целесообразно использовать стратегию получения правовой охраны в форме последовательного получения разного вида охранных документов в рамках одного проекта на различные объекты интеллектуальной собственности.

Режим патентной правовой охраны. Согласно нормам российского законодательства объектами патентного права являются изобретение, полезная модель, промышленный образец (табл. 1). Получение патента на изобретение является наиболее часто применяемым видом патентной охраны фармацевтических разработок. Патент удостоверяет исключительные права (ст. 1354 ГК РФ) на ограниченный промежуток времени и на конкретной территории. Для получения патента на изобретение необходимо подтвердить, что разработка является новой, имеет изобретательский уровень и может быть промышленно применима (ст. 1350 ГК РФ).

Охрана разработки в рамках одного проекта одновременно в качестве изобретения, полезной модели и промышленного образца позволит обеспечить комплексную охрану интеллектуальной собственности. Этот подход дает возможность максимально закрепить за организацией-разработчиком исключительные права на его использование и коммерциализацию с учетом всех характеристик и аспектов разработки: функциональность, новизну, а также эстетическую ценность. Это позволяет создать многослойную систему защиты, где каждая форма охраны дополняет и усиливает другую.

Объект изобретения. Эффективной стратегией охраны интеллектуальной собственности при разработке лекарственного средства является получение правовой охраны на «продукт». К продуктам относятся вещества (химические соединения (в частности, нуклеиновые кислоты и белки), композиции (составы, смеси), продукты ядерного превращения), штаммы

Таблица 1. Характеристика объектов патентных прав
Table 1. Characteristics of objects of patent protection

Параметры <i>Parameters</i>	Вид объекта патентных прав <i>Types of objects of patent protection</i>		
	Изобретение <i>Invention</i>	Полезная модель <i>Utility model</i>	Промышленный образец <i>Industrial design</i>
Условия патентоспособности <i>Patentability requirements</i>	Новизна; изобретательский уровень; промышленная применимость <i>Novelty; non-obviousness; industrial applicability</i>	Новизна; промышленная применимость <i>Novelty; industrial applicability</i>	Новизна; оригинальность <i>Novelty; originality</i>
Предмет патента <i>Object of protection</i>	Техническое решение: продукт (вещество, химическая формула); способ; применение <i>Technical solution: product (substance, chemical formula); method; application</i>	Устройство <i>Apparatus</i>	Внешний вид изделия <i>Product appearance</i>
Возможность объединения группы объектов в одной заявке <i>Possibility of combining several objects in one application</i>	Допустимо <i>Acceptable</i>	Недопустимо <i>Inacceptable</i>	Допустимо <i>Acceptable</i>
Объем правовой охраны <i>Scope of legal protection</i>	Независимый пункт формулы <i>Independent claim</i>	Независимый пункт формулы <i>Independent claim</i>	Изображение внешнего вида изделия (словесные элементы не охраняются в качестве промышленного образца) <i>Depiction of the appearance of a product (industrial designs do not protect verbal elements)</i>
Сроки действия исключительных прав <i>Patent protection period</i>	20 лет <i>20 years</i>	10 лет <i>10 years</i>	5 лет <i>5 years</i>
Возможность продления правовой охраны <i>Possibility of patent extension</i>	До 5 лет <i>Up to 5 years</i>	Не предусмотрено <i>Not applicable</i>	Каждые 5 лет на срок до 5 лет (в целом не более чем на 25 лет) <i>Up to 5 years every 5 years (no more than 25 years in total)</i>
Периодичность оплаты патентной пошлины <i>Renewal fee frequency</i>	Каждые 5 лет <i>Every 5 years</i>		
Возможность восстановления патента <i>Possibility of patent restoration</i>	В течение 3 лет <i>Within 3 years</i>		

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

микроорганизмов, культуры клеток растений или животных, генетические и белковые конструкции, устройства⁵.
Наибольший объем правовой охраны среди объектов патентных прав, являющихся веществом, имеет патент на несколько химических

соединений (вариантов), охарактеризованных структурной формулой Маркуша. Изначально название «группа Маркуша» было присвоено заявкам, в которых перечислялись химические фрагменты, «выбранные из группы, состоящей из списка альтернатив». Впоследствии термин

⁵ Приказ Министерства экономического развития Российской Федерации от 21.02.2023 № 107 «О государственной регистрации изобретений» (вместе с «Правилами составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений», «Требованиями к документам заявки на выдачу патента на изобретение», «Порядком проведения информационного поиска в отношении заявленного изобретения при проведении экспертизы по существу по заявке на выдачу патента на изобретение и представления отчета о нем», «Порядком публикации отчета об информационном поиске в отношении заявленного изобретения»).

«структура Маркуша» стал обозначать любую химическую структуру, которая содержит необходимую субструктуру и одну или несколько переменных химических групп [4]. Посредством формулы Маркуша, формат которой признан в патентном праве многих стран, можно охватить весь объем альтернатив в одной формуле изобретения⁶.

Особенностью формулы Маркуша является то, что в формуле изобретения указывается не конкретное соединение, а общая структурная формула группы химических соединений со схожей структурой, различающихся заместителями и (или) радикалами. В материалах заявки, содержащей формулу Маркуша, должны быть приведены примеры, подтверждающие возможность получения соединений заявленной структуры с разными по химической природе функциональными группами, а также доказательства возможности использования их по предполагаемому назначению⁷. Данная стратегия патентования позволит патентообладателю получить правовую охрану на соединения (варианты), которые в том числе не раскрыты в патенте. Следовательно, без согласия патентообладателя становится невозможным использование любого химического соединения, охраняемого формулой Маркуша, даже в случае, если данное соединение не входит в состав лекарственного средства. С другой стороны, патентообладатель получает возможность в будущем исследовать свойства охраняемых продуктов, и в дальнейшем перед патентообладателем открываются перспективы применения таких продуктов в новых смежных областях, а также возможность расширения перечня охраняемых продуктов без дополнительной процедуры патентования.

В стратегию патентной охраны наряду с изобретениями, описанными формулами Маркуша, включают селективные изобретения совместно с изобретениями, описанными посредством формулы Маркуша. Селективное изобретение — это химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, но не описанное

как специально полученное и исследованное и при этом проявляющее новые, неизвестные для этой группы свойства в качественном или количественном отношении⁸. Иными словами, в ходе проведения научных исследований может быть выявлено новое химическое соединение с определенными свойствами, структура которого соответствует заявленной ранее в формуле Маркуша, охраняемой действующим патентом. Если данное новое химическое соединение не указано как таковое и не описаны его характеристики, тогда возможно получение патента на селективное изобретение. При подготовке патентной заявки необходимо описать конкретную структуру нового химического соединения, а также указать новые, неизвестные ранее свойства в качественном и (или) количественном отношении.

При написании заявки на получение патента на изобретение в патентных формулах могут быть представлены объекты изобретения разного рода с характеристиками существенных признаков, выраженных в общем виде, которые позволяют охватить возможные варианты или модификации с перспективой совершенствования охраняемого объекта. Преимуществом такого метода являются низкие затраты на оплату патентных пошлин, так как в одном охранном документе представлены объекты разного рода.

Последовательность получения охранных документов. Построение патентной стратегии, посредством которой организация-разработчик поэтапно в рамках одной фармацевтической разработки получает правовую охрану на изобретения, позволяет наиболее широко охватить охрану возможных вариантов или модификаций фармацевтической разработки.

В рамках первого этапа построения такой стратегии следует получить правовую охрану на индивидуальную молекулу либо химическое соединение, охарактеризованное структурной формулой Маркуша. После этого возможно получение охранных документов на фармацевтические композиции (с целью получения лекарственного средства (ЛС1)), а также получение патента на комбинации (в состав которых будут

⁶ WIPO, Summary: further study on the sufficiency of disclosure (Part II), 16–20 October 2023. https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/en/scp_35/scp_35_5_summ.pdf

⁷ Приказ Министерства экономического развития Российской Федерации от 21.02.2023 № 107 «О государственной регистрации изобретений» (вместе с «Правилами составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений», «Требованиями к документам заявки на выдачу патента на изобретение», «Порядком проведения информационного поиска в отношении заявленного изобретения при проведении экспертизы по существу по заявке на выдачу патента на изобретение и представления отчета о нем», «Порядком публикации отчета об информационном поиске в отношении заявленного изобретения»). Там же.

⁸ Там же.

входить ЛС1 и уже ранее известные лекарственные средства), при этом патентование возможно при подтверждении нового технического результата и (или) при достижении синергетического эффекта. Финальным этапом при патентовании «фармацевтических изобретений» является получение охранных документов на способы изготовления (получения) указанных композиций и комбинаций, способы диагностики заболеваний, а также на применение фармацевтических композиций и (или) комбинаций по определенному назначению.

Особое место при разработке патентной стратегии занимает определение вариантов охраны промежуточных продуктов фармацевтических разработок. Решение вопроса об утилизации и вторичном применении таких продуктов, а также отходов производства, включается в перечень первоочередных мероприятий при разработке процессов производства лекарственных средств. Охрана промежуточных продуктов фармацевтических разработок для правообладателей может оказать значительное влияние на развитие конкурентного преимущества компании. Использование промежуточных продуктов в совершенно иных сферах деятельности может привести к разработке новых технологий, которые предоставят компании преимущество на рынках, что поспособствует стимулированию инноваций. В рамках разработки стратегии охраны промежуточного продукта в качестве изобретения правовая охрана может быть предоставлена на структуру промежуточного продукта (например, структурную формулу химического соединения или структурные характеристики биотехнологического объекта), способ получения промежуточного продукта и его применение по определенному назначению.

Следующий этап в построении патентной стратегии в рамках одного проекта — получение охранных документов на другие объекты патентных прав.

Патент на полезную модель предоставляет охрану технического решения, относящегося к устройству (ст. 1351 ГК РФ). При рассмотрении фармацевтических разработок получение патента на полезную модель возможно, например, при патентовании устройства для очистки вещества от примесей либо разработке или доработке технологического устройства (отдельного его конструктивного элемента или производственной линии), они могут быть также запатентованы в качестве полезной модели.

Возможно получение патента на промышленный образец, который предоставляет охрану внешнего вида изделия промышленного или кустарно-ремесленного производства (ст. 1352 ГК РФ). Данным способом можно охранять: геометрические параметры или внешнее оформление лекарственной формы (а именно таблетки, капсулы), например цвет, рисунок, узор, нанесенный на оболочку; вид первичной упаковки лекарственного средства, например нестандартное решение внешнего вида, нанесенный узор и сочетание цветов; вид вторичной упаковки лекарственного средства, например нестандартное решение внешнего вида, нанесенный узор и сочетание цветов. Нестандартное решение внешнего вида объектов будет привлекать внимание покупателей и поэтому дает преимущество производителю на рынке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа возможных форм патентной охраны разработок в сфере медицины и здравоохранения в соответствии с законодательством Российской Федерации определены элементы стратегического планирования получения патентной охраны фармацевтических разработок:

- правовая охрана фармацевтических разработок с использованием разных объектов интеллектуальной собственности. Такой подход позволит многократно снизить возможность нарушения исключительных прав. Охрана разработок в разных режимах позволяет всесторонне охватить аспекты фармацевтической разработки, а также в случае нарушения исключительных прав доказать факт нарушения будет легко;
- получение патента на изобретение на продукт, а именно вещество (химическое соединение). Наличие патента на химические соединения, охватывающие несколько вариантов структурной формулы (в формате формулы Маркуша), предоставляет уникальные возможности для разработчиков новых веществ;
- получение охранных документов не одновременно, а в течение длящегося периода. Это позволит продлить срок охраны разработок и дольше иметь коммерческие преимущества на рынке.

Следует также отметить, что отсутствие должного стратегического планирования получения правовой охраны влияет на степень привлекательности и возможность коммерциализации продукции. В случае отсутствия достаточной

степени охраны объектов интеллектуальной собственности повышаются правовые, коммерческие и налоговые риски бизнес-процессов

и потенциальные инвесторы и индустриальные партнеры будут в меньшей степени заинтересованы в сотрудничестве.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Allred BB, Park WG. The influence of patent protection on firm innovation investment in manufacturing industries. *J Int Manag.* 2007;13(2):91–109. <https://doi.org/10.1016/j.intman.2007.02.001>
2. Lei L, Qi J, Zheng K. Patent analytics based on feature vector space model. *IEEE Access.* 2019;7:45705–15. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2909123>
3. Abbas A, Zhang L, Khan SU. A literature review on the state-of-the-art in patent analysis. *World Pat Inf.* 2014;37:3–13. <https://doi.org/10.1016/j.wpi.2013.12.006>
4. Косенко ВВ, Беланов КЮ, Федорова ДИ, Попов НВ. Исследование патентных портфелей подведомственных организаций Минздрава России. *Вестник ФИПС.* 2024;3(1):74–82. Kosenko VV, Belanov KYu, Fedorova DI, Popov NV. Research of patent portfolios of subordinate organizations of the Ministry of Health of Russia. *Bulletin of Federal Institute of Industrial Property.* 2024;3(1):74–82 (In Russ.). EDN: [HIISRA](https://www.edn.ru)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.А. Горбунова — концепция работы, написание текста рукописи, участие в формулировании заключения, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; М.Ю. Аникеева — проведение аналитических исследований в сфере интеллектуальной собственности, работа с иллюстративным материалом, участие в формулировании заключения; Н.А. Пикина — работа с источниками литературы.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Yuliya A. Gorbunova conceptualised the study, drafted the manuscript, participated in drawing the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. Marina Yu. Anikeeva conducted analytical research in the sphere of intellectual property, worked with the graphical material, and participated in drawing the conclusions. Nina A. Pikina worked with literature sources.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Аникеева Марина Юрьевна / Marina Yu. Anikeeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5006-2879>

Горбунова Юлия Александровна / Yuliya A. Gorbunova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4562-836X>

Пикина Нина Александровна / Nina A. Pikina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2488-2773>

Поступила 09.09.2024

После доработки 09.10.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Received 9 September 2024

Revised 9 October 2024

Accepted 21 October 2024



Д.В. Баландин 
Д.И. Федорова 

Применение механизмов государственно-частного партнерства для обеспечения инновационного развития отрасли здравоохранения

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

✉ Баландин Дмитрий Владленович; balandindv@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Исследование отношений в области государственной поддержки инновационного развития отрасли здравоохранения, в частности института государственно-частного партнерства, приобретает особую актуальность на фоне формирования технологического суверенитета при сложившейся геополитической ситуации. В условиях санкций и экономического кризиса, возможного дефицита национальных инновационных медицинских продуктов, устойчиво конкурирующих с экспортными, российское государство сталкивается с необходимостью финансирования разработок и производства инновационных медицинских продуктов, в том числе с привлечением частных партнеров (инвесторов). При формировании технологического суверенитета необходимо привлечение механизмов государственно-частного партнерства, что позволит увеличить приток частного капитала и компетенций и может существенно повлиять на сроки разработки, реализации и внедрения инновационных медицинских продуктов, улучшить качество медицинской помощи и производство лекарственных средств и медицинских изделий.

ЦЕЛЬ. Анализ существующих механизмов государственно-частного партнерства для развития отечественной сферы здравоохранения и научно-технической отрасли в рамках взаимодействия государство — бизнес и выявление оптимальных моделей при разработке, реализации, внедрении и производстве инновационных медицинских продуктов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании использовался информационно-аналитический подход для определения наиболее перспективных механизмов инновационного развития здравоохранения с акцентом на модели государственно-частного партнерства. Объектом исследования являлось федеральное законодательство Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В статье рассмотрены часто встречающиеся формы возможного участия и поддержки государством инновационного развития здравоохранения с целью роста эффективности и масштабирования реализации и внедрения инновационных медицинских продуктов. Рассмотрено применение финансирования проектов технологического суверенитета, расширение сферы действия преференциальных режимов и концепция применения модели государственно-частного партнерства. В статье представлены механизмы реализации государственно-частного партнерства через различные формы, включая специальные инвестиционные контракты, концессионные соглашения, соглашения о государственно-частном партнерстве. Эти механизмы позволяют передавать объекты инфраструктуры в управление частным партнерам, что может включать производственные мощности, исследовательские центры и другие объекты, необходимые для инновационного развития. Особое внимание уделено рассмотрению условий и особенностей концессионных соглашений в сфере здравоохранения, таких как распределение ответственности и обязанностей

сторон, применение риск-ориентированного подхода и выявление в сложившейся деловой практике необходимых для сторон условий.

ВЫВОДЫ. При реализации государственно-частных партнерств в сфере инновационного развития отрасли здравоохранения необходимо учитывать и преодолевать сдерживающие факторы, в том числе технологические и административные барьеры, которые могут препятствовать эффективному развитию. Наиболее предпочтительной формой реализации государственно-частного партнерства является, по мнению авторов, модель концессионного соглашения.

Ключевые слова: государство; бизнес; частный сектор; инвестиции; государственно-частное партнерство; концессионное соглашение; медицинский продукт; инновационные проекты; коммерциализация; инновационное развитие отрасли здравоохранения; здравоохранение

Для цитирования: Баландин Д.В., Федорова Д.И. Применение механизмов государственно-частного партнерства для обеспечения инновационного развития отрасли здравоохранения. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):521–532. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-521-532>

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dmitrii V. Balandin 
Darya I. Fedorova 

Application of Public-Private Partnership Mechanisms to Ensure Innovative Development of the Healthcare Sector

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

✉ **Dmitrii V. Balandin;** balandindv@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The pursuit of technological sovereignty in the current geopolitical situation has led to a growing emphasis on studying relations in the field of government support for healthcare innovation, in particular, the institute of public-private partnership (PPP). In the face of the challenges presented by sanctions, the economic crisis, and a potential deficit in sustainably competitive national innovative medical products, the Russian government is confronted with the necessity of financing the development and production of innovative medical products, including through involving private partners (investors). The use of PPP mechanisms is essential for the achievement of technological sovereignty. In addition to attracting private capital and competences, PPP mechanisms can significantly accelerate the development, realisation, and introduction of innovative medical products, improve the quality of medical care, and increase the production of medicines and medical devices.

AIM. This study aimed to analyse existing PPP mechanisms for the development of the Russian healthcare, science, and technology sectors within the framework of state-business relations and to identify optimal models for the development, realisation, introduction, and production of innovative medical products.

MATERIALS AND METHODS. The study analysed Russian federal legislation using an information-based analytical approach to identify the most promising mechanisms for innovative development in healthcare, with a focus on PPP models.

RESULTS. The article considers frequently encountered forms of possible government involvement in and support of innovative healthcare development with the aim of increasing efficiency and scaling up the realisation and introduction of innovative medical products. Additional aspects covered include the funding of technological sovereignty projects, the expansion of preferential regimes, and the concept of using PPP models. The article presents various PPP realisation mechanisms, including special investment contracts, concession agreements, and PPP agreements, which allow placing infrastructure facilities under the management of private partners.

The transferred facilities may include production facilities, research centres, and other facilities necessary for innovative development. The article pays particular attention to the terms and features of concession agreements in the healthcare sector, considers the distribution of duties and responsibilities between the parties involved, and investigates the use of the risk-based approach. Additionally, the article analyses established business practices to identify conditions that are necessary for the parties to a concession agreement.

CONCLUSIONS. The realisation of PPP projects in the innovative development of the healthcare sector requires taking into account and overcoming constraining factors, including technological and administrative barriers that may hinder effective development. The authors believe that the most preferable PPP form is the concession agreement model.

Keywords: government; business; private sector; investments; public-private partnership; concession agreement; medical product; innovative projects; commercialisation; innovative development of the health care sector; health care

For citation: Balandin D.V., Fedorova D.I. Application of public-private partnership mechanisms to ensure innovative development of the healthcare sector. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):521–532. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-521-532>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сфера здравоохранения получает значительную государственную поддержку, направленную на обеспечение ее инновационного развития. Ключевыми направлениями поддержки являются государственные программы и стратегии; расширение преференциальных режимов; государственно-частное партнерство (ГЧП) [1].

В современных реалиях развития экономики Российской Федерации ГЧП стало одной из самых актуальных и обсуждаемых тем. Это связано с необходимостью привлечения частных инвестиций для финансирования крупных проектов и обеспечения эффективного управления государственными ресурсами.

Изучение ГЧП и инвестиционных соглашений является актуальной задачей благодаря появлению новых форм взаимодействия между государственным и частным секторами. В области здравоохранения предполагается возрастание заинтересованности совместными проектами между публичными и частными партнерами в связи с внесенным законопроектом от 30.08.2024 № 709876-8, предлагающим изменения в действующее законодательство в области концессионных соглашений и соглашений о ГЧП на объекты здравоохранения¹.

Проекты в сфере здравоохранения часто направлены на достижение долгосрочных целей, таких

как снижение смертности, улучшение качества медицинской помощи и повышение доступности услуг [2]. Государственное участие обеспечивает стабильность и надежность их реализации, в том числе гарантируя стабильность законодательства, неизменность системы налогообложения и иных преференций, что необходимо для планирования и реализации крупномасштабных проектов в здравоохранении. Частные инвесторы предпочитают выбирать проекты с государственной поддержкой, поскольку они обеспечивают более высокий уровень стабильности и гарантий возврата инвестиций в рамках проектов с длинным жизненным циклом, где возврат инвестиций может занять много лет.

Цель работы — анализ существующих механизмов государственно-частного партнерства для развития отечественной сферы здравоохранения и научно-технической отрасли в рамках взаимодействия государство — бизнес и выявление оптимальных моделей при разработке, реализации, внедрении и производстве инновационных медицинских продуктов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании применялся информационно-аналитический метод с целью выявления наиболее приемлемых механизмов для обеспечения инновационного развития отрасли здравоохранения, особое внимание среди которых уделено модели государственно-частного партнерства.

¹ Законопроект от 30.08.2024 № 709876-8 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Государственно-частное партнерство в российском законодательстве. Государственно-частное партнерство (ГЧП) традиционно ассоциируется с совместными инвестициями государства и частного сектора в инфраструктурные или инновационные проекты или предоставление общественных услуг [3]. Однако в силу того что законодательством Российской Федерации определение понятия «государственно-частное партнерство» нормативно было установлено лишь в 2015 г., настоящее понятие широко применялось в различных нормативных актах, порождая правовые коллизии в связи с различным понятийным аппаратом: в Бюджетном кодексе Российской Федерации, Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года², в ряде государственных программ. В связи с этим в доктрине сложились два подхода к определению понятия ГЧП — в узком и широком смыслах [4]. В узком смысле ГЧП представляет собой форму взаимодействия публичного и частного партнеров, закрепленную в основном законодательном акте, регулирующем ГЧП в России, Федеральном законе от 13.07.2015 № 224-ФЗ «О государственно-частном партнерстве, муниципально-частном партнерстве в Российской Федерации и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». Согласно этому закону «государственно-частное партнерство — это юридически оформленное на определенный срок сотрудничество между публичным партнером и частным партнером, основанное на объединении их ресурсов для реализации проекта в сфере ГЧП»³. В широком смысле ГЧП охватывает более всеобъемлющий спектр взаимодействий между государственными органами и частными компаниями, выходя за рамки строго определенных юридических форматов.

На федеральном уровне были приняты и действуют следующие законы, регулирующие отдельные формы ГЧП: соглашения о разделе продукции регулируются Федеральным законом от 30.12.1995 № 225-ФЗ «О соглашениях о разделе продукции»; концессионные соглашения — Федеральным законом от 21.07.2005 № 115-ФЗ «О концессионных

соглашениях»; специальный инвестиционный контракт — Федеральным законом от 31.12.2014 № 488-ФЗ «О промышленной политике в Российской Федерации»; соглашения об осуществлении предпринимательской деятельности в границах территории с особым режимом экономической деятельности — Федеральным законом от 22.07.2005 № 116-ФЗ «Об особых экономических зонах Российской Федерации».

О том, какое значение для экономического развития нашего государства имеет ГЧП, свидетельствуют подходы федеральных органов исполнительной власти к этому вопросу⁴. Анализируя отраслевое законодательство, мы установили, что одной из целей является развитие всей сферы отношений ГЧП. В качестве примера можно привести ст. 16.1 Федерального закона от 23.08.1996 № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике», в которой одним из принципов государственной поддержки инновационной деятельности называют приоритетное использование рыночных инструментов и инструментов ГЧП для стимулирования инновационной деятельности.

На текущий момент аналогичные идеи заложены в рамках программы «Приоритет 2030»⁵, которая также затрагивает отрасль здравоохранения и позволяет сконцентрировать ресурсы для обеспечения вклада российских университетов в достижение национальных целей развития Российской Федерации на период до 2030 г. и повысить научно-образовательный потенциал университетов и научных организаций, в том числе в ходе взаимодействия с частными отечественными организациями.

Важно также отметить, что в Государственную думу Российской Федерации внесен законопроект от 30.08.2024 № 709876-8, который предполагает изменения действующего законодательства, регулирующего отношения в области концессионных соглашений и соглашений о ГЧП в сфере здравоохранения, в целях совершенствования правового регулирования механизмов заключения концессионных соглашений и соглашений о ГЧП, соглашений о муниципально-частном партнерстве

² Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17.11.2008 № 1662-р «О Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года» (вместе с «Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года»).

³ Федеральный закон от 13.07.2015 № 224-ФЗ «О государственно-частном партнерстве, муниципально-частном партнерстве в Российской Федерации и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».

⁴ Поручение Президента Российской Федерации от 29.02.2024 № Пр-616.

⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 13.05.2021 № 729 «О мерах по реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

в отношении объектов здравоохранения. Данные изменения могут способствовать повышению показателей в национальной экономике здравоохранения и возрастанию заинтересованности совместными проектами между публичными и частными партнерами.

Механизмы государственной поддержки инновационного развития отрасли здравоохранения.

Наиболее значимым на сегодняшний день механизмом участия и поддержки государством инновационного развития отрасли здравоохранения является финансирование проектов, направленных на формирование технологического суверенитета Российской Федерации в рамках постановления Правительства Российской Федерации от 02.12.2023 № 2064⁶ и постановления Правительства Российской Федерации от 15.04.2023 № 603⁷. В указанных нормативно-правовых актах утверждены приоритетные направления государственной политики Российской Федерации по развитию инвестиционной деятельности, включая производство медицинских (фармацевтических) продуктов, а также услуг медицинской науки, путем привлечения внебюджетных средств в проекты, а также условия кредитования проектов технологического суверенитета и проектов структурной адаптации экономики Российской Федерации. Примером реализации такой политики является деятельность Внешэкономбанка (ВЭБ РФ) по формированию перечня проектов технологического суверенитета и проектов структурной адаптации экономики Российской Федерации.

Одним из препятствий и сложностей механизма достижения технологического суверенитета является необходимость получения статуса отечественного инновационного производителя медицинского продукта и определение объема локализации отечественных производств данных групп препаратов, что является условием для включения в перечень организаций, выполняющих проекты технологического суверенитета. Это усложняет процесс из-за необходимости соответствия строгим критериям и обеспечения полного контроля над производственным процессом, включая исключение любых импортных

компонентов с целью гарантии независимости и качества продукции.

Существует риск, что исключительные права на результаты интеллектуальной деятельности (РИД), необходимые для реализации проектов, могут принадлежать третьим лицам или их использование может нарушать права других сторон [5]. Тем не менее, даже несмотря на этот недостаток, РИД в контексте ГЧП будут обеспечивать гарантию возврата инвестиций для частного участника.

Вторым механизмом поддержки деятельности в области разработки инновационных медицинских продуктов и производства является расширение преференциальных режимов для отечественных производителей, являющееся ключевым направлением в стратегии развития промышленности Российской Федерации в отрасли здравоохранения. Этот подход направлен на стимулирование локализации полного цикла производства медицинской продукции, включая синтез молекулы действующего вещества, и повышение конкурентоспособности российских производителей на внутреннем и внешнем рынках. Преференциальные режимы будут применяться не только на этапе производства готовой фармацевтической продукции, но и на этапах разработки, синтеза активных фармацевтических субстанций и других ключевых процессов. Это будет способствовать полной локализации цикла производства, что позволит российским компаниям контролировать все этапы создания лекарственных средств и медицинских изделий. Расширение преференциальных режимов предполагает приоритетное использование локально произведенных лекарственных препаратов в медицинской практике. Также может способствовать увеличению доли отечественной фармацевтической продукции в государственных закупках и медицинских учреждениях. В рамках расширения преференциальных режимов предполагается совершенствование механизмов защиты прав правообладателей, особенно в контексте государственных закупок.

В то же время необходимо учитывать последствия, к которым может привести применение механизмов расширения преференциальных

⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 02.12.2023 № 2064 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации».

⁷ Постановление Правительства Российской Федерации от 15.04.2023 № 603 «Об утверждении приоритетных направлений проектов технологического суверенитета и проектов структурной адаптации экономики Российской Федерации и Положения об условиях отнесения проектов к проектам технологического суверенитета и проектам структурной адаптации экономики Российской Федерации, о представлении сведений о проектах технологического суверенитета и проектах структурной адаптации экономики Российской Федерации и ведении реестра указанных проектов, а также о требованиях к организациям, уполномоченным представлять заключения о соответствии проектов требованиям к проектам технологического суверенитета и проектам структурной адаптации экономики Российской Федерации».

режимов. Чрезмерное квотирование и преференции для отечественных производителей могут привести к снижению доступности некоторых видов терапии для пациентов, если российские производители не смогут обеспечить необходимое качество и количество препаратов. Необходимо найти баланс между поддержкой отечественных разработок и производства инновационных медицинских продуктов и обеспечением доступности необходимых препаратов для пациентов. Это требует тщательного планирования и мониторинга результатов реализации преференциальных режимов.

Последним рассматриваемым механизмом, применяемым в области здравоохранения, является государственно-частное партнерство. ГЧП может реализовываться в различных формах, включая концессионные соглашения, контракты жизненного цикла, государственные закупки, аренда с инвестиционными обязательствами, соглашения о ГЧП, долгосрочные контракты с инвестиционной составляющей [6]. В каждой из этих форм инвестиции могут включать как материальные, так и нематериальные активы. Нематериальные активы, такие как объекты патентных прав и ноу-хау, играют все более значимую роль в современных инвестиционных проектах.

В условиях ограниченных бюджетных ресурсов государство ищет способы привлечения частного капитала для строительства и модернизации инфраструктурных объектов, а также развития различных технологических и социальных отраслей человеческого общества. ГЧП позволяет реализовывать крупные инфраструктурные и инновационные проекты без значительного увеличения государственных затрат. Частные компании часто обладают более высокой эффективностью и инновационным потенциалом, что может привести к улучшению качества предоставляемых общественных услуг. ГЧП способствует внедрению передовых технологий и управленческих практик в государственный сектор [7].

В современной экономике Российской Федерации существует острая необходимость в развитии взаимодействия между государственным и частным секторами, особенно в социально значимых отраслях народного хозяйства. Это взаимодействие может помочь привлечь частный

капитал к решению задач по развитию национальной инфраструктуры, что, в свою очередь, может привести к улучшению качества жизни населения и ускорению экономического роста. Оценка социальных эффектов от партнерства на федеральном, региональном и местном уровнях является важной задачей для эффективного развития ГЧП.

ГЧП является одной из форм оптимизации исполнения государством своих обязанностей перед обществом, поскольку появляется дополнительный субъект, распределяющий финансовую, административную и управленческую нагрузку [8]. Партнерство характеризуется соглашениями между публичной и частной сторонами по поводу производства и оказания инфраструктурных услуг. Целью таких соглашений является привлечение дополнительных инвестиций и повышение эффективности бюджетного финансирования. ГЧП позволяет государству более эффективно использовать бюджетные средства, привлекая частные инвестиции для финансирования инфраструктурных и инновационных проектов.

Объектами таких соглашений в отрасли здравоохранения могут выступать создание и модернизация медицинских объектов, таких как больницы, поликлиники, специализированные отделения, производственные объекты и линии, модернизируемое и высокотехнологичное оборудование [9], объекты, предназначенные для санаторно-курортного лечения, центры коллективного пользования, РИД.

Регулирование ГЧП осуществляется через различные нормативно правовые акты, которые устанавливают правила, процедуры и механизмы взаимодействия между государственными органами и частными компаниями.

Применение механизма государственно-частного партнерства в рамках реализации проектов инновационного развития отрасли здравоохранения. В рамках применения механизма ГЧП могут рассматриваться различные формы соглашений. По нашему мнению, а также основываясь на статистических данных Национального центра ГЧП⁸ и Ассоциации инфраструктурных инвесторов и кредиторов (АИИК)⁹, для успешной реализации проектов наиболее эффективными инструментами являются модели специального

⁸ [Основные тренды и статистика рынка ГЧП по итогам 2023 года: аналитический дайджест. Декабрь 2023. Национальный центр ГЧП.](#)

⁹ [Аналитический дайджест АИИК. Выпуск № 1. Государственно-частное партнерство в России. Итоги 2023 года и основные тренды. Ассоциация инфраструктурных инвесторов и кредиторов \(АИИК\).](#)

инвестиционного контракта, соглашения о ГЧП, контракты жизненного цикла и концессионные соглашения. Эти механизмы обеспечивают необходимую стабильность и поддержку для привлечения инвестиций и внедрения современных технологий в проекты отрасли здравоохранения. По данным Национального центра ГЧП, на конец 2023 г. в отрасли здравоохранения реализовывалось 56 проектов в форме ГЧП¹⁰. Реализация проектов инновационного развития здравоохранения может быть осуществлена путем заключения концессионных соглашений в различных формах, включая BOT (Build–Operate–Transfer, рус. строительство – управление – передача), где концессионер строит, эксплуатирует и затем передает объект государству по истечении срока соглашения. Другие формы ГЧП, такие как специальные инвестиционные контракты (СПИК), также могут быть применены для поддержки инновационных проектов в отрасли здравоохранения.

Данная форма инвестирования также представляется в форме меры поддержки в рамках проекта СПИК 2.0¹¹. На территории Российской Федерации главной целью СПИК является реализация промышленных проектов, которые предусматривают внедрение современных технологий, позволяющих осуществлять производство продукции, конкурентоспособной на мировом уровне¹². В отличие от иных форм ГЧП, таких как концессионное соглашение, законодатель не определяет отраслевую принадлежность данного контракта. СПИК может быть заключен в различных секторах промышленности, за исключением производства алкогольной продукции, алкоголя и табачных изделий. В рамках СПИК инвестор обязан выполнить условия создания, модернизации или освоения промышленного производства, а Российская Федерация или ее субъект – обеспечить меры стимулирования, включая налоговые и таможенные льготы, а также упрощенный порядок получения статуса российского производителя. СПИК может быть заключен с участием федерального органа исполнительной власти, который, в свою очередь, может наделить подведомственное учреждение отдельными правами заказчика проекта по контролю за соблюдением условий специального инвестиционного контракта. В роли оператора при заключении СПИК может выступать Индустриальный фонд развития. Инвестор

берет на себя ответственность за финансирование производства промышленной продукции, а также инвестиционные, коммерческие и производственные риски. Публичный партнер, с другой стороны, несет правовые и управленческие риски.

Ключевая особенность СПИК, отличающая его от концессионных соглашений и соглашений о ГЧП, заключается в том, что государство не инвестирует бюджетные средства или имущество в объект контракта. Вместо этого государство создает для инвестора благоприятные условия для реализации инвестиционного проекта, обеспечивая меры стимулирования. В результате государство получает экономический эффект в виде создания добавочного продукта, новых рабочих мест и налоговых поступлений от нового бизнеса, а не в получении в собственность имущества.

Заключившему СПИК инвестору предоставляются следующие гарантии:

- в случае введения новых запретов или ограничений или изменения обязательных требований к промышленной продукции и связанным с ними процессам эти изменения не будут применяться к инвестору в течение срока действия контракта, если они вступили в силу после заключения контракта;
- совокупная налоговая нагрузка на доходы инвестора не будет увеличена по сравнению с моментом заключения контракта в соответствии с законодательством о налогах и сборах;
- стабильность совокупной налоговой нагрузки и налогового режима на весь срок действия контракта, что обеспечивает инвестору предсказуемость и стабильность условий при реализации инвестиционного проекта.

Таким образом, СПИК отличается рядом положительных характеристик, включая создание благоприятного режима для частных инвесторов с предоставлением льгот, гарантий и преференций, обеспечение стабильности инвестиций и мер поддержки, обязательства и ответственность обеих сторон, защиту от негативных последствий изменений законодательства, функционирование как платформы для сбора эффективных решений и административную поддержку федеральных и региональных властей.

¹⁰ Основные тренды и статистика рынка ГЧП по итогам 2023 года: аналитический дайджест. Декабрь 2023. Национальный центр ГЧП.

¹¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 16.07.2020 № 1048 «Об утверждении Правил заключения, изменения и расторжения специальных инвестиционных контрактов».

¹² Федеральный закон Российской Федерации от 31.12.2014 № 488-ФЗ «О промышленной политике в Российской Федерации».

Рассматривая практику применения СПИК, следует упомянуть контракт, заключенный в 2017 г. между Российской Федерацией, Санкт-Петербургом и фармацевтической компанией «ГЕРОФАРМ» [10]. Это событие стало важным шагом в развитии механизма СПИК в фармацевтической отрасли. Предметом этого контракта было создание в России полного цикла производства жизненно необходимых лекарственных препаратов, включая препараты инсулина и его аналогов. Контракт направлен на развитие технологической инфраструктуры и производство биотехнологических препаратов.

Однако модель СПИК в здравоохранении имеет ряд незавершенных проектов, как в случае с компаниями «НоваМедика», «Снабполимер Медицина Нижний Новгород». После недолгого периода реализации из-за экономических трудностей проекты были приостановлены и контракты были расторгнуты.

В рассматриваемых механизмах ГЧП проекты инновационного развития здравоохранения возможно реализовывать через две достаточно похожие модели: концессионные соглашения и соглашения о ГЧП. Концессионное соглашение представляет собой договор между государственным органом (концедентом) и частным инвестором (концессионером) о передаче последнему прав на владение и пользование государственным имуществом для осуществления определенной деятельности, в данном случае производства медицинской продукции [11].

Основными целями концессионного соглашения являются, с одной стороны, реализация общественных интересов и потребностей, а с другой стороны, получение прибыли путем осуществления коммерческой деятельности, связанной с использованием объекта концессионного соглашения. Согласно действующему законодательству¹³ по концессионному соглашению одна сторона (концессионер) обязуется за свой счет создать и (или) реконструировать определенное этим соглашением имущество, право собственности на которое принадлежит или будет принадлежать другой стороне (концеденту), осуществлять деятельность с использованием (эксплуатацией) объекта концессионного соглашения, а концедент обязуется предоставить

концессионеру на срок, установленный этим соглашением, права владения и пользования объектом концессионного соглашения для осуществления указанной деятельности.

Настоящая модель видится привлекательной, поскольку концессионер возлагает на себя ответственность, что стимулирует его к эффективному управлению проектом, а также концессионные проекты могут софинансироваться за счет публичного образования, что распределяет риски между сторонами. Также реализация проектов через модель концессионных соглашений видится предпочтительной в силу наибольшей используемости со стороны субъектов сферы ГЧП, в том числе и в отрасли здравоохранения¹⁴.

Примером эффективного использования модели концессионного соглашения может выступать концессионное соглашение, заключенное между Правительством Пермского края и компанией «Клиника инновационных исследований»¹⁵. Это соглашение было направлено на строительство и дальнейшую эксплуатацию крупного онкологического центра в Перми. Проект оценивается в 32,3 млрд рублей, что делает его одним из крупнейших концессионных проектов в области здравоохранения в России.

Схожую конструкцию с концессионными соглашениями имеют соглашения о ГЧП. Согласно действующему законодательству ГЧП является оформленное на определенный срок и основанное на объединении ресурсов, распределении рисков сотрудничество публичного партнера с одной стороны и частного партнера с другой стороны, которое осуществляется на основании соглашения о ГЧП.

В рамках соглашения о ГЧП или муниципально-частном партнерстве частный партнер берет на себя обязательство создать или реконструировать объекты недвижимого или движимого имущества, технологически связанные между собой, или объекты информационных технологий, предназначенные для осуществления деятельности, предусмотренной соглашением. Частный партнер также обязуется эксплуатировать и технически обслуживать созданные объекты.

В свою очередь, публичный партнер обязуется предоставить частному партнеру права

¹³ Федеральный закон Российской Федерации от 21.07.2005 № 115-ФЗ «О концессионных соглашениях».

¹⁴ Основные тренды и статистика рынка ГЧП по итогам 2022 года: аналитический дайджест. Декабрь 2022. Национальный центр ГЧП.

¹⁵ Постановление Правительства Пермского края от 10.06.2022 № 492-п «О заключении концессионного соглашения в отношении создания онкологического центра в г. Перми и его последующей эксплуатации для оказания медицинской помощи, в том числе в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Пермском крае».

владения и пользования созданными объектами для осуществления деятельности, предусмотренной соглашением, и обеспечить возникновение права собственности частного партнера на объект соглашения. Это означает, что публичный партнер передает частному партнеру право на владение и пользование объектом соглашения, а также обеспечивает его право собственности на этот объект.

Реализация проектов ГЧП предполагает привлечение внебюджетного финансирования, в том числе из различных источников, включая доленое финансирование, предоставленное посредством дополнительных взносов учредителей в уставный капитал и проведения дополнительной эмиссии акций. Законодательство в области концессий и ГЧП допускает принятие на себя публичной стороной части расходов на создание и эксплуатацию объекта соглашения.

Объектами таких соглашений могут выступать создание и модернизация больниц, поликлиник, специализированных отделений, производственных объектов и линий, оборудования [9], а также результаты интеллектуальной деятельности, которые, в свою очередь, являются объектами интеллектуального права. Данное разграничение объекта договоров стало возможным благодаря внесенным в 2018 г. изменениям в перечень объектов вышеназванных соглашений¹⁶. Он был расширен за счет включения в него объектов информационных технологий — программ для электронных вычислительных машин (далее — ЭВМ), баз данных, информационных систем и (или) сайтов в сети Интернет или других информационно-телекоммуникационных сетях, в состав которых входят такие программы для ЭВМ и (или) базы данных, либо совокупность указанных объектов, либо объекты информационных технологий и имущество, технологически связанное с одним или несколькими такими объектами и предназначенное для обеспечения их функционирования или осуществления иной деятельности, предусмотренной соглашением.

Данные изменения открывают возможность рассматривать иные непоименованные формы ГЧП, в частности малые инновационные предприятия (МИП).

Актуальность использования МИП в современной экономике обусловлена рядом факторов. Во-первых, МИП играют важную роль в развитии инновационной экономики, способствуя коммерциализации результатов научной

деятельности и внедрению новых технологий в производство. Они представляют собой эффективный инструмент для преобразования научно-технических знаний в рыночный продукт, что является ключевым фактором для успешного функционирования экономики [12].

Кроме того, МИП характеризуются высокой гибкостью и адаптивностью к требованиям рынка, что позволяет им быстро реагировать на изменения в экономической среде и внедрять инновационные идеи в производство. Это особенно важно в условиях современной экономики, где инновации играют ключевую роль в обеспечении конкурентоспособности и экономического роста.

Однако, несмотря на важность МИП в инновационном развитии, они сталкиваются с рядом проблем, таких как изолированность и ограниченный доступ к ресурсам и финансированию. Это может препятствовать их эффективному функционированию и ограничивать их способность вносить значительный вклад в экономику.

МИП могут рассматриваться в качестве составляющей инвестиционных соглашений в рамках моделей концессий и ГЧП, однако в силу необходимости создания отдельного юридического лица затруднительно реальное выведение МИП как составляющего звена механизма поименованных соглашений в области ГЧП, а также в связи с отсутствием в современной доктрине единого мнения о возможности рассмотрения МИП в качестве формы ГЧП. В соответствии с этим требуется дальнейшее развитие правового понятия и модели ввиду перспективности данной юридической конструкции.

Последней рассматриваемой моделью реализации проектов в отрасли здравоохранения через применение механизмом ГЧП является использование контрактов жизненного цикла (КЖЦ). КЖЦ в отрасли здравоохранения представляет собой комплексный подход к закупке и управлению медицинским оборудованием, охватывающий все этапы его эксплуатации. КЖЦ в отличие от классических госзакупок включает в себя не только стоимость самого медицинского оборудования, но и все связанные с ним услуги на протяжении всего его жизненного цикла. Это охватывает поставку оборудования, монтаж, обучение персонала, техническое обслуживание, ремонт, замену запасных частей и обновление программного обеспечения. Эти контракты позволяют равномерно и прогнозируемо распределить бюджетные расходы, что является

¹⁶ Федеральный закон Российской Федерации от 21.07.2005 № 115-ФЗ «О концессионных соглашениях».

значительным преимуществом по сравнению с системой заключения множества отдельных краткосрочных контрактов, что не приводит к замедлению механизма реализации.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 21.01.2020 № 27 утверждено расширение списка товаров отрасли здравоохранения, ранее закрепленное в Постановлении Правительства Российской Федерации от 28.11.2013 № 1087, которые можно приобретать через модель КЖЦ в рамках Федерального закона от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». В этот расширенный перечень включены сложные медицинские изделия, такие как компьютерные томографы, магнитно-резонансные томографы, рентгеновские установки, а также микроскопы, стерилизаторы.

Согласно аналитическим данным, представленным Правительством Москвы, применение модели КЖЦ является наиболее востребованным в рамках Московского региона, однако одним из ключевых недостатков КЖЦ по сравнению с концессионными соглашениями является их менее комплексный характер и несколько отличные механизмы реализации и регулирования, в частности КЖЦ не имеют специального законодательного регулирования в Российской Федерации, в отличие от концессионных соглашений, также КЖЦ связаны со значительными транзакционными издержками, включая сложности в расчете цены контракта, негибкость в долгосрочном периоде [13].

Модель концессионного соглашения. Использование модели концессионного соглашения видится наиболее предпочтительным, поскольку данная форма ГЧП и инвестирования в структурные объекты здравоохранения является более подходящей для проектов, связанных с капитальным ремонтом и реконструкцией объектов недвижимой собственности. Использование модели СПИК допустимо, если разделять проект на отдельные субпроекты с целью дробления необходимых расходов и поиск финансирования на отдельные этапы в рамках отдельных соглашений. Главное преимущество концессии перед СПИК, КЖЦ и иными инвестиционными контрактами заключается в том, что концессия позволяет привлекать частный капитал

без потери стратегического контроля над жизненно важными системами и объектами страны, а также имеет более комплексный характер по отношению к ранее рассмотренным моделям ГЧП. В рамках концессии государство передает концессионеру только права владения и пользования объектом своей собственности, оставляя за собой право распоряжения ею, но вместе с тем позволяет временно передать ограниченные права собственности частному партнеру, что повышает его уровень заинтересованности и доверия.

Следует также выделить основные недостатки¹⁷ и особенности¹⁸ процесса согласования и заключения концессионных соглашений в медицинской отрасли, основываясь на предложенной форме, разработанной в рамках Постановления Правительства Российской Федерации от 14.02.2009 № 138 «Об утверждении примерного концессионного соглашения в отношении объектов здравоохранения, в том числе объектов, предназначенных для санаторно-курортного лечения»:

- указание всех участников проекта по концессии. В концессионном соглашении необходимо указывать бенефициаров концессионера, если они будут принимать участие в реализации проекта. Указание бенефициаров в концессионном соглашении необходимо для обеспечения прозрачности и подотчетности в реализации проекта, а также для предотвращения возможных рисков и нарушений, связанных с отмыванием денежных средств и вопросами распределения ответственности;
- указание всех объектов проекта по концессии. Необходимо определить весь массив объектов концессионного соглашения, включая все объекты недвижимого имущества, в том числе предназначенные для обслуживания основных объектов здравоохранения, которые предполагают проведение строительных и реконструкционных работ;
- определение порядка выбора концессионера. В соответствии со ст. 21 Федерального закона от 21.07.2005 № 115-ФЗ «О концессионных соглашениях» конкурс на право заключения концессионного соглашения может быть открытым или закрытым. Открытый конкурс позволяет любым лицам представлять заявки на участие¹⁹, а закрытый конкурс ограничен приглашенными лицами, если

¹⁷ Решение Арбитражного суда Республики Алтай от 29.05.2020 по делу № А02-2338/2019.

¹⁸ Аналитический дайджест АИИК. Выпуск № 1. Государственно-частное партнерство в России. Итоги 2023 года и основные тренды. Ассоциация инфраструктурных инвесторов и кредиторов (АИИК).

¹⁹ Постановление Правительства Российской Федерации от 29.02.2024 № 246 «О требованиях при проведении открытого конкурса на право заключения концессионного соглашения».

объект концессионного соглашения имеет стратегическое значение или содержит государственную тайну;

- детальное распределение ответственности сторон концессионного соглашения;
- указание объемов производства медицинской продукции. В проекте концессионного соглашения следует указать количество, себестоимость, сроки производства. Также важным вопросом является указание распределения продукции (будет ли продукция производиться для концедента);
- указание распределения ответственности сторон перед кредитующим банком;
- указание распределения обязанностей сторон (за чей счет производятся работы);
- указание порядка начисления амортизации и проведения ремонта. Начисление амортизации по имуществу, полученному на основании концессионного соглашения, является налоговой льготой, направленной на стимулирование частных инвестиций в фундаментальные проекты. В связи с этим требуется определить порядок амортизации имущества;
- указание порядка налогообложения и получения разрешительных и регистрационных документов. Поскольку в соответствии с Налоговым кодексом Российской Федерации юридические лица имеют право уплачивать налоги за другие организации, то в концессионном соглашении необходимо предусмотреть вопрос налогообложения за объект концессии. В случае с разрешительными документами требуется предусмотреть положения по вопросам распределения обязанностей по получению разрешений на строительство, реконструкцию, ввод в эксплуатацию, регистрацию медицинского продукта, а также пункты, указывающие, на кого будет осуществляться оформление всех необходимых документов;
- указание порядка использования средств индивидуализации. Концессионным соглашением должно быть предусмотрено предоставление концедентом права использования на средства индивидуализации, предназначенные для осуществления деятельности концессионера. Также предусмотреть, будут ли использоваться средства индивидуализации совместно, под каким товарным знаком будет выпускаться продукция. Дополнительно следует разрешить вопрос с тем, кто будет осуществлять государственную регистрацию распоряжения по договору исключительным правом на изобретение, полезную модель, промышленный образец, товарный знак, знак обслуживания, зарегистрированные

топологию интегральной микросхемы, программу для электронных вычислительных машин, базу данных в случае их применения.

В случае имплементирования положений о коммерческой концессии необходимо предусмотреть предоставление комплекса исключительных прав в федеральном органе исполнительной власти по интеллектуальной собственности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение механизмов ГЧП может способствовать эффективному инновационному развитию отрасли здравоохранения. ГЧП позволяет привлечь необходимые инвестиции, внедрить новые технологии и, как следствие, повысить качество и доступность медицинской и фармацевтической продукции. Однако для успешной реализации таких проектов необходимо предусмотреть множество деталей, включая правовое регулирование ответственности сторон и третьих заинтересованных лиц, учет особенностей объемов предполагаемого производства и распределения полученных ресурсов, распределение обязанностей сторон концессии, а также финансовые и организационные механизмы управления интеллектуальной собственностью. Только при условии детального планирования и учета всех аспектов ГЧП можно достичь желаемых результатов и обеспечить инновационное развитие отрасли здравоохранения.

Концессионные соглашения, которые являются одним из способов реализации модели ГЧП, часто рассматриваются как наиболее предпочтительный вариант для реализации проектов в фармацевтической отрасли. Эти соглашения выступают в качестве эффективного механизма для привлечения инвестиций, модернизации производственных процессов и повышения качества медицинской продукции.

Концессионные соглашения обеспечивают четкую правовую базу, которая гарантирует соблюдение всех необходимых нормативных требований и стандартов при реализации инновационного развития здравоохранения. Это особенно важно, поскольку производство и обращение медицинских продуктов подлежат строгому регулированию на территории Российской Федерации. Следовательно, концессионные соглашения не только привлекают необходимые инвестиции, но и обеспечивают прозрачность и соответствие всех операций действующему законодательству, что является фундаментальным условием для успешной реализации проектов инновационного развития области здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Костин КБ, Шанава ЛА. Ключевые тенденции развития российского фармацевтического рынка в условиях неопределенности. *Экономика, предпринимательство и право*. 2022;12(5):1639–58. Kostin KB, Shanava LA. Key trends in the development of the Russian pharmaceutical market amidst uncertainty. *Journal of Economics, Entrepreneurship and Law*. 2022;12(5):1639–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.18334/epp.12.5.114635>
2. Смышляев АВ, Мельников ЮЮ, Артемова ПВ. Государственно-частное партнерство в здравоохранении и его роль в формировании новой модели медицинской организации: отечественная практика и зарубежный опыт. *Проблемы экономики и юридической практики*. 2018;(5):292–7. Smyshlyaev AV, Melnikov YuYu, Artemova PV. Public-private partnership in health care and its role in the formation of a new model of medical organization: domestic practice and foreign experience. *Economic Problems and Legal Practice*. 2018;(5):292–7 (In Russ.). EDN: [YOGGMP](#)
3. Забуга СШ, Прохоров ВВ, Погорелов ИЗ. Обоснование необходимости совершенствования российской концепции государственно-частного партнерства. *Управленческий учет*. 2023;(3):45–50. Zabuga SS, Prokhorov VV, Pogorelov IZ. Justification of the need to improve the Russian concept of public-private partnership. *Management Accounting*. 2023;(3):45–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.25806/uu3202345-50>
4. Яцечко СС, Альпидовская МЛ. Подходы к определению сущности понятия «государственно-частное партнерство»: российская практика. *Экономика устойчивого развития*. 2019;(3):91–5. Yatsechko SS, Alpidovskaya ML. Approaches to definition of essence of concept "public-private partnership": Russian practice. *Economics of Sustainable Development*. 2019;(3):91–5 (In Russ.). EDN: [JKWKCQ](#)
5. Смышляев АВ. Формы реализации проектов в сфере государственного частного партнерства: правовой аспект. *Юрист*. 2022;(11):47–53. Smyshlyaev AV. Forms of project implementation in the sphere of public-private partnership: the legal aspect. *Lawyer*. 2022;(11):47–53 (In Russ.). EDN: [JWLTOM](#)
6. Соколов АБ, Филатов ВИ. Новые инструменты инвестиционной поддержки проектов в области технологического суверенитета. *Мир новой экономики*. 2023;17(3):91–108. Sokolov AB, Filatov VI. New instruments for investment support of technology sovereignty projects. *The World of New Economy*. 2023;17(3):91–108 (In Russ.). <https://doi.org/10.26794/2220-6469-2023-17-3-91-108>
7. Фроловский НГ. Учреждение здравоохранения как «третье лицо» в обязательствах государственно-частного партнерства: особенности правового положения. *Медицинское право*. 2023;(3):15–8. Frolovsky NG. A healthcare institution as a "third party" in public-private partnership obligations: features of the legal position. *Medical Law*. 2023;(3):15–8 (In Russ.). EDN: [RGJYXB](#)
8. Махортов ЕА, Семченков АС. Государственно-частное партнерство. *Вестник Московского университета. Серия 12: Политические науки*. 2007;(6):41–51. Makhortov EA, Semchenkov AS. Public-private partnership. *Moscow University Bulletin. Series 12: Political Science*. 2007;(6):41–51 (In Russ.). EDN: [PFHHFZ](#)
9. Матияшук СВ. О реализации проектов государственно-частного партнерства в сфере здравоохранения. *Медицинское право*. 2022;(2):8–13. Matiyaschuk SV. On the implementation of public-private partnership projects in healthcare. *Medical Law*. 2022;(2):8–13 (In Russ.). EDN: [IQZQIN](#)
10. Сазыкина МЮ, Мамлеева ЭР, Трофимова НВ. Специальный инвестиционный контракт как инструмент развития территории муниципальных образований, в пределах которых расположена особая экономическая зона «Алга». *Уфимский гуманитарный научный форум*. 2021;(3):90–7. Sazykina MYu, Mamleeva ER, Trofimova NV. Special investment contract as a tool for the development of the territory of municipal formations within which the special economic zone "Alga" is located. *Ufa Humanitarian Scientific Forum*. 2021;(3):90–7 (In Russ.). EDN: [ZHDQXS](#)
11. Курдюкова ОС. Государственно-частное партнерство в здравоохранении России на современном этапе. *Государственная власть и местное самоуправление*. 2022;(8):19–20. Kurdyukova OS. Public private partnership in Russian healthcare on the modern stage. *State Power and Local Self-Government*. 2022;(8):19–20 (In Russ.). EDN: [OEXHXO](#)
12. Кузнецова ЮА, Шмакова МВ. Потенциал малых инновационных предприятий вузов России в развитии инновационной экономики. *Университетское управление: практика и анализ*. 2022;26(3):48–66. Kuznetsova YuA, Shmakova MV. The potential of Russian universities' small innovative enterprises in an innovative economy. *University Management: Practice and Analysis*. 2022;26(3):48–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.15826/umpa.2022.03.021>
13. Ракута НВ. Использование контрактов жизненного цикла при госзакупках. Опыт развитых стран. *Вопросы государственного и муниципального управления*. 2015;(2):53–78. Rakuta NV. Life-cycle contracts in the public procurement. Developed countries' experience. *Public Administration Issues*. 2015;(2):53–78 (In Russ.). EDN: [TXIVNP](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.В. Баландин — оформление текста рукописи, подготовка основной части, работа с источниками литературы; Д.И. Федорова — концепция статьи, подготовка резюме и раздела «Введение».

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Dmitrii V. Balandin* formatted the manuscript, drafted the main part of the manuscript, and worked with literature sources. *Darya I. Fedorova* conceptualised the study and drafted the abstract and the Introduction section.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Баландин Дмитрий Владленович / Dmitrii V. Balandin

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1947-4277>

Федорова Дарья Ильинична / Darya I. Fedorova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1738-6198>

Поступила 10.09.2024

После доработки 02.10.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Received 10 September 2024

Revised 2 October 2024

Accepted 21 October 2024



М.А. Водякова 
Н.С. Покровский 
И.С. Семенова 
В.А. Меркулов 
Е.В. Мельникова 

Классификация продуктов клеточной терапии по степени манипулирования клеток и выполняемым функциям: анализ международных регуляторных подходов

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

✉ Водякова Марина Андреевна; vodyakova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Степень обработки (манипулирования) клеток, входящих в состав клеточных препаратов, и выполняемые ими функции после введения (гомологичное/негомологичное применение) определяют их отнесение к классу трансплантатов или высокотехнологичных лекарственных препаратов и, соответственно, особенности регулирования их обращения. В законодательстве Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и Российской Федерации в настоящее время недостаточно полно разъяснены термины «минимальные манипуляции» и «гомологичное/негомологичное применение», что может служить причиной применения у человека клеточных препаратов с недоказанной безопасностью и эффективностью.

ЦЕЛЬ. Сравнение международных и российских подходов к интерпретации терминов «минимальные манипуляции», «гомологичное/негомологичное применение» на примере препаратов стромально-васкулярной фракции (СВФ) с целью классификации препарата и определения пути его регулирования.

ОБСУЖДЕНИЕ. Рассмотрены и обобщены регуляторные подходы Российской Федерации, ЕАЭС, США и ЕС в зависимости от классификации клеточных препаратов по степени манипулирования входящих в их состав клеток и выполняемых ими функций после применения. Проведены анализ и сравнение нормативно-правовых актов и подходов рассмотренных стран на примере препаратов на основе СВФ. Показаны общие аспекты толкования терминов «минимальные манипуляции» и «гомологичное/негомологичное применение», продемонстрировано различие в регуляторных подходах разных стран, заключающееся в отнесении ферментативной обработки и селективного отбора клеток к существенным или минимальным манипуляциям.

ВЫВОДЫ. Механизм регулирования обращения клеточных препаратов зависит от степени обработки клеток в их составе (минимальное или существенное манипулирование) и от предполагаемого применения (гомологичного или негомологичного). Общим принципом отнесения манипуляций к минимальным, принятым регуляторными организациями США, ЕС, ЕАЭС, Российской Федерации, является сохранение биологических характеристик и физиологической функции продуктов после их проведения; признаком гомологичного применения клеток или тканей является их использование для выполнения присущих им функций в организме. В России перечень манипуляций, отнесенных к минимальным, определен в нормативных актах как для высокотехнологичных лекарственных препаратов, так и для объектов трансплантации. Препараты на основе минимально манипулированных клеток стромально-васкулярной фракции, согласно международным нормам, при негомологичном применении классифицируются как высокотехнологичные лекарственные препараты. Термины «минимальные манипуляции» и «гомологичное/негомологичное применение» недостаточно полно и четко определены в законодательстве ЕАЭС и Российской Федерации, поэтому актуальной является разработка рекомендаций по их разъяснению на конкретных примерах.

Ключевые слова: стромально-васкулярная фракция; жировая ткань; высокотехнологичный лекарственный препарат; правовое регулирование; контроль качества; степень манипулирования клеток; клеточный препарат; минимальные манипуляции; гомологичное применение; негомологичное применение

Для цитирования: Водякова М.А., Покровский Н.С., Семенова И.С., Меркулов В.А., Мельникова Е.В. Классификация продуктов клеточной терапии по степени манипулирования клеток и выполняемым функциям: анализ международных регуляторных подходов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):533–546. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-533-546>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 05600026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200093-9).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Marina A. Vodyakova 
Nikita S. Pokrovsky 
Irina S. Semenova 
Vadim A. Merkulov 
Ekaterina V. Melnikova 

Classification of Cell Therapy Products by Cell Manipulation Degree and Functions Performed: Analysis of International Regulatory Approaches

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

✉ **Marina A. Vodyakova;** vodyakova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The degree of processing (manipulation) of cells included in a cell product and the functions performed after administration (homologous/non-homologous use) determine the classification of the cell product as a transplant or an advanced therapy medicinal product (ATMP) and, hence, the regulatory aspects of the product's life cycle. Currently, the legislation of the Eurasian Economic Union (EAEU) and the Russian Federation does not sufficiently explain the terms 'minimal manipulation' and 'homologous/non-homologous use', which may lead to the use of cell products with unproven safety and efficacy in humans.

AIM. This study aimed to compare Russian and international approaches to the interpretation of the terms 'minimal manipulation' and 'homologous/non-homologous use' for classifying cell products and determining their regulatory pathways, with stromal vascular fraction (SVF) products used as an example.

DISCUSSION. This article reviews and summarises the regulatory approaches of the Russian Federation, the EAEU, the United States (US), and the European Union (EU) that are based on the classification of cell products according to the degree of cell manipulation and the functions performed after administration. The authors have analysed and compared the regulatory acts and approaches of the countries under consideration, with SVF products as a case study. The article highlights general aspects of interpreting the terms 'minimal manipulation' and 'homologous/non-homologous use' and demonstrates the difference in regulatory approaches across several countries, which lies in the classification of enzymatic processing and selective collection of cells as substantial or minimal manipulation.

CONCLUSIONS. The mechanism for regulating cell products depends on the degree of cell manipulation (substantial or minimal) and the intended use (homologous or non-homologous). A common principle adopted by regulatory agencies in the US, EU, EAEU, and Russia is to classify manipulation as minimal if the manipulated cells preserve their biological characteristics and physiological function. A defining characteristic of the homologous use of cells or tissues is their administration to perform their inherent functions in the body. In Russia, the regulatory acts for ATMPs and for transplants list the procedures classified as minimal manipulation. According to international standards, preparations based on minimally manipulated SVF cells are classified as ATMPs when used non-homologously. The lack of comprehensive and clear explanations of the terms 'minimal manipulation' and 'homologous/non-homologous use' in the legislation of the EAEU and the Russian Federation necessitates the development of relevant guidelines providing specific examples.

Keywords: stromal vascular fraction; fat tissue; advanced therapy medicinal product; ATMP; legal regulation; quality control; degree of cell manipulation; cell product; minimal manipulation; homologous use; non-homologous use

For citation: Vodyakova M.A., Pokrovsky N.S., Semenova I.S., Merkulov V.A., Melnikova E.V. Classification of cell therapy products by cell manipulation degree and functions performed: analysis of international regulatory approaches. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):533–546. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-533-546>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 05600026-24-01 (R&D Registry No. 124022200093-9).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Регуляторные подходы к оценке безопасности и эффективности клеточных препаратов зависят от предполагаемого клинического использования клеток в составе препарата и специфики их обработки [1]. Термины «минимальные манипуляции» (ММ) и «гомологичное/негомологичное применение» (ГП/НГП) являются ключевыми для выбора стратегии применения в медицинской практике препаратов на основе жизнеспособных клеток. В зависимости от степени манипулирования препаратами можно отнести к объектам трансплантации или к препаратам генной и клеточной терапии.

Разница заключается в том, что для трансплантатов не требуется полный цикл разработки, проведение доклинических и клинических исследований, а также государственная регистрация; для препаратов генной и клеточной терапии требуется полный цикл разработки и, соответственно, государственная регистрация¹. Это означает, что безопасность и эффективность:

- объектов трансплантации предсказуемы, исходя из принятых мер предосторожности по предотвращению передачи инфекционных заболеваний на основе обследования донора и валидации процессов заготовки, хранения, транспортировки;
- препаратов генной и клеточной терапии неизвестны и должны быть подтверждены данными доклинических и клинических исследований [2].

Во многих странах существует отдельное регулирование ММ для клеток и тканей. Общим аспектом в толковании ММ регулирующими органами в мире является принцип сохранения биологических характеристик и физиологиче-

ской функции продуктов после проведения манипуляции [3]. Если этот принцип не соблюдается, манипуляция считается существенной.

Необходимо отметить, что в настоящее время существует недостаточно четкая интерпретация терминов «гомологичное/негомологичное применение» в нормативно-правовых актах разных стран, что вызывает вопросы даже в тех странах мира, где развито применение и регулирование клеточных препаратов². Одним из спорных примеров является клиническое использование стромально-васкулярной фракции (СВФ), представляющей собой гетерогенную суспензию, выделенную из жировой ткани (липоаспирата) путем фракционирования ее стромального компонента. Основное применение в клинической практике липоаспирата (и, соответственно, всех клеток в его составе) — это реконструкция мягких тканей после мастэктомии [4]. В последнее время появилось много публикаций по поводу использования клеток СВФ, выделенных из липоаспирата, в регенеративной медицине для лечения остеоартроза, инсульта, дегенеративных заболеваний [5–7]. Кроме того, СВФ проявляет иммуномодулирующие свойства и может применяться для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний [8]. Следует отметить, что в ряде исследований применения СВФ были выявлены нежелательные реакции [9, 10].

Регенеративная способность СВФ объясняется наличием мезенхимальных стволовых клеток (МСК), способных дифференцироваться в различные типы клеток и участвовать в восстановлении поврежденных тканей. СВФ в своем составе помимо МСК содержит эндотелиальные клетки, перициты, фибробласты и иммунные

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

² Executive summary of WHO implementation workshop on 'WHO considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products'. WHO. May 2024.

клетки. Содержание МСК в СВФ по литературным данным варьирует от 2 до 30% [5, 11].

СВФ получают с помощью ММ, однако в случаях использования СВФ, отличных от восполнения дефектов мягких тканей, основной механизм терапевтических эффектов этой фракции связывают, главным образом, с фармакологическим действием различных факторов и медиаторов, секретируемых МСК. В этом случае их следует отнести к классу соматотерапевтических лекарственных препаратов (СТЛП), относящихся к высокотехнологичным лекарственным препаратам (ВТЛП)³, а не к объектам трансплантации. При негомологичном применении ведущие мировые регуляторы (Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA)) требуют проведения полного комплекса исследований при разработке и введении в обращение препарата на основе СВФ⁴. Тем не менее на территориях, не попадающих под действие норм EMA и FDA, остается вопрос неконтролируемого использования недостаточно изученных клеточных препаратов⁵ (в рамках «медицинского туризма»).

В законодательстве Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и Российской Федерации термины ММ и ГП/НГП в настоящее время недостаточно полно разъяснены.

Цель работы — сравнение международных и российских подходов к интерпретации терминов «минимальные манипуляции», «гомологичное/негомологичное применение» на примере стромально-васкулярной фракции с целью классификации препарата и определения пути регулирования.

Особенности регулирования обращения клеточных продуктов в зависимости от степени манипулирования и способа применения

В таблице 1 представлено описание регуляторных подходов в различных правовых системах в зависимости от степени манипулирования и способа применения препаратов на основе СВФ. Во всех странах ММ препараты в случае ГП отнесены к объектам трансплантации. Следует отметить, что в документах FDA представлено более подробное, чем в странах ЕС и ЕАЭС, толкование отнесения к ММ, основанное на определении структурной и неструктурной ткани и изменений в них в результате манипуляций, а также приведены конкретные примеры областей применения таких препаратов⁶:

- структурная ткань служит барьером или выполняет функцию физической поддержки, соединения, покрытия или амортизации (кожа, кости, жировая ткань, хрящи и другие);
- неструктурные ткани или клетки (гематопоэтические стволовые клетки / клетки-предшественники (например, пуповинная кровь), ткани поджелудочной железы, периферического нерва и другие) выполняют метаболические или другие (кроветворные, иммунные и эндокринные) биохимические функции в организме (рис. 1, опубликован на сайте журнала на английском языке⁷).

В законодательстве Российской Федерации (ЕАЭС) определение и перечень ММ, а также общие принципы регулирования обращения гармонизированы с регуляторным подходом EMA. В Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁴ Executive summary of WHO implementation workshop on 'WHO considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products'. WHO. May 2024.

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

Regulation (EC) No. 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.

Code of Federal Regulations — Title 21 — Part 1271.3 Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products.

Code of Federal Regulations — Title 21 — Part 1271.10 Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products.

Regulatory considerations for human cells, tissues, and cellular and tissue-based products: Minimal manipulation and homologous use. Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. 2020.

Section 351 of the Public Health Service (PHS) Act (42 U.S.C. § 262).

⁵ Executive summary of WHO implementation workshop on 'WHO considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products'. WHO. May 2024.

⁶ Regulatory considerations for human cells, tissues, and cellular and tissue-based products: Minimal manipulation and homologous use. Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. 2020.

⁷ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-533-546-fig1>

Таблица 1. Сравнение регуляторных подходов Российской Федерации, США и Европейского союза в зависимости от классификации клеточных продуктов по степени манипулирования и применения

Table 1. Comparison of regulatory approaches of the Russian Federation, the United States, and the European Union based on the classification of cell products by the degree of cell manipulation and their application

Характеристика Characteristics	Российская Федерация, Евразийский экономический союз Russia, EAEU		США USA		Европейский союз European Union	
	Степень манипулирования / Manipulation degree					
	Минимальная Minimal	Существенная Substantial	Минимальная Minimal	Существенная Substantial	Минимальная Minimal	Существенная Substantial
Гомологичное применение / Homologous use						
Государственная регистрация лекарственного препарата Marketing authorisation	Не требуется Not required	Требуется Required	Не требуется Not required	Требуется (кроме IND и IDE) Required (except INDs and IDEs)	Не требуется Not required	Требуется Required
Нормативный акт Regulatory act	Приказ № 306н/3 Order 306n/3	Решение Совета ЕЭК № 78 EEC Council Resolution 78	Руководства FDA FDA guidelines	Руководства FDA FDA guidelines	Директива 2004/23/EC Directive 2004/23/EC	Директива 2001/83/EC Directive 2001/83/EC
Класс продукта Product class	Объект трансплантации Transplant	Высокотехнологичный лекарственный препарат ATMP	361 НСТ/Р	351 НСТ/Р (лекарственный препарат, медицинское изделие, биопрепарат) / (medicinal products, medical devices, and/or biotherapeutics)	Клетки и ткани человека для применения на людях Human cells and tissues for human use	Препарат передовой терапии Клетки и ткани, подвергнутые инженерии ATMP Engineered cells and tissues
Ферментативная обработка или селективный отбор клеток Enzymatic digestion and selective collection of cells	Относится к минимальной манипуляции Considered minimally manipulated	Относится к существенной манипуляции Considered substantially manipulated	Относится к минимальной манипуляции Considered minimally manipulated			
Негомологичное применение / Non-homologous use						
Государственная регистрация лекарственного препарата Marketing authorisation	Требуется Required	Требуется (кроме IND и IDE) Required (except INDs and IDEs)	Требуется Required			
Нормативный акт Regulatory act	Решение Совета ЕЭК № 78 EEC Council Resolution 78	Руководства FDA FDA guidelines	Директива 2001/83/EC Directive 2001/83/EC			

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Характеристика Characteristics	Российская Федерация, Евразийский экономический союз Russia, EAEU		США USA		Европейский союз European Union	
	Степень манипулирования / Manipulation degree					
	Минимальная Minimal	Существенная Substantial	Минимальная Minimal	Существенная Substantial	Минимальная Minimal	Существенная Substantial
Класс продукта Product class	Высокотехнологичный лекарственный препарат ATMP		351 НСТ/Р (лекарственный препарат, медицинское изделие, биопрепарат) (medicinal products, medical devices, and/or biotherapeutics)		Препарат передовой терапии ATMP	
Ферментативная обработка или селективный отбор клеток Enzymatic digestion and selective collection of cells	Не применимо Not applicable		Не применимо Not applicable		Не применимо Not applicable	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. IND — investigational new drug (исследование применения нового препарата); IDE — investigational device exemption (исследование применения нового медицинского изделия); ЕЭК — Евразийская экономическая комиссия; НСТ/Р — клетки и ткани человека, а также препараты, основанные на клетках и тканях.
Note. ATMP, advanced therapy medicinal product; IND, investigational new drug; IDE, investigational device exemption; EAEU, Eurasian Economic Union; EEC, Eurasian Economic Commission; PHSA, Public Health Service Act; CFR, Code of Federal Regulations; FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; НСТ/Р, human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. Приказ № 306н/3 — Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии наук от 04.06.2015 № 306н/3 «Об утверждении перечня объектов трансплантации». Order 306n of the Ministry of Health of Russia / Order 3 of the Russian Academy of Sciences of 4 June 2015 on approval of the list of objects of transplantation. Решение ЕАЭС № 78 — Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Resolution 78 of the Eurasian Economic Commission Council of 3 November 2016 on the Rules of marketing authorisation and assessment of medicinal products for human use. Рыководства FDA — Code of Federal Regulations. Title 21. Section 1271.3. Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. Code of Federal Regulations. Title 21. Section 1271.10. Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. Regulatory considerations for human cells, tissues, and cellular and tissue-based products: minimal manipulation and homologous use. Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. 2020. Section 351, 361 of the Public Health Service (PHS) Act (42 U.S.C. § 262). Директива 2004/23/EC EMA — Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Директива 2001/83/EC — Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use; Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.

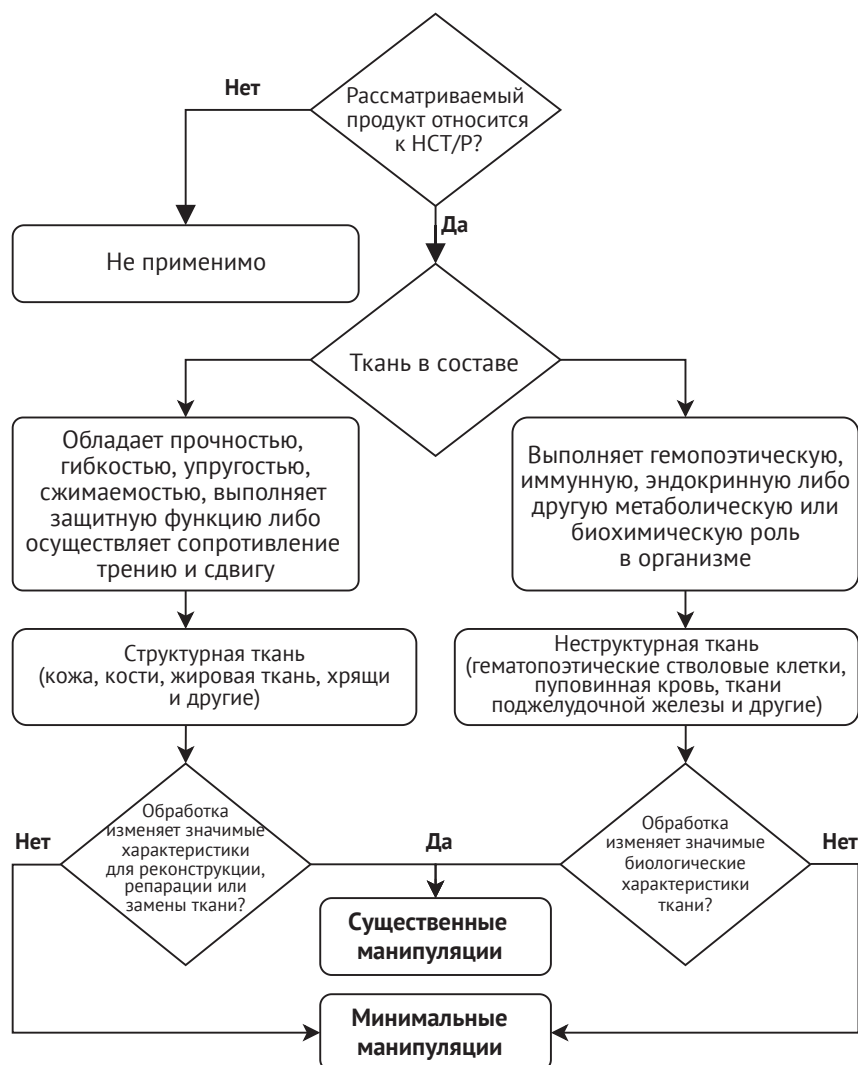


Рисунок подготовлен авторами по данным Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2020 / The figure is prepared by the authors using data from Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2020

Рис. 1. Алгоритм отнесения к минимальным и существенным манипуляциям согласно регуляторному подходу Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов. НСТ/Р – клетки и ткани человека, а также препараты, основанные на клетках и тканях

Fig. 1. Algorithm for the classification of manipulations as minimal or substantial according to the Food and Drug Administration regulatory approach. НСТ/Р, human cells, tissues, and cellular and tissue-based products

применения⁸ дано определение «сомато-терапевтических лекарственных препаратов» без указания объема манипуляций с клетками; таким образом, препараты на основе ММ клеток и тканей для осуществления разных функций у реципиента и донора регулируются как сомато-терапевтические лекарственные препараты или препараты тканевой инженерии.

В Российской Федерации перечень ММ препаратов, используемых при гомологичном применении, представлен в совместном приказе Министерства здравоохранения и Российской академии наук⁹, такие продукты относятся к объектам трансплантации и не требуют государственной регистрации.

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

⁹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии наук от 04.06.2015 № 306н/З «Об утверждении перечня объектов трансплантации».

Существенное различие в регуляторных подходах различных стран связано с применением ферментативной обработки и селективного выделения (отбора) клеток. Получение СВФ из жировой ткани, содержащей в том числе стволовые клетки, происходит путем ферментативного расщепления или механического разрушения. Согласно трактовке FDA продукт произведен с применением существенных манипуляций, если обработка разрушает и удаляет адипоциты и окружающие структурные компоненты, которые обеспечивают амортизацию и сохранение формы при гомологичном применении, тем самым изменяя первоначальные значимые биологические характеристики продукта, связанные с его пригодностью для реконструкции, репарации или замены¹⁰. В Российской Федерации ферментативную обработку или селективное выделение (отбор) клеток в процессе подготовки трансплантата относят к минимальным манипуляциям с клетками и тканями, входящими в перечень объектов трансплантации (ГП)¹¹. Регуляторный подход Республики Беларусь отличается от общемирового тем, что накопление биомассы клеток человека в условиях *in vitro* (культивирование) относится к ММ, а вместо термина «биологические характеристики» применяется «идентификационные характеристики»¹².

Для разработчиков указание возможности применения СВФ в клинической практике в качестве трансплантата является желательным фактором из-за меньшего объема необходимых исследований эффективности и безопасности таких препаратов. При использовании СВФ для терапии механизм действия в большинстве случаев объясняется действием МСК и их секретомы, а ГП МСК обосновывается их общеизвестными функциями, как и в организме (противовоспалительной, иммуномодулирующей и другими), но не принимается во внимание гетерогенный состав СВФ с небольшим содержанием МСК [5, 11].

Парадигма принятия общих постулатов известных функций в организме МСК за основу доказательной базы их эффективности и безопасности для лечения любых серьезных заболеваний

обуславливает проблему массового медицинского туризма в страны с отсутствием нормативной базы регулирования обращения препаратов клеточной терапии¹³. Простота производства ММ препаратов и различия в правовом поле разных стран привели к значительному росту числа их непроверенного использования для лечения широкого спектра заболеваний, несмотря на отсутствие гарантий их эффективности и безопасности. Показания к применению данных препаратов не основываются на данных тщательно спланированных и проведенных рандомизированных контролируемых клинических исследований, и эти препараты не были одобрены национальными регулирующими органами [12]. Таким образом, доказательства их эффективности и безопасности отсутствуют.

Для предотвращения неконтролируемого клинического использования стволовых клеток Международное общество исследований стволовых клеток (International Society for Stem Cell Research, ISSCR) разработало рекомендации¹⁴, направленные на обеспечение контроля во всех областях исследования стволовых клеток. В частности, в них говорится, что прежде чем препараты, включающие стволовые клетки, а также клетки и ткани, подвергнувшиеся существенным манипуляциям или использующиеся негомологичным образом, будут включены в стандарты медицинской помощи или реализовываться на рынке, должна быть доказана их безопасность и эффективность при предполагаемом использовании.

В ЕС препарат для медицинского применения на основе СВФ по показанию «остеоартриты» классифицирован как препарат передовой терапии¹⁵. Согласно рекомендациям ЕМА, СВФ — это суспензия клеток, применяемая для облегчения симптомов остеоартрита, которая содержит клетки, не предназначенные для использования у реципиента, с сохранением тех же функций, что и у донора; такие клетки обладают фармакологическим и иммунологическим действием¹⁶.

Другими примерами препаратов передовой терапии, в частности, препаратами тканевой

¹⁰ Regulatory considerations for human cells, tissues, and cellular and tissue-based products: Minimal manipulation and homologous use. Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. 2020.

¹¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии наук от 04.06.2015 № 306н/3 «Об утверждении перечня объектов трансплантации».

¹² Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.01.2024 № 7 «О перечне манипуляций с клетками человека, не относящихся к существенным».

¹³ Executive summary of WHO implementation workshop on 'WHO considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products'. WHO. May 2024.

¹⁴ ISSCR. Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. 2021.

¹⁵ Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products. EMA/534818/2017.

¹⁶ Там же.

инженерии, содержащими МСК (включая СВФ), согласно классификации ЕМА, являются¹⁷:

- препарат на основе МСК жировой ткани для лечения стрессового недержания мочи у мужчин после радикальной простатэктомии (дата рекомендации по классификации препарата Комитетом по передовой терапии Европейского медицинского агентства (Committee for Advanced Therapies (CAT) EMA) (далее – дата рассмотрения) – май 2022 г.);
- препарат на основе аллогенных или аутологичных МСК жировой ткани для лечения утолщения стенки мочевого пузыря у пациентов с малой емкостью мочевого пузыря с высоким давлением (дата рассмотрения – март 2023 г.);
- препараты на основе СВФ для лечения гемофильной артропатии (дата рассмотрения – январь 2023 г.) и остеоартрита (дата рассмотрения – июнь 2024 г.).

Директор Центра оценки и исследований биологических препаратов (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) FDA P. Marks в 2020 г. отметил, что аутологичные продукты на основе СВФ представляют собой гетерогенную суспензию, безопасность и эффективность которой неочевидны [2]. В отличие от кожи, сухожилий, костной и некоторых других структурных препаратов на основе клеток и тканей человека, аутологичные препараты, содержащие СВФ, не проходили клинические исследования, и отсутствуют подтверждения их безопасности и эффективности при использовании в клинической практике. Эффективность использования аутологичной СВФ, вводимой одним из нескольких путей (внутрисуставной, внутримышечный, внутриглазной, внутривенный, интратекальный) не была продемонстрирована при таких показаниях, как ревматоидный артрит или остеоартрит [13], инсульт или болезнь Паркинсона [6], сердечная недостаточность [14]. Не было показано и клиническое преимущество лечения препаратами СВФ перед существующей терапией [2]. Немаловажным является и отсутствие в большинстве случаев полного цикла исследований по разработке препаратов на основе СВФ для получения доказательств их эффективности и безопасности, а также разрешения на проведение КИ. Проведение же научных клинических исследований, на которые не были получены разрешения от регуляторного органа, ставит под сомнение надлежащий контроль систематического и тщательного сбора данных о всех развившихся нежелательных явлениях [2].

Таким образом, по мнению эксперта FDA, аутологичные СВФ по всем критериям Международного сообщества по клеточной терапии (International Society for Cell & Gene Therapy, ISCT) являются препаратами клеточной терапии с недоказанной безопасностью и эффективностью [2, 15].

Клинические данные о применении продуктов на основе стромально-васкулярной фракции

В последние годы исследования безопасности и эффективности применения СВФ были предметом клинических исследований (табл. 2), охватывающих различные медицинские области (эндокринные, нефрологические, неврологические, дерматологические, гинекологические, урологические и заболевания опорно-двигательного аппарата), что подчеркивает универсальность и потенциал терапевтического применения СВФ. Большинство клинических исследований находятся на ранних стадиях (фазы I и II) для доказательства безопасности, переносимости и начальной концепции эффективности.

Несмотря на то что некоторые из представленных клинических исследований уже завершены, их результаты не опубликованы, в том числе нет информации о нежелательных явлениях, сопутствующих применению препаратов СВФ в таких исследованиях. В научной литературе присутствуют данные как о случаях развития нежелательных реакций, так и безопасности применения СВФ при различных заболеваниях. В опубликованных ранее данных доклинических исследований были описаны, например, тяжелые воспалительные реакции у животных моделей (коз) при лечении травм межпозвоночных дисков [9], есть сообщения о потере зрения при лечении пациентов с возрастной макулярной дегенерацией [10]. Отсутствие развития серьезных нежелательных реакций на введение СВФ было показано при лечении опорно-двигательного аппарата и неврологических заболеваний [42], остеоартроза [5, 43, 44], ахиллотендинита [45], мышечно-скелетных заболеваний [13], дегенеративных и аутоиммунных заболеваний [8], системной склеродермии [46], дефектов кожи [47–49]. Необходимо отметить, что для доказательства статистически значимой эффективности применения СВФ в большинстве описанных разработок требуются дополнительные исследования [5–7, 46].

С 2015 г. значительно увеличилось количество клинических исследований препаратов

¹⁷ Там же.

Таблица 2. Клинические исследования препаратов, содержащих стромально-васкулярную фракцию
Table 2. Clinical trials of stromal vascular fraction products

Номер клинического исследования <i>Clinical trial ID</i>	Заблевание <i>Disease</i>	Цель исследования <i>Study aim</i>	Количество участников <i>Number of participants</i>	Фаза <i>Phase</i>	Статус <i>Status</i>	Годы проведения <i>Years of study</i>	Страна проведения <i>Country</i>
NCT05925829	Сахарный диабет 2 типа <i>Diabetes mellitus, type 2</i>	Ретроспективное исследование лечения пациентов с диабетом 2 типа СВФ и аутологичной активированной обогащенной тромбоцитами плазмой <i>Retrospective study on type 2 diabetes patients that were treated with autologous SVF and autologous activated platelet-rich plasma</i>	39	Фаза 1 <i>Phase 1</i>	Завершено <i>Completed</i>	2017	Индонезия <i>Indonesia</i>
NCT05154591	Хроническая почечная недостаточность неизвестной этиологии <i>Chronic kidney disease of unknown cause</i>	Лечение пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью неизвестной этиологии при помощи трансплантации аутологичных клеток СВФ <i>Treatment of 18 CKDu patients with transplanted autologous SVF cells [16–23]</i>	18	Фаза 1 Фаза 2 <i>Phase 1 Phase 2</i>	Завершено <i>Completed</i>	2018–2021	Никарагуа <i>Nicaragua</i>
NCT06304623	Легочный фиброз <i>Pulmonary fibrosis</i>	Оценка безопасности однократного внутривенного введения аутологичной СВФ, полученной из жировой ткани для лечения вторичного респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID-19 <i>Evaluation of the safety of a single intravenous injection of autologous adipose-derived SVF for the treatment of secondary respiratory distress associated with COVID-19 [24–28]</i>	40	Фаза 1 <i>Phase 1</i>	Завершено <i>Completed</i>	2020–2024	Никарагуа <i>Nicaragua</i>
NCT05699161	Болезнь Паркинсона <i>Parkinson's disease</i>	Лечение болезни Паркинсона трансплантацией клеток СВФ и жировой ткани. Оценка безопасности и поисковое исследование эффективности <i>Treatment of Parkinson's disease with transplantation of autologous adipose tissue-derived SVF cells (safety and exploratory efficacy study) [16, 18, 20, 22, 29–31]</i>	10	Фаза 1 Фаза 2 <i>Phase 1 Phase 2</i>	Завершено <i>Completed</i>	2021–2022	Никарагуа <i>Nicaragua</i>
NCT06116162	Умеренные и тяжелые рубцы от угревой сыпи <i>Moderate to severe acne scars</i>	Определение эффективности и безопасности геля, содержащего СВФ, для лечения рубцов и сравнение результатов с терапией с использованием фракционного CO ₂ лазера <i>Determination of the efficacy and safety of SVF-gel filling for acne scars and comparison of the results with those of CO₂ fractional laser treatment [32–35]</i>	18	Не применимо <i>Not applicable</i>	Завершено <i>Completed</i>	2021–2023	Китай <i>China</i>
NCT06373809	Критически большие диабетические раны и диабетическая нейропатия <i>Critically sized diabetic wounds and diabetic neuropathy</i>	Безопасность эскалации дозы и поисковое исследование эффективности для лечения диабетических ран и диабетической нейропатии <i>Initial dose escalation safety and exploratory efficacy study for the treatment of diabetic wounds and diabetic neuropathy [11, 36–41]</i>	20	Начало фазы 1 <i>Early Phase 1</i>	Завершено <i>Completed</i>	2021–2024	Никарагуа <i>Nicaragua</i>
NCT05354544	Рубцы голосовых складок <i>Vocal fold scars</i>	Оценка безопасности и возможности применения аутологичной СВФ у пациентов с рубцеванием голосовых складок <i>Evaluation of the safety and feasibility of autologous SVF in subjects with vocal fold scars</i>	12	Фаза 1 <i>Phase 1</i>	Набор <i>Recruiting</i>	2021–2025	США <i>USA</i>

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Номер клинического исследования <i>Clinical trial ID</i>	Заболевание <i>Disease</i>	Цель исследования <i>Study aim</i>	Количество участников <i>Number of participants</i>	Фаза <i>Phase</i>	Статус <i>Status</i>	Годы проведения <i>Years of study</i>	Страна проведения <i>Country</i>
NCT04753853	Тендинопатия <i>Tendinopathy</i>	Оценка клинических и радиологических результатов лечения тендинита путем введения аутологичной СВФ внутрь и в область сухожилия <i>Evaluation of the clinical and radiological results after the treatment of patellar tendinopathy through the injection of autologous ultrasound-guided, intra- and peri-tendon SVF</i>	30	Не применимо <i>Not applicable</i>	Активно <i>Active</i>	2021–2025	Италия <i>Italy</i>
NCT05232903	Спонтанное внутримозговое кровоизлияние <i>Spontaneous intracerebral haemorrhage</i>	Оценка безопасности СВФ-терапии у пациентов со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием <i>Evaluation of the safety of SVF therapy in patients with SICH</i>	15	Фаза 1 <i>Phase 1</i>	Набор <i>Recruiting</i>	2022–2024	Китай <i>China</i>
NCT04771442	Заболевания полового члена <i>Penile diseases</i>	Исследование безопасности и возможности однократного применения аутологичной СВФ в или рядом с бляшкой <i>Investigation of the safety and suitability of a single injection of autologous SVF into and around a Peyronie's disease plaque</i>	22	Фаза 1 <i>Phase 1</i>	Завершено <i>Completed</i>	2022–2024	Дания <i>Denmark</i>
NCT06171204	Артроз коленного сустава <i>Knee arthrosis</i>	Изучение безопасности и эффективности СВФ для лечения артроза коленного сустава <i>Investigation of the safety and efficacy of SVF for the treatment of knee arthrosis</i>	10	Не применимо <i>Not applicable</i>	Набор <i>Recruiting</i>	2022–2026	Бельгия <i>Belgium</i>
NCT06439459	Истощение регенеративной способности кожи <i>Exhaustion of dermal regenerative capacity</i>	Исследование эффективности СВФ для лечения истощения регенеративной способности кожи при процедуре растяжения кожи <i>Exploration of the efficacy of SVF transplantation in treating exhaustion of dermal regenerative capacity during skin expansion</i>	8	Не применимо <i>Not applicable</i>	Завершено <i>Completed</i>	2023–2024	Китай <i>China</i>
NCT05967325	Травматическое повреждение спинного мозга <i>Traumatic spinal cord injury</i>	Оценка безопасности и возможности применения СВФ в комбинации с функциональными самособирающимися пептидами в нановолокнах в форме геля при лечении травм спинного мозга <i>Evaluation of the safety and feasibility of SVF combined with functional SAP nanofiber hydrogels in the treatment of spinal cord injury</i>	15	Не применимо <i>Not applicable</i>	Набор <i>Recruiting</i>	2023–2025	Китай <i>China</i>
NCT06481969	Синдром истощения яичников <i>Premature ovarian insufficiency</i>	Оценка эффективности и безопасности применения аутологичной СВФ для улучшения исходов беременности у бесплодных пациенток с синдромом истощения яичников <i>Evaluation of the efficacy and safety of autologous SVF in improving the pregnancy outcome of infertile patients with POI</i>	260	Не применимо <i>Not applicable</i>	Набор <i>Recruiting</i>	2024–2026	Китай <i>China</i>

Таблица составлена авторами по данным ClinicalTrials.gov / The table is prepared by the authors using data from ClinicalTrials.gov

Примечание. POI – premature ovarian insufficiency (синдром истощения яичников); SVF – stromal vascular fraction (стромально-васкулярная фракция); SAP – self-assembling peptide (самособирающиеся пептиды); CKDu – chronic kidney disease of unknown cause (хроническая почечная недостаточность неизвестной причины); SICH – spontaneous intracerebral hemorrhage (спонтанное внутримозговое кровоизлияние).

Note. POI, premature ovarian insufficiency; SVF, stromal vascular fraction; SAP, self-assembling peptide; CKDu, chronic kidney disease of unknown cause; SICH, spontaneous intracerebral haemorrhage.

на основе СВФ, прошедших весь цикл разработки для получения достоверных сведений об их эффективности и безопасности, а также о нежелательных реакциях при применении СВФ у человека (табл. 2). Однако в настоящее время СВФ, с точки зрения регуляторных органов, остается непроверенным препаратом в связи с отсутствием убедительных и хорошо контролируемых данных в достаточном количестве, демонстрирующих эффективность и безопасность клинического применения таких препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общим принципом отнесения манипуляций к минимальным, принятым регуляторными организациями разных регионов мира, является сохранение биологических характеристик и физиологической функции продуктов после их проведения; признаком гомологического применения тканей или клеток является их использование для замещения (выполнения) присущих им функций в организме.

Существенным различием в регуляторных подходах разных стран к классификации клеточных препаратов, в том числе на основе СВФ, являются такие манипуляции, как ферментативная обработка и селективное выделение (отбор) клеток.

В России перечень ММ определен в нормативных актах как для высокотехнологичных лекарственных препаратов, в частности СТПП, (Решение № 78 ЕАЭС), так и для объектов трансплантации (Приказ Минздрава России № 306н/3). Однако путь регулирования клеточных препаратов также зависит от их функции после применения (гомологичное/негомологичное). Согласно действующему законодательству ЕАЭС, существует четкое определение СТПП, включающее, в том числе, норму НПП клеток или тканей без указания объема манипуляций. Таким образом, клетки и ткани, подвергнутые минимальным манипуляциям, используемые для осуществления разных функций у реципиента и донора, регулируются как СТПП или препараты тканевой инженерии. В связи с этим при клиническом применении, отличном от восполнения дефектов мягких тканей (ГП), СВФ классифицируется как высокотехнологичный лекарственный препарат.

Термины ММ и ГП/НПП недостаточно полно и четко определены в законодательстве ЕАЭС и Российской Федерации, поэтому актуальной является разработка соответствующих рекомендаций по их разъяснению на конкретных примерах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мельникова ЕВ, Горяев АА, Савкина МВ, Меркулова ОВ, Чапленко АА, Рачинская ОА и др. Международный опыт нормативно-правового регулирования препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(3):150–60.
Melnikova EV, Goryaev AA, Savkina MV, Merkulova OV, Chaplenko AA, Rachinskaya OA, et al. International approaches to regulation of medicinal products containing viable human cells. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(3):150–60 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-3-150-160>
2. Marks PW. Clear evidence of safety and efficacy is needed for stromal vascular fraction products: Commentary on "Arguments for a different regulatory categorization and framework for stromal vascular fraction". *Stem Cells Dev*. 2020;29(5):263–5.
<https://doi.org/10.1089/scd.2020.0011>
3. Chisholm J, Von Tigerstrom B, Bedford P, Fradette J, Viswanathan S. Workshop to address gaps in regulation of minimally manipulated autologous cell therapies for homologous use in Canada. *Cytotherapy*. 2017;19(12):1400–11.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.08.015>
4. Ejaz A, Yang KS, Venkatesh KP, Chinnappa S, Kokai LE, Rubin JP. The impact of human lipoaspirate and adipose tissue-derived stem cells contact culture on breast cancer cells: implications in breast reconstruction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9171.
<https://doi.org/10.3390/ijms21239171>
5. Dykstra JA, Facile T, Patrick RJ, Francis KR, Milanovich S, Weimer JM, et al. Concise review: fat and furious: harnessing the full potential of adipose-derived stromal vascular fraction. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(4):1096–108.
<https://doi.org/10.1002/sctm.16-0337>
6. Zheng H, Zhang B, Chhatbar PY, Dong Y, Alawieh A, Lowe F, et al. Mesenchymal stem cell therapy in stroke: a systematic review of literature in pre-clinical and clinical research. *Cell Transplant*. 2018;27(12):1723–30.
<https://doi.org/10.1177/0963689718806846>
7. Karina K, Rosliana I, Rosadi I, Schwartz R, Sobariah S, Afni I, et al. Safety of technique and procedure of stromal vascular fraction therapy: from liposuction to cell administration. *Scientifica (Cairo)*. 2020;2020:2863624.
<https://doi.org/10.1155/2020/2863624>
8. Bowles AC, Wise RM, Gerstein BY, Thomas RC, Ogelman R, Manayan RC, et al. Adipose stromal vascular fraction attenuates Th1 cell-mediated pathology in a model of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):77.
<https://doi.org/10.1186/s12974-018-1099-3>
9. Detiger SEL, Helder MN, Smit TH, Hoogendoorn RJW. Adverse effects of stromal vascular fraction during regenerative treatment of the intervertebral disc: observations in a goat model. *Eur Spine J*. 2015;24(9):1992–2000.
<https://doi.org/10.1007/s00586-015-3803-7>
10. Kuriyan AE, Albini TA, Townsend JH, Rodriguez M, Pandya HK, Leonard RE, et al. Vision loss after intravitreal injection of autologous "stem cells" for AMD. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1047–53.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609583>
11. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Thera-

- peutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013;15(6):641–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.02.006>
12. Turner LG. US clinics marketing unproven and unlicensed adipose-derived autologous stem cell interventions. *Regen Med*. 2015;10(4):397–402. <https://doi.org/10.2217/rme.15.10>
 13. Law L, Hunt CL, Van Wijnen AJ, Nassr A, Larson AN, Eldridge JS, et al. Office-based mesenchymal stem cell therapy for the treatment of musculoskeletal disease: a systematic review of recent human studies. *Pain Med*. 2019;20(8):1570–83. <https://doi.org/10.1093/pm/pny256>
 14. Lalu MM, Mazzarello S, Zlepniig J, Dong YY (Ryan), Montroy J, McIntyre L, et al. Safety and efficacy of adult stem cell therapy for acute myocardial infarction and ischemic heart failure (SafeCell Heart): a systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(12):857–66. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0120>
 15. Dominici M, Nichols K, Srivastava A, Weiss DJ, Eldridge P, Cuende N, et al. Positioning a scientific community on unproven cellular therapies: the 2015 international society for cellular therapy perspective. *Cytotherapy*. 2015;17(12):1663–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.10.007>
 16. Brown JC, Shang H, Li Y, Yang N, Patel N, Katz AJ. Isolation of adipose-derived stromal vascular fraction cells using a novel point-of-care device: cell characterization and review of the literature. *Tissue Eng Part C Methods*. 2017;23(3):125–35. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2016.0377>
 17. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell*. 2011;9(1):11–5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.06.008>
 18. Carstens M, Haq I, Martinez-Cerrato J, Dos-Anjos S, Bertram K, Correa D. Sustained clinical improvement of Parkinson's disease in two patients with facially-transplanted adipose-derived stromal vascular fraction cells. *J Clin Neurosci*. 2020;81:47–51. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.09.001>
 19. Correa-Rotter R, García-Trabanino R. Mesoamerican nephropathy. *Semin Nephrol*. 2019;39(3):263–71. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.02.004>
 20. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, et al. Stromal vascular fraction: a regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):180–8. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.10.014>
 21. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic kidney disease of unknown cause in agricultural communities. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1843–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1813869>
 22. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, et al. Stromal vascular fraction: a regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):170–9. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.10.015>
 23. Wijkström J, González-Quiroz M, Hernandez M, Trujillo Z, Hultenby K, Ring A, et al. Renal morphology, clinical findings, and progression rate in Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):626–36. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.036>
 24. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
 25. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 26. Jiang S, Du L, Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):275–7. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1723441>
 27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 29. Lindvall O. Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1680):20140370. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0370>
 30. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol*. 2010;67(1):64–70. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.295>
 31. Horváth K, Aschermann Z, Kovács M, Makkos A, Harmat M, Janszky J, et al. Changes in quality of life in Parkinson's disease: how large must they be to be relevant? *Neuroepidemiology*. 2017;48(1–2):1–8. <https://doi.org/10.1159/000455863>
 32. Bhargava S, Cunha PR, Lee J, Kroumpouzou G. Acne scarring management: systematic review and evaluation of the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):459–77. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0358-5>
 33. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne scarring – pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):12–23. PMID: 29344322
 34. Boen M, Jacob C. A review and update of treatment options using the acne scar classification system. *Dermatol Surg*. 2019;45(3):411–22. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001765>
 35. Yao Y, Cai J, Zhang P, Liao Y, Yuan Y, Dong Z, et al. Adipose stromal vascular fraction gel grafting: a new method for tissue volumization and rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2018;44(10):1278–86. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001556>
 36. Amos PJ, Shang H, Bailey AM, Taylor A, Katz AJ, Peirce SM. IFATS collection: the role of human adipose-derived stromal cells in inflammatory microvascular remodeling and evidence of a perivascular phenotype. *Stem Cells*. 2008;26(10):2682–90. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2008-0030>
 37. Arnberg F, Lundberg J, Olsson A, Samén E, Jaff N, Jussing E, et al. Intra-arterial administration of placenta-derived decidual stromal cells to the superior mesenteric artery in the rabbit: distribution of cells, feasibility, and safety. *Cell Transplant*. 2016;25(2):401–10. <https://doi.org/10.3727/096368915X688191>
 38. Berishvili E, Kaiser L, Cohen M, Berney T, Scholz H, Floisand Y, Mattsson J. Treatment of COVID-19 pneumonia: the case for placenta-derived cell therapy. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(1):63–70. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10004-x>
 39. Bishop PD, Feiten LE, Ouriel K, Nassoiy SP, Pavkov ML, Clair DG, et al. Arterial calcification increases in distal arteries in patients with peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 2008;22(6):799–805. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.04.008>
 40. Bura A, Planat-Benard V, Bourin P, Silvestre J-S, Gross F, Grolleau J-L, et al. Phase I trial: the use of autologous cultured adipose-derived stroma/stem cells to treat patients with non-revascularizable critical limb ischemia.

- Cytotherapy*. 2014;16(2):245–57.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.11.011>
41. Carstens MH, Correa D, Llull R, Gomez A, Turner E, Valadares LS. Subcutaneous reconstruction of hand dorsum and fingers for late sequelae of burn scars using adipose-derived stromal vascular fraction (SVF). *CellR4*. 2015;3(5):e1675.
 42. Siennicka K, Zolocińska A, Stepień K, Lubina-Dąbrowska N, Maciągowska M, Zolocińska E, et al. Adipose-derived cells (stromal vascular fraction) transplanted for orthopedical or neurological purposes: are they safe enough? *Stem Cells Int*. 2016;2016:5762916.
<https://doi.org/10.1155/2016/5762916>
 43. Lu J, Xu B, Hu J, Yu J, Kang J, Yu Y, et al. Autologous adipose-derived vascular stromal component injection offers a safe and effective method for treating knee osteoarthritis: a one-year double-blind, randomized controlled clinical trial. Preprint; 2023.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3369095/v1>
 44. Goncharov EN, Koval OA, Bezuglov EN, Encarnacion Ramirez M, Engelgard M, Eremin II, et al. Stromal vascular fraction therapy for knee osteoarthritis: a systematic review. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2090.
<https://doi.org/10.3390/medicina59122090>
 45. Usueli FG, Grassi M, Maccario C, Viganò M, Lanfranchi L, Alfieri Montrasio U, de Girolamo L. Intratendinous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) injection provides a safe, efficacious treatment for Achilles tendinopathy: results of a randomized controlled clinical trial at a 6-month follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018;26(7):2000–10.
<https://doi.org/10.1007/s00167-017-4479-9>
 46. Mazur S, Zolocińska A, Siennicka K, Janik-Kosacka K, Chrapusta A, Pojda Z. Safety of adipose-derived cell (stromal vascular fraction – SVF) augmentation for surgical breast reconstruction in cancer patients. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(8):1085–90.
<https://doi.org/10.17219/acem/70798>
 47. Pattayadeekul T, Pawcsuntorn T, Nararatwanchai T. The efficacy and safety of autologous stromal vascular fraction transplantation for infraorbital skin rejuvenation: a clinical prospective study. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(1):220–6.
<https://doi.org/10.1111/jocd.14069>
 48. Han X, Ji D, Liu Y, Hu S. Efficacy and safety of transplantation of autologous fat, platelet-rich plasma (PRP) and stromal vascular fraction (SVF) in the treatment of acne scar: systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2023;47(4):1623–32.
<https://doi.org/10.1007/s00266-023-03295-1>
 49. Roohaninasab M, Ahmadi M, Dehghani A, Zare S, Goodarzi A, Nouri M, et al. The investigation and comparison of the efficacy and safety of stromal vascular fraction (SVF), platelet rich plasma (PRP), and 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser in reducing nanofat-treated infraorbital dark circles and wrinkles: a controlled blinded randomized clinical trial. *Skin Res Technol*. 2024;30(6):e13793.
<https://doi.org/10.1111/srt.13793>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещена англоязычная версия рисунка 1.
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-533-546-fig1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.А. Водякова — анализ данных литературы, написание текста рукописи и формулировка выводов; Н.С. Покровский — анализ нормативных документов, написание текста рукописи и формулировка выводов; И.С. Семенова — участие в формулировании выводов; В.А. Меркулов — утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Е.В. Мельникова — концепция и дизайн исследования.

Additional information. Figure 1 in English is published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-533-546-fig1>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Marina A. Vodyakova analysed literature data, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Nikita S. Pokrovsky analysed regulatory documents, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Irina S. Semenova took part in formulating the conclusions. Vadim A. Merkulov approved the final version of the manuscript for publication. Ekaterina V. Melnikova conceptualised and designed the study.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Водякова Марина Андреевна, канд. фарм. наук / **Marina A. Vodyakova**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6008-0554>

Покровский Никита Станиславович / **Nikita S. Pokrovsky**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2355-0879>

Семенова Ирина Семеновна, канд. биол. наук / **Irina S. Semenova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-0508>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. / **Vadim A. Merkulov**, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Мельникова Екатерина Валерьевна, канд. биол. наук / **Ekaterina V. Melnikova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-3545>

Поступила 21.08.2024

После доработки 19.09.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Received 21 August 2024

Revised 19 September 2024

Accepted 21 October 2024



О.В. Шаповалова ,
Н.П. Неугодова ,
Г.А. Сапожникова 

Кинетические методы определения бактериальных эндотоксинов: особенности условий анализа на примере лекарственных препаратов разных классов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Шаповалова Ольга Владимировна; shapovalova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Кинетические методы определения бактериальных эндотоксинов (БЭ) в лекарственных препаратах для парентерального применения с помощью лизата амебоцитов из гемолимфы мечехвостов позволяют количественно определять содержание эндотоксинов в широком диапазоне концентраций. Для разработки конкретной методики на основе этих методов для контроля качества и стандартизации лекарственных препаратов необходимо уточнить условия ее использования, в частности установить наименьшее разведение, в котором отсутствуют мешающие факторы.

ЦЕЛЬ. Разработка методики количественного определения бактериальных эндотоксинов хромогенным кинетическим методом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Испытывали растворы образцов лекарственных препаратов с действующими веществами различных фармакологических групп: моноклональные антитела — «меполизумаб» и антикоагулянт прямого действия — «надропарин», с нормами предельного содержания БЭ «не более 20 ЕЭ/мл» и «не более 95 ЕЭ/мл» соответственно, с разной кратностью разведения, но не превышающей значения максимально допустимого разведения. Исследование выполняли с использованием фотоколориметра «BioTek ELx800» и программного обеспечения «Endoscan-V».

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследовании препарата с действующим веществом «меполизумаб» установлено, что в диапазоне разведений от 1:10 до 1:40 хромогенным кинетическим методом возможно обнаружить БЭ в количествах 0,0078–0,224 ЕЭ/мл. Начиная с разведения 1:50 метод позволяет осуществить только качественную оценку наличия БЭ. Содержание БЭ в лекарственном препарате с действующим веществом «надропарин» следует определять начиная с разведения 1:1000, в котором влияние мешающих факторов отсутствует.

ВЫВОДЫ. Разработаны методики определения БЭ хромогенным кинетическим методом (метод D) для препаратов меполизумаба и надропарина. Рекомендовано при разработке методик количественного определения БЭ в индивидуальных лекарственных препаратах определять наименьшее разведение образца, в котором отсутствуют мешающие факторы, и вносить эту информацию в документацию методики. Данный подход повышает точность выполнения анализа, обеспечивает экономию материальных ресурсов и времени при проведении рутинных испытаний.

Ключевые слова: бактериальные эндотоксины; лизат амебоцитов; фотометрический метод; кинетический метод; хромогенный метод; мешающие факторы; пирогенные примеси; ЛАЛ-тест

Для цитирования: Шаповалова О.В., Неугодова Н.П., Сапожникова Г.А. Кинетические методы определения бактериальных эндотоксинов: особенности условий анализа на примере лекарственных препаратов разных классов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):547–552. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-547-552>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga V. Shapovalova 
Natalia P. Neugodova 
Galina A. Sapozhnikova 

Kinetic Bacterial Endotoxin Testing Methods: Specifics of Analytical Conditions Exemplified by Medicinal Products from Different Classes

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ **Olga V. Shapovalova;** shapovalova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Kinetic bacterial endotoxin (BE) testing methods based on amoebocyte lysate from the haemolymph of the horseshoe crab can quantify BEs in parenteral medicinal products across a broad range of concentrations. To develop a specific analytical procedure that is based on these methods and can be implemented into pharmaceutical quality control and standardisation, it is required to ascertain the conditions for its use, in particular, to determine the lowest product dilution that would neutralise interfering factors.

AIM. This study aimed to develop an analytical procedure for the quantitative determination of BEs by the kinetic chromogenic method.

MATERIALS AND METHODS. The study examined samples of medicinal products containing active substances from different classes, including a monoclonal antibody (mepolizumab) and a direct-acting anticoagulant (nadroparin). The BE limits for mepolizumab and nadroparin were ≤ 20 EU/mL and ≤ 95 EU/mL, respectively. The samples were tested at different dilutions, which did not exceed the maximum valid dilution. The measurements were performed using a BioTek ELx800 photocolourimeter and EndoScan-V software.

RESULTS. The results for mepolizumab samples show that the kinetic chromogenic method can quantify BEs in mepolizumab medicinal products in the dilution range of 1:10 to 1:40. The study detected BEs in quantities of 0.0078–0.224 EU/mL within this dilution range. However, at a dilution ratio of 1:50 or higher, the method is suitable only for qualitative BE tests. For nadroparin medicinal products, the quantitative determination of BEs should start at a dilution of 1:1000 (the study demonstrated no influence of interfering factors at this dilution).

CONCLUSIONS. The authors developed analytical procedures for the determination of BEs in mepolizumab and nadroparin medicinal products by the kinetic chromogenic method (method D). When developing analytical procedures for the quantification of BEs in individual medicinal products, the developer should determine the lowest sample dilution that would neutralise interfering factors. Subsequently, the dilution should be specified in the documentation for the analytical procedure. This approach can enhance assay accuracy and save time and resources in routine testing.

Keywords: bacterial endotoxins; *Limulus* amoebocyte lysate; photometric method; kinetic method; chromogenic method; interfering factors; pyrogens; LAL test

For citation: Shapovalova O.V., Neugodova N.P., Sapozhnikova G.A. Kinetic bacterial endotoxin testing methods: specifics of analytical conditions exemplified by medicinal products from different classes. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):547–552. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-547-552>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инструментальные методы определения бактериальных эндотоксинов (БЭ) в России начали активно использовать с момента утверждения ОФС 1.2.4.0006.15 «Бактериальные эндотоксины» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII изд. (далее – ОФС 1.2.4.0006.15)¹, в которой описаны фотометрические методы определения БЭ, применяемые в мире на тот момент [1]. Эти методы основаны на регистрации оптической плотности смеси реактива с испытуемым образцом при определенной длине волны на протяжении времени реакции (кинетические методы) или по окончании инкубации реакционной смеси при 37 °С (методы по конечной точке). Кинетические методы характеризуются более простыми условиями выполнения испытаний. Выбор в пользу кинетических методов основывается на следующих факторах: количественное определение БЭ; высокая чувствительность; возможность автоматизации эксперимента за счет использования соответствующего оборудования; минимизация ошибок, связанных с субъективной оценкой результатов оператором; возможность архивирования и хранения данных; возможность одновременного анализа нескольких образцов. Высокая чувствительность и специфичность инструментальных методов позволяет оценивать растворы лекарственных препаратов, устраняя влияние мешающих факторов за счет увеличения разведения [2].

Концентрация БЭ может определяться кинетическими методами путем сравнения продолжительности протекания реакции реактива с растворами лекарственного препарата и контрольным стандартом эндотоксина (КСЭ) по стандартной кривой зависимости содержания БЭ от времени реакции, построенной в соответствующем диапазоне концентраций растворов КСЭ [3]. Требования к критериям стандартной кривой регламентированы ОФС 1.2.4.0006.15: значение коэффициента корреляции $|r| \geq 0,98$.

Вторым фармакопейным критерием испытания для положительного контроля образца является соответствие полученного результата («степень извлечения или восстановления БЭ», «открываемость эндотоксина»², «PPC (product positive control)», «Spike Recovery (SR%)») установленному диапазону 50–200%. Положительный

контроль образца готовят либо в пробирках, либо непосредственно в лунках микропланшета: к испытуемому раствору добавляют заданное количество эндотоксина, используя раствор КСЭ, и выполняют анализ параллельно с испытуемым раствором [2]. При этом важно учитывать изменение концентраций эндотоксина и образца при их смешивании. Затем с учетом трех значений (теоретическое или номинальное значение концентрации КСЭ в образце, обнаруженное количество БЭ в растворах образца и положительного контроля образца) с помощью специальной программы рассчитывается величина, которая должна укладываться в диапазон 50–200% [4]. Очевидно, что выполнение данного критерия аналогично требованиям, предъявляемым к результатам геля-трома теста, где допускается двукратное отличие найденной величины чувствительности реактива лизата амебоцитов от заявленной. В целом, такой подход учитывает возможность инструментальной ошибки анализа, например при изменении техники дозирования, неравномерном нагреве микропланшета, момента добавления реактива, при наличии других мешающих факторов лекарственного препарата и пр.³

Общие правила выполнения методик кинетическими методами приведены в ОФС 1.2.4.0006.15. При описании схемы испытаний в фармакопейной статье намеренно исключены детали, которые могли бы препятствовать внедрению новых подходов и усложнять выполнение анализа с использованием кинетических методов. Например, статья не определяет, какую лабораторную посуду и материалы лучше использовать (стекло или пластик); точное число растворов КСЭ с разными концентрациями для построения стандартной кривой; используемый прибор; параметры измерения оптической плотности (диапазон заданных уровней оптической плотности, длина волны, временной интервал между считываниями и т.д.). Таким образом, для испытания любого индивидуального лекарственного препарата методика определения БЭ может быть модифицирована в части условий, не установленных в ОФС 1.2.4.0006.15, в том числе могут быть свободно выбраны тип кинетического метода; набор реактивов с определенной чувствительностью; прибор для измерения; программное обеспечение.

¹ ЛАЛ-тест. Специальный номер. Август 2002. Центр по биотехнологии, медицине и фармации. 2002.

² 2.1.6.21 Применение испытания на бактериальные эндотоксины. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1, ч. 3. 2020.

³ McCullough KZ. Variability in the Bacterial Endotoxins Test.

Cornelis P, Pett N, Spackman E. What is a PPC? What is inhibition and enhancement? 2024. <https://www.nelsonlabs.com/what-is-a-ppc-what-is-inhibition-and-enhancement>

Выделяют два типа кинетических методов: турбидиметрический (метод С) и хромогенный (метод D). Процедура подготовки испытуемых растворов идентична, а принципы взаимодействия реактива с БЭ различны. При работе по методу С результаты оцениваются по степени изменения мутности реакционной смеси, по методу D — по окрашиванию реакционной смеси в желтый цвет за счет высвобождения хромофора — пара-нитроанилина⁴.

Для проведения анализа используется набор реактивов: лизат амебоцитов, который имеет определенный состав в зависимости от выбранного метода; КСЭ; вода для определения БЭ (вода для БЭТ) и (или) буфер для разведения реактива. Набор реактивов сопровождается сертификатом, где приводится информация о чувствительности реактива и активности КСЭ. В инструкции к каждому набору даны индивидуальные рекомендации по работе с реактивами (диапазон концентраций растворов КСЭ, условия приготовления и хранения восстановленных реактивов). Также приводятся параметры инструментальной регистрации результатов, зависящие от используемого типа прибора (микропланшетного фотоколориметра или оптического ридера для пробирок) и набора реактивов [5]. Обработка результатов анализа кинетическими методами выполняется с применением специально разработанного программного обеспечения. В программах расчета учитываются требования ведущих мировых фармакопей к фотометрическим анализам, специфика используемых реактивов.

Кинетические методы можно использовать для качественного и количественного анализа. В первом случае испытание выполняют в максимально допустимом разведении (МДР) или МДР/2. Такой подход позволяет установить, соответствует ли содержание БЭ установленному значению предельного содержания БЭ или нет. Если инструментальные методы используются для обнаружения фактического содержания БЭ, то для конкретного лекарственного препарата необходимо дополнительно привести указание о наименьшем разведении, в котором отсутствуют мешающие факторы⁵. Условия методик, применяемые при анализе каждого препарата, уникальны; в частности, различаются используемые разведения, что требует разработки или модификации методики определения содержания БЭ в каждом индивидуальном препарате.

Цель работы — разработка методики количественного определения БЭ кинетическим хромогенным методом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов экспериментальной работы были выбраны два инъекционных препарата с действующими веществами различных фармакологических групп: моноклональные антитела — «меполизумаб» (образец № 1) и антикоагулянт прямого действия — «надропарин» (образец № 2) с нормами предельного содержания БЭ «не более 20 ЕЭ/мл» и «не более 95 ЕЭ/мл» соответственно.

Испытания выполняли с помощью наборов реактивов для хромогенного кинетического метода производства компании Associates of Cape Cod, в состав которых входили: реактив лизата амебоцитов с чувствительностью 0,005 ЕЭ/мл, КСЭ, вода для БЭТ. В исследовании использовали фотоколориметр для микропланшет «BioTek ELx800» со специальным программным обеспечением «Endoscan-V». Для построения стандартной кривой готовили растворы из КСЭ с концентрациями 5,0; 0,5; 0,05; 0,005 ЕЭ/мл. Положительный контроль образца готовили с концентрацией эндотоксина 0,5 ЕЭ/мл. Для разведения образцов использовали воду для БЭТ.

Испытывали растворы образцов лекарственных препаратов с разной кратностью разведения, но не превышающей значения МДР (для образца № 1 МДР = 1:4000; для образца № 2 МДР = 1:19000). В процессе исследований фиксировали содержание БЭ в образцах в виде точного числового значения или в виде приблизительного (со знаком сравнения «<»). Результаты считали достоверными при соблюдении следующих условий⁶:

- 1) коэффициент корреляции стандартной калибровочной кривой составляет 0,988–0,999 (при норме $\geq 0,980$);
- 2) концентрация эндотоксина в положительном контроле образца составляет 50–200% от номинальной величины⁷;
- 3) результат, полученный для воды БЭТ (отрицательный контроль), не превышает значения наименьшей концентрации эндотоксина на калибровочной стандартной кривой.

⁴ LAL/TAL Endotoxin Detection Test Methods. <https://horseshoecrab.org/horseshoe-crabs-bacterial-endotoxin-test-methods/>

⁵ Guidance for industry. Pyrogen and endotoxins testing: questions and answers. FDA; 2012.

Monograph (1085) Guidelines on the endotoxins. Test 85. United States Pharmacopeia. 43rd ed. 2019.

⁶ ОФС.1.2.4.0006.15 Бактериальные эндотоксины. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. I. М.; 2018. Исрафилов АГ, Тутнова АД. Некоторые преимущества кинетических методов контроля бактериальных эндотоксинов над гелем-тромб-тестом.

⁷ Charles River Endoscan IV Manual.

Таблица 1. Результаты определения бактериальных эндотоксинов в образцах меполизумаба и надропарина**Table 1.** Results of bacterial endotoxin determination in samples of mepolizumab and nadroparin

Кратность разведения <i>Dilution factor</i>	Содержание эндотоксинов, ЕЭ/мл <i>Endotoxin content, EU/mL</i>	Степень извлечения, % <i>Spike recovery, %</i>
Меполизумаб <i>Mepolizumab</i>		
4000	<20,0	116
2000	<10,0	105
50	<0,250	114
40	0,224	102
30	0,129	100
10	0,078	76
1	<0,01	19
Надропарин <i>Nadroparin</i>		
4000	<20	123–167
2000	<10	104–118
1000	<5	61–80
800	<4	38–43
400	<2	24–31

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании использовали хромогенный кинетический метод как наиболее высокочувствительный с пределом обнаружения до 0,005 ЕЭ/мл. Кроме того, в испытаниях препарата с действующим веществом надропарин использование данного метода предпочтительнее — данный препарат обладает прямым антикоагулянтным действием, нарушающим механизм свертывания реакционной смеси, на котором основан турбидиметрический метод [6].

Образцы препаратов в неразведенном виде обладали ингибирующим действием в реакции взаимодействия лизата амебоцитов с эндотоксином, поэтому выполняли испытания образцов в разных разведениях и устанавливали индивидуальное наименьшее разведение, при котором отсутствуют мешающие факторы.

Согласно результатам анализов образца меполизумаба в разведениях от 1:10 до 1:40 обнаружена примесь БЭ в количестве 0,0078–0,224 ЕЭ/мл (табл. 1), тогда как в МДР (1:4000) и МДР/2 (1:2000) фиксировали значение «менее 20 ЕЭ/мл» и «менее 10 ЕЭ/мл». Соответственно, анализ образца в наибольшем разведении выполняется как качественный анализ содержания БЭ.

Первое испытание с образцом надропарина выполняли в разведении 1:4000, затем кратность разведения уменьшали в 2–4 раза. Начиная с разведения 1:1000 влияния мешающих факторов не обнаружено, так как степень извлечения БЭ в положительном контроле образца соответствует установленному диапазону 50–200% (табл. 1). При использовании данного разведения в рутинных анализах будет соблюдаться экономия растворителя (воды для БЭТ) и расходных материалов, а также время приготовления испытуемых разведений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненных исследований разработаны методики определения БЭ хромогенным кинетическим методом в препаратах меполизумаба и надропарина, установлены их наименьшие разведения, начиная с которых не наблюдалось ингибирующего или усиливающего действия в реакциях взаимодействия лизата амебоцитов с эндотоксином. Количественное определение содержания БЭ в препарате меполизумаба может быть выполнено в разведении 1:10. Анализ препарата в разведении более чем в 50 раз позволяет осуществить только качественную оценку наличия БЭ. Содержание БЭ в лекарственном препарате «надропарин» возможно определить начиная с разведения 1:1000.

При разработке методик количественного определения БЭ с использованием кинетических методов необходимо определять наименьшее разведение образца, в котором отсутствуют мешающие факторы, и в дальнейшем вносить эту информацию в документацию методики. Данный подход повышает точность выполнения анализа, обеспечивает экономию материальных ресурсов и времени при проведении рутинных испытаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шаповалова ОВ, Неугодова НП, Рябцева МС, Агаширинова АА, Гунар ОВ. Альтернативные биологические методы оценки качества лекарственных средств. *Фармация*. 2017;66(2):7–10.

- Shapovalova OV, Neugodova NP, Ryabtseva MS, Agashirina AA, Gunar OV. Alternative biological methods for assessing the quality of medicines. *Pharmacy*. 2017;66(2):7–10 (In Russ.). EDN: [YGEWSJ](#)

2. Bonilla JV, Srivatsa GS, eds. *Handbook of analysis of oligonucleotides and related products*. Boca Raton: CRC Press; 2011. P. 325–8. <https://doi.org/10.1201/b10714>
3. Rosamund MB, Norman AH, Stephen PD, eds. *Handbook of microbiological quality control in pharmaceuticals and medical devices*. London: CRC Press; 2000. P. 151–64. <https://doi.org/10.1201/9780203305195>
4. Копицына МН, Морозов АС, Бессонов ИВ, Писарев ВМ. Методы определения бактериального эндотоксина в медицине критических состояний (обзор). *Общая реаниматология*. 2017;13(5):109–20. Kopitsyna MN, Morozov AS, Bessonov IV, Pisarev VM. Methods for determining bacterial endotoxin in critical care medicine (review). *General Reanimatology*. 2017;13(5):109–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-109-120>
5. Шаповалова ОВ, Тутнова АД, Неугодова НП, Сапожникова ГА. Обзор современного рынка реактивов для обнаружения бактериальных эндотоксинов в лекарственных средствах. *Химико-фармацевтический журнал*. 2024;58(2):51–5. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2024-58-2-51-55> Shapovalova OV, Tutnova AD, Neugodova NP, Sapozhnikova GA. Review of the modern market of reagents for the detection of bacterial endotoxins in drugs. *Pharm Chem J*. 2024;58(2):327–31. <https://doi.org/10.1007/s11094-024-03149-3>
6. Solaimanian R, Mahboubi A, Sadjady SK, Naghdi N. Evaluation of the suitability of kinetic chromogenic LAL assay for determination of endotoxin levels in heparin sodium injection. *Trends Pept Protein Sci*. 2017;1(2):73–82. <https://doi.org/10.22037/tpps.v1i2.15308>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Вклад авторов распределен следующим образом: *О.В. Шаповалова* — планирование исследования, сбор данных литературы, написание текста рукописи; *Н.П. Неугодова* — обоснование концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Г.А. Сапожникова* — получение первичных данных, их анализ и систематизация.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga V. Shapovalova* planned the study, collected literature data, and drafted the manuscript. *Natalia P. Neugodova* substantiated the study concept, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. *Galina A. Sapozhnikova* obtained, analysed, and systemised primary data.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шаповалова Ольга Владимировна, канд. фарм. наук / **Olga V. Shapovalova**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0305-7769>

Неугодова Наталия Петровна, канд. биол. наук / **Natalia P. Neugodova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8615-952X>

Сапожникова Галина Алексеевна / **Galina A. Sapozhnikova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-5980>

Поступила 22.08.2024

После доработки 16.09.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Received 22 August 2024

Revised 16 September 2024

Accepted 21 October 2024



Е.О. Чечетова 
Т.А. Батуашвили 
Н.П. Неугодова 

Анализ современных подходов к контролю содержания депрессорных веществ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Чечетова Екатерина Олеговна; stepanuk@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Использование биологического сырья при получении лекарственных средств (ЛС) является причиной возможного загрязнения продукта депрессорными примесями, такими как гистамин, ацетилхолин, брадикинин, серотонин, простагландины и т.п. На территории Российской Федерации контроль качества ЛС по содержанию таких примесей проводят в соответствии с фармакопейным биологическим методом «Испытание на депрессорные вещества», которое выполняют на здоровых наркотизированных кошках. В связи с общемировой тенденцией исключения испытаний на животных рассмотрены подходы ведущих стран к определению гистаминоподобных веществ.

ЦЕЛЬ. Анализ российских и международных подходов к контролю содержания депрессорных веществ в биологических ЛС. Рассмотрение возможности применения инструментальных физико-химических методов определения гистаминоподобных примесей в качестве альтернативных биологическим методам с целью сокращения количества испытаний на животных.

ОБСУЖДЕНИЕ. Причиной сокращения применения животных в качестве тест-системы в испытаниях послужила Директива Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей. В 2023 г. эксперты Европейской фармакопейной комиссии приняли решение о начале работ по удалению из фармакопеи показателей *in vivo* для определения содержания гистаминоподобных примесей. В Индии и Китае испытание на животных применяют в качестве основного для определения безопасности ЛС. На территории Российской Федерации проведение испытания на депрессорные вещества регламентируется ОФС 1.2.4.0008.18 Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ). С 2007 г. в ГФ РФ XII изд. включена ОФС 42-0063-07 «Испытание на гистамин» с целью контроля содержания гистамина в ЛС, которая позволяет сократить количество используемых в экспериментах кошек. В настоящее время российскими исследователями ведется поиск однонаправленных физико-химических или иммунохимических методов определения депрессорных веществ. Одним из путей решения этой проблемы может быть индивидуальный подход к назначению испытания для каждого контролируемого ЛС, что позволит минимизировать количество проводимых испытаний *in vivo* при сохранении надлежащего качества ЛС.

ВЫВОДЫ. Несмотря на общемировую тенденцию к сокращению применения метода *in vivo*, контроль содержания депрессорных веществ необходим и востребован. В мировом сообществе отсутствует единое мнение о необходимости использования животных для оценки депрессорных веществ. Отсутствие упоминания испытания в фармакопее как отдельной статьи (монографии) не отменяет факта повсеместного контроля гистаминоподобных примесей. Решение об исключении методов *in vivo* из Европейской фармакопеи является стимулом для поиска новых аналитических методов и внедрения дополнительных надзорных мер при производстве ЛС, которые позволят минимизировать риск загрязнения готовой продукции примесями. Рассмотрена возможность применения высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения содержания примеси гистамина в ограниченном количестве ЛС.

Ключевые слова: гистаминоподобные вещества; инструментальные физико-химические методы; принцип 3R; гистамин; гепарин; фармакопея; высокоэффективная жидкостная хроматография; ВЭЖХ; биологический метод; депрессорные примеси; контроль качества

Для цитирования: Чечетова Е.О., Батуашвили Т.А., Неугодова Н.П. Анализ современных подходов к контролю содержания депрессорных веществ. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):553–560. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-553-560>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ekaterina O. Chechetova 
Tamara A. Batuasvili 
Natalia P. Neugodova 

Analysis of Current Approaches to Monitoring the Content of Depressor Substances

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Ekaterina O. Chechetova; stepanuk@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Raw materials of biological origin can contaminate medicines with depressor substances, such as histamine, acetylcholine, bradykinin, serotonin, and prostaglandins. In the Russian Federation, tests for the content of these impurities are conducted in anaesthetised healthy cats in accordance with the General Chapter Test for depressor substances of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. The global trend towards ending animal testing and the search for ways to eliminate animal tests for depressor substances motivate researchers to study international approaches to the determination of histamine-like substances.

AIM. This study aimed to analyse Russian and international approaches to the control of biologicals for depressor substances and to consider the applicability of alternative instrument-based physicochemical methods for the determination of histamine-like impurities, with a view to reducing animal testing.

DISCUSSION. The rationale for reducing the use of animals as test systems is set forth in Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. In 2023, the European Pharmacopoeia Commission initiated the removal of *in vivo* tests for histamine-like substances from the European Pharmacopoeia. However, China and India use animal testing as the basic method for assessing the safety of medicines. In the Russian Federation, the control of depressor substances is regulated under General Chapter 1.2.4.0008.18 of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Since the publication of General Chapter 42-0063-07 Test for histamine in edition XII in 2007, the State Pharmacopoeia of the Russian Federation has included a compendial text providing for a reduction in the number of cats used for testing. At present, Russian scientists are searching for targeted physicochemical and immunochemical methods for the determination of depressor substances. It has been demonstrated that a reasonable approach is to assess the need for testing a particular medicinal product in animals on a case-by-case basis. This approach will help minimise the number of *in vivo* tests and maintain an adequate quality of medicines at the same time.

CONCLUSIONS. Despite the global trend towards ending animal testing, it is still necessary and required to control medicines for the content of depressor substances. Nevertheless, there is no global consensus on the need to use animals for this purpose. The absence of a separate general chapter/monograph, or references to it, will not change the fact that histamine-like substances are controlled worldwide. The decision to exclude *in vivo* methods from the European Pharmacopoeia necessitates the search for alternative test methods and the implementation of additional manufacturing controls to minimise the contamination risk for finished medicinal products. Studies have shown that high-performance liquid chromatography can determine the content of histamine in a limited amount of a medicinal product.

Keywords: histamine-like substances; instrument-based physicochemical methods; 3R principle; histamine; heparin; pharmacopoeia; high-performance liquid chromatography; HPLC; animal testing; depressor substances; quality control

For citation: Chechetova E.O., Batuasvili T.A., Neugodova N.P. Analysis of current approaches to monitoring the content of depressant substances. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):553–560. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-553-560>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Биологические испытания позволяют выявлять примеси, вызывающие нежелательные реакции организма, которые установить иными способами сложно. Одним из таких анализов является «Испытание на депрессорные вещества». Контроль по данному показателю особенно важен для безопасного применения лекарственных препаратов, получаемых с помощью микробиологического синтеза, например антибиотиков, ферментов, а также лекарственных средств (ЛС), которые получают из тканей и (или) органов животных. В случае нарушения технологии их производства или условий хранения сырья высок риск образования депрессорных примесей в субстанциях.

Депрессорные (гистаминоподобные) примеси — это вещества, способные в силу своих фармакологических свойств вызывать снижение артериального давления при внутрисосудистом введении. К ним относятся биологически активные вещества, имеющие разную химическую природу, в первую очередь — гистамин. В ЛС они присутствуют в незначительных количествах, но биологически активны даже в минимальных концентрациях.

С целью контроля содержания депрессорных веществ в ЛС в середине XX в. в ведущие фармакопеи мира был включен биологический метод для определения гистаминоподобных примесей на кошках. В настоящее время внедряемые в исследовательскую деятельность принципы гуманного использования животных в научных исследованиях (принципы 3R) предполагают поиск и разработку альтернативных методов контроля качества ЛС без использования животных.

Препятствием к исключению из Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) биологического показателя «Испытание на депрессорные вещества» является отсутствие полноценной замены методики контроля. Методика *in vivo* основывается на анализе реакции сердечно-сосудистой системы кошки, а именно изменения артериального давления в ответ на введение растворов гистамина в качестве стандарта и образцов испытуемого препарата. Данный вид животных обладает наиболее высокой чувствительностью к гистамину и подобным примесям по сравнению с другими видами [1, 2]. Существующие физико-химические методы в настоящее время не позволяют обнаружить в рамках одного эксперимента весь спектр гистаминоподобных примесей, поэтому ведутся поиски разных методов, позволяющих произвести данную оценку. Для решения вопроса о применении или исключении биологического показателя необходимо всестороннее рассмотрение.

Цель работы — анализ российских и международных подходов к контролю содержания депрессорных веществ в биологических ЛС. Рассмотрение возможности применения инструментальных физико-химических методов определения гистаминоподобных примесей в качестве альтернативных биологическим методам с целью сокращения количества испытаний на животных.

В обзор включены публикации, доступные к прочтению на порталах PubMed, ScienceDirect, NCBI. Для проведенного информационного анализа были использованы российские и зарубежные нормативные источники и методические руководства по оценке безопасности ЛС¹.

¹ European Pharmacopoeia 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024; United State Pharmacopeia. USP-NF. Rockville, MD; 2024; Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. I. М.; 2018; Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. I. М.; 2024; [Guideline for Industry Heparin for Drug and Medical Device Use: Monitoring Crude Heparin for Quality. CGMP; 2013](#); [Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Heparin-Containing Medical Devices and Combination Products: Recommendations for Labeling and Safety Testing, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health, 2015](#)

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Подходы к контролю гистаминоподобных веществ

В настоящее время единое мнение о необходимости выполнения биологического испытания на депрессорные вещества в мире отсутствует. Одни страны используют биологический метод как основной для контроля гистаминоподобных примесей, например Китай, Корея, Индия, Россия. Другие, такие как Япония, некоторые страны Европы, находятся на стадии его исключения и поиска альтернативных способов.

Так, в Китае, который является одним из лидеров по объемам производства фармацевтических субстанций биологических ЛС, в первую очередь гепаринов, исследование на наличие примесей, обладающих гипотензивным действием, проводят около 5000 испытаний на кошках в год [3]. В то же время Европейская фармакопейная комиссия в ноябре 2023 г. приняла решение о начале работ по исключению общих монографий для определения гистаминоподобных примесей — Histamine (2.6.10) и Depressor Substances (2.6.11) из Европейской фармакопеи (Ph. Eur.), а также о пересмотре частных статей, в которых есть ссылки на данные методы². Чтобы обеспечить контроль по данным показателям после исключения их из фармакопеи, в некоторых частных монографиях Европейской фармакопеи в разделе Production (Производство) появилось указание, что «для производства ЛС используются методы, позволяющие не допускать или снижать до минимума содержание депрессорных веществ»³. В монографии 04/2022:1468 Products of fermentation (Продукты ферментации) в разделе Down-stream processing (Последующая обработка) указано, что для очистки субстанций можно использовать различные процессы только в случае подтверждения, что выбранный способ позволяет исключить содержание гистамина и подобных веществ или минимизировать их. Взамен общих монографий 2.6.10 и 2.6.11 предполагается разработать раздел «Гистамин в активных веществах», в который будут включены физико-химические и иммунохимические методы идентификации гистамина⁴.

Согласно Фармакопее США (USP) используют метод определения содержания гистамина

с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)⁵. Методика была разработана для гентамицина сульфата, при внутривенном введении которого начиная с 2015 г. был зафиксирован рост нежелательных реакций [4]. Этот антибиотик получают путем ферментации *Micromonospora purpurea*, в качестве питательной среды используется субстрат с добавлением рыбного пептона — источника аминокислот и, в частности, гистидина. С одной стороны, такой богатый белком субстрат способствует активному росту микроорганизмов, что важно для промышленной ферментации, с другой стороны — при возможных нарушениях в технологическом процессе, например стерильных условий, из аминокислоты гистидина в результате реакции декарбоксилирования под действием L-гистидиндекарбоксилазы образуется гистамин [5]. Наличие свободного гистамина в ЛС опасно и приводит к спазму гладких мышц (включая мышцы бронхов и сосудов), расширению капилляров и понижению артериального давления, застою крови в капиллярах и увеличению проницаемости их стенок, выделению адреналина и учащению сердечных сокращений, вызывает отек окружающих тканей и сгущение крови⁶.

Помимо ВЭЖХ используют ЯМР-спектроскопию, которая позволяет сравнивать структурные особенности исследуемых образцов со стандартным образцом, например для идентификации субстанций эноксапарина и далтепарина [4].

На территории России первым шагом по сокращению применения биологического теста было утверждение ОФС «Испытание на гистамин» в ГФ РФ, где в качестве тест-объекта используют фрагмент подвздошной кишки морской свинки. Затем при пересмотре ОФС «Испытание на депрессорные вещества» в ОФС 1.2.4.0008.18 проведение испытания было регламентировано только для лекарственных препаратов, предназначенных для внутрисосудистого введения, и субстанций, из которых их производят, с целью контроля содержания гистамина в ЛС. В результате пересмотра ОФС «Испытание на депрессорные вещества» в 2018 г. (ГФ РФ XIV изд.) была опубликована новая редакция ОФС 1.2.4.0008.18, где проведение испытания было регламентировано только для лекарственных

² Outcome of the 177th session of the European Pharmacopoeia Commission. Strasbourg; 2023.

³ European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁴ Bratos M, Kolaj-Robin O, Antoni M, Charton E. Ph. Eur. testing for histamine and depressor substances using guinea-pigs and cats: the end of an era Strategy for removal of animal tests for histamine and depressor substances and their vestiges from the Ph. Eur., EDQM, March 2024.

⁵ (426) Histamine test method. United State Pharmacopeia. USP-NF. Rockville, MD; 2024.

⁶ <http://arhimed-lab.ru/uslugi/bioximiya-krovi/gistamin.html>

препаратов, предназначенных для внутрисосудистого введения, и субстанций, из которых их производят. Одним из этапов сокращения количества применений теста стало решение об отмене испытания для готовой лекарственной формы, если тест «Испытание на депрессорные вещества» входит в перечень показателей нормативной документации для контроля субстанции. Требования по-прежнему распространяются на субстанции природного происхождения, используемые для изготовления лекарственных форм для внутрисосудистого введения, которые в своем составе могут иметь или получать в процессе производства примеси, обладающие депрессорным действием (субстанции микробиологического или животного происхождения)⁷.

В ГФ РФ XV изд. включены частные фармакопейные статьи на семь субстанций, содержащих показатель «Испытание на депрессорные вещества»: ФС.2.3.0007 Гепарин натрия, ФС.2.1.0404 Даунорубицина гидрохлорид, ФС.2.1.0674 Доксиклицилина гиклат, ФС.2.1.0417 Доксорубицина гидрохлорид, ФС.2.1.0429 Канамицина сульфат кислый, ФС.2.1.05.07 Митомин, ФС.2.3.0002 Эноксапарин натрия.

В настоящее время экспертами ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России выполняется научно-исследовательская работа по теме «Гармонизация подходов к стандартизации лекарственных средств с требованиями современных этических норм GLP и обоснование перехода от биологических и неселективных методик к высокоспецифичным инструментальным аналитическим методам», которая, в частности, направлена на разработку аналитических методик определения содержания депрессорных примесей в лекарственных формах. Параллельно с этим ведется теоретический анализ результатов испытаний образцов, прошедших экспертизу по показателю «Испытание на депрессорные вещества», за последние 10 лет с целью оценки необходимости и актуальности внедрения испытания для каждого конкретного ЛС.

Опыт применения физико-химических методов для определения депрессорных веществ

Основным инструментом, который позволяет сократить количество примесей, является надлежащее качество производства и наличие

строгого контроля всех стадий, особенно тех, где высок потенциальный риск появления загрязнений. Для изучения качества, состава и подлинности лекарственных препаратов в лабораториях и на производстве применяют метод ВЭЖХ, который позволяет идентифицировать не только активное вещество, но и возможные известные примеси. Главной задачей при разработке хроматографической методики является выбор условий анализа для каждого определяемого соединения индивидуально. Преимуществом использования данного метода является отсутствие лабораторных животных в качестве тест-системы, использование минимального количества образца, получение результатов через короткий промежуток времени⁸. За счет высокой чувствительности и специфичности именно данный метод рассматривается как основной метод определения примесей гистамина и ему подобных веществ в качестве альтернативы биологическому.

Рассмотрим опыт применения физико-химических методов на примере препаратов гепарина для внутрисосудистого введения, так как они относятся к самой большой группе ЛС животного происхождения. Впервые в чистом виде препарат был получен в 1922 г. из печени (hepar)⁹. На сегодняшний день гепарины производят из легких крупного рогатого скота или слизистой кишечника свиней, что представляет риск наличия гистаминоподобных примесей, связанный с особенностями производства. В тучных клетках соединительной ткани животных всегда содержатся и обновляются медиаторы — гликозаминогликаны, такие как гепарин, гепарансульфат, хондроитинсульфат А и С, а также биогенные амины гистамин, серотонин и другие биологически активные соединения, участвующие в синтезе и секреции медиаторов [5]. Риск потенциального загрязнения гистаминоподобными веществами происходит на стадии ферментативного гидролиза. Учитывая медицинские области применения — хирургия и кардиология, наличие такого побочного эффекта, как депрессорное действие, недопустимо. В программу контроля качества данных препаратов входит обязательное испытание на депрессорные вещества.

Осенью 2007 г. в результате применения партии нефракционированного гепарина, изготовленного из субстанции, загрязненной неизвестной примесью, погибло более 200 человек,

⁷ ОФС 1.0006.15 Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2024.

⁸ <https://millab.ru/press-tsentr/khromatografiya/>

⁹ https://revolution.allbest.ru/medicine/00405206_0.html

в основном жителей США и Германии. У пациентов на фоне проведения гемодиализа наблюдалась резкая гипотония, явившаяся причиной летального исхода. Перед тем как гепарин поступил на рынок, он прошел стандартный контроль по всем показателям качества (биологические загрязнители, включая белки, липиды, ДНК; идентификация, тяжелые металлы и т.п.) [6, 7]. Несмотря на проведенный анализ, выполненный в соответствии с нормативной документацией, не было обнаружено никаких отклонений от других партий гепарина. При дальнейшем изучении с привлечением ряда современных физико-химических методов удалось установить, что причина трагедии заключалась в присутствии в препаратах примеси — сверхсульфатированного хондроитинсульфата, который получают синтетическим путем сверхсульфатирования природного хондроитинсульфата А. Поскольку сверхсульфатированный хондроитинсульфат проявляет антикоагуляционную активность, загрязненные образцы гепарина прошли скрининг коагуляции цельной крови, проводимый производителем [8]. Механизм действия данной примеси отличается от традиционного гистаминоподобного, основанного на связывании с гистаминовыми рецепторами. Сверхсульфатированный хондроитинсульфат активирует кинин-калликреиновую систему, которая приводит к выработке брадикинина, обладающего депрессорным действием, вследствие чего происходит расширение сосудов и резкое падение давления. Кроме того, хондроитинсульфат индуцирует образование белков компонента (C) C3a и C5a — мощных анафилатоксинов [8]. Согласно литературным источникам, примесь была добавлена к уже готовой субстанции с умышленной целью фальсификации продукции [9, 10]. В течение нескольких месяцев проводились дополнительные исследования партий гепарина, обладающих нежелательными депрессорными реакциями, и с помощью спектроскопии ядерно-магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопии) удалось обнаружить и идентифицировать примесь [7].

Параллельно с изучением аналитическими методами (капиллярным электрофорезом, методом оптического вращения, ЯМР, ВЭЖХ) проводили исследования *in vivo* на свиньях, которым вводили чистый гепарин и загрязненный сверхсульфатированным хондроитинсульфатом [8].

Было показано, что у половины животных, которым вводили загрязненный гепарин, наблюдалось снижение артериального давления на 30% в течение первых 30 мин после инфузии, причем одно животное оставалось в гипотензивном состоянии более 15 мин. В группе, которой вводили контрольный препарат (чистый гепарин), снижения артериального давления не наблюдали. Дополнительно исследовали реакцию животных на введение чистого сверхсульфатированного хондроитинасульфата, которая оказалась более выраженной со стороны снижения не только артериального давления, но и частоты сердечных сокращений [8].

Этот случай наглядно показал, что в настоящее время отсутствует физико-химический метод, который способен полностью заменить биологическое испытание с использованием животных. Примесь не была обнаружена, поскольку выходной контроль проводился лишь физико-химическими методами, которые не подходят для определения неизвестной неожиданной примеси. Принцип биологической методики состоит в системном действии испытуемых образцов на организм млекопитающего животного, метаболизм которого схож с человеческим. Поэтому метод *in vivo* является неспецифичным и, следовательно, больше подходит для качественного анализа обнаружения гистаминоподобных примесей.

Для обеспечения безопасности цепочки поставок гепарина Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало дальнейшую разработку дополнительных физико-химических методик для анализа чистоты гепарина [11]. С 2013 г. Министерством здравоохранения США совместно с FDA опубликованы несколько руководств для производителей ЛС гепаринов, в которых описаны рекомендации по контролю качества в соответствии с фармакопейными требованиями и стандартами¹⁰.

Производственные процессы, включающие стадию ферментации, менее контролируемы, следовательно, при исключении показателя «Испытание на депрессорные вещества» необходимо подтверждать качество ЛС по содержанию этих веществ иными аналитическими методами¹¹. Принимая во внимание увеличение

¹⁰ Guideline for Industry Heparin for Drug and Medical Device Use: Monitoring Crude Heparin for Quality. CGMP; 2013.

¹¹ Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Heparin-Containing Medical Devices and Combination Products: Recommendations for Labeling and Safety Testing. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health, 2015.

числа новых производственных площадок, а также появление большого количества воспроизводимых препаратов, необходимо обеспечить безопасность применения выпускаемой продукции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что, несмотря на разное отношение стран к использованию животных в испытаниях, контроль гистаминоподобных примесей востребован и необходим. Основываясь на опыте стран, не применяющих испытание на кошках, в Российской Федерации приступили к разработке физико-химических методик контроля депрессорных примесей. Однако о полном исключении биологического метода из ГФ РФ говорить преждевременно.

В настоящее время для сокращения проведения контроля качества с использованием теста «Испытание на депрессорные вещества» применяется индивидуальный подход:

- в случае контроля активной фармацевтической субстанции по данному показателю выполнение контрольного теста для готовой лекарственной формы не требуется, так как эти примеси могут образовываться только в субстанции;
- в случае доказательства отсутствия иных примесей, кроме гистамина, для его идентификации возможно использование метода ВЭЖХ в различных модификациях, разработанного для конкретного ЛС. В настоящее время проводятся исследования по разработке методики определения гистамина в препаратах гепарина.

Высокотехнологичный контроль с помощью чувствительных физико-химических методов, а также развитие и внедрение надлежащей производственной практики (GMP), которое способствует выпуску ЛС более высокого качества, позволят обоснованно говорить о полном отказе от использования биологической методики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макарова МН. Кошки в лабораторных исследованиях. Обзор литературы. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;(1):86–104. Makarova MN. Cats in laboratory research. Literature review. *Laboratory Animals for Science*. 2021;(1):86–104 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-09>
2. Батуашвили ТА, Симутенко ЛВ, Неугодова НП, Шадрин ПВ. Методические подходы к определению депрессорных веществ в лекарственных средствах. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(2):137–41. Batuashevili TA, Simutenko LV, Neugodova NP, Shadrin PV. Methodological approaches to determination of depressor substances in medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(2):137–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-137-141>
3. Huang G, Wu X, Wang F, Yao J, Huang R, Liang G, et al. Histamine sensitivity analysis of domestic cats for the examination of depressor substances. *Chin J Comp Med*. 2020;30(6):83–7.
4. Gaudiano MC, Valvo L, Rodomonte AL. A Q-TOF LC/MS method for identification and quantitation of histamine in the antibiotic gentamicin at ppm level: validation and uncertainty evaluation. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;162:158–63. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.015>
5. Кондашевская МВ. Гепарин тучных клеток — новые сведения о старом компоненте (обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2021;76(2):149–58. Kondashevskaya MV. Mast cells heparin — new information on the old component (review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(2):149–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1284>
6. Adam A, Montpas N, Keire D, Désormeaux A, Brown NJ, Marceau F, Westenberg B. Bradykinin forming capacity of oversulfated chondroitin sulfate contaminated heparin *in vitro*. *Biomaterials*. 2010;31(22):5741–8. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.03.074>
7. Guerrini M, Beccati D, Shriver Z, Naggi A, Viswanathan K, Bisio A, et al. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat Biotechnol*. 2008;26(6):669–75. <https://doi.org/10.1038/nbt1407>
8. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2457–67. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0803200>
9. Beni S, Limtiaco JF, Larive CK. Analysis and characterization of heparin impurities. *Anal Bioanal Chem*. 2011;399(2):527–39. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4121-x>
10. Mans DJ, Ye H, Dunn JD, Kolinski RE, Long DS, Phatak NL, et al. Synthesis and detection of N-sulfonated oversulfated chondroitin sulfate in marketplace heparin. *Anal Biochem*. 2015;490:52–4. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2015.08.003>
11. Leiden JM. Canaries, coal mines and the drug supply. *Nat Biotechnol*. 2008;26(6):624–6. <https://doi.org/10.1038/nbt0608-624>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.О. Чечетова* — сбор, анализ и систематизация литературных данных; анализ международных требований к тесту «Испытание на депрессорные вещества», формулировка выводов, редактирование текста рукописи; *Т.А. Батуашвили* — сбор и анализ экспериментальных данных, участие в формулировании выводов; критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; *Н.П. Неугодова* — основная идея работы, редактирование текста рукописи, критическое обсуждение и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Благодарности. Коллектив авторов благодарит О.В. Ваганову и Д.Н. Королеву за ценные консультации при обсуждении результатов работ.

Authors' contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ekaterina O. Chechetova* collected, analysed, and collated literature data; analysed international requirements for the test for depressor substances; formulated conclusions; and edited the manuscript. *Tamara A. Batuashvili* acquired and analysed experimental data, formulated conclusions, and critically discussed and edited the manuscript. *Natalia P. Neugodova* conceived the main idea of the study, critically discussed and edited the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication.

Acknowledgements. The team of authors thanks Olga V. Vaganova and Dmitry N. Korolev for valuable advice in the discussion of the results of this work.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Чечетова Екатерина Олеговна / Ekaterina O. Chechetova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6728-594X>

Батуашвили Тамара Ариеловна, канд. биол. наук / **Tamara A. Batuashvili**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2656-8131>

Неугодова Наталия Петровна, канд. биол. наук / **Natalia P. Neugodova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8615-952X>

Поступила 03.09.2024

После доработки 08.10.2024

Принята к публикации 18.10.2024

Received 3 September 2024

Revised 8 October 2024

Accepted 18 October 2024



А.В. Фетисова¹
Ж.И. Аладышева²
Н.В. Пятигорская²
О.А. Зырянов²
М.М. Маршалова²

Международные подходы к разработке, валидации и внесению изменений в аналитические методики (обзор)

¹ Акционерное общество «Фарм-Синтез»,
ул. Верейская, д. 29, стр. 134, Москва, 121357, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Фетисова Анна Владимировна; afetisova@pharm-sintez.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В связи с изданием в 2023 г. нового руководства Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения ICH Q14 «Разработка аналитических методик» и пересмотром руководства ICH Q2 по валидации аналитических методик используемый в настоящее время на территории стран ЕАЭС подход к разработке и валидации аналитических методик должен быть в значительной степени пересмотрен. Также подлежат пересмотру процедуры оценки значимости и внесения изменений в регистрационное досье, касающиеся аналитических методик.

ЦЕЛЬ. Анализ существенных изменений международных подходов к разработке аналитических методик, оценка их преимуществ и недостатков при внедрении фармацевтическими предприятиями и регуляторными органами стран Евразийского экономического союза.

ОБСУЖДЕНИЕ. Рассмотрены основные положения и практические аспекты введенного руководством ICH Q14 расширенного подхода к разработке аналитических методик, включая концепции жизненного цикла аналитической методики (ЖЦАМ) и модифицированного подхода «качество через дизайн» (AQbD), разработку аналитического целевого профиля, управление рисками для качества испытаний, планирование экспериментов и стратегии контроля, валидацию аналитической методики и последующую верификацию, трансфер и управление изменениями аналитической методики. Также определены сопутствующие этой новой регуляторной парадигме обновления руководства ICH Q2 (R2).

ВЫВОДЫ. Указанные руководства восполняют дефицит рекомендаций в отношении разработки аналитических методик, а использование концепций ЖЦАМ и AQbD обеспечивает гибкость подходов как для фармацевтических компаний, так и для регуляторных органов. Эти подходы применимы как к новым разрабатываемым аналитическим методикам, так и к уже используемым на предприятиях. Для их эффективного внедрения в российскую фармацевтическую отрасль и регуляторную систему требуется широкая дискуссия специалистов и экспертов регуляторных органов, возможно, в рамках пилотного проекта, последующее обучение специалистов, занимающихся аналитической разработкой, а также внесение изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

Ключевые слова: разработка аналитической методики; валидация аналитических методик; управление рисками; ICH Q14; ICH Q2; внесение изменений в аналитическую методику

Для цитирования: Фетисова А.В., Аладышева Ж.И., Пятигорская Н.В., Зырянов О.А., Маршалова М.М. Международные подходы к разработке, валидации и внесению изменений в аналитические методики (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):561–571. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-660>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anna V. Fetisova¹ 
Zhanna I. Aladysheva² 
Nathalia V. Pyatigorskaya² 
Oleg A. Zyryanov² 
Marina M. Marshalova² 

International Approaches to the Development, Validation, and Change Management of Analytical Procedures (Review)

¹ Pharm-Sintez AO,
29/134, Vereyskaya St., Moscow 121357, Russian Federation

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

✉ Anna V. Fetisova; afetisova@pharm-sintez.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. In 2023, the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) published a new Guideline on Analytical Procedure Development (ICH Q14) and a revised version of the Guideline on Validation of Analytical Procedures (ICH Q2(R2)). Consequently, there is a need for a considerable revision of the approach to the development and validation of analytical procedures that is currently used in the Eurasian Economic Union (EAEU). A revision is also needed for the processes for evaluating and introducing variations to the analytical procedures described in medicinal product registration dossiers.

AIM. This review aimed to analyse the significant changes made to international approaches to the development of analytical procedures, as well as to study the advantages and disadvantages of these approaches for pharmaceutical manufacturers and regulatory agencies in the EAEU.

DISCUSSION. This review covers the key provisions and practical aspects of the enhanced approaches to the development of analytical procedures introduced by the ICH Q14 guideline. In particular, the review addresses the concepts of the analytical procedure life cycle (APLC) and the modified analytical quality-by-design (AQbD) approach; the development of the analytical target profile (ATP); analytical quality risk management; planning of the design of experiments (DoE) and the analytical procedure control strategy; and the validation, subsequent verification, transfer, and change management of analytical procedures. Additionally, the review describes the ICH Q2(R2) updates that accompany this new regulatory paradigm.

CONCLUSIONS. The above guidelines fill the existing gap in recommendations for the development of analytical procedures. The use of the APPLC and AQbD concepts provides both pharmaceutical companies and regulatory authorities with flexible approaches that are applicable to analytical procedures both during the development phase and once they have been implemented. Effective implementation of these international approaches in the Russian pharmaceutical industry and regulatory system requires a broad discussion between pharmaceutical industry professionals and regulatory agency experts, possibly, as part of a pilot project. After that, there will be a necessity to provide training for specialists involved in the development of analytical procedures and to amend the EAEU Rules for Marketing Authorisation and Expert Assessment of Medicinal Products for Human Use.

Keywords: development of analytical procedures; validation of analytical procedures; risk management; ICH Q14; ICH Q2; changes to the analytical procedure; analytical quality by design; AQbD; analytical procedure life cycle; APPLC

For citation: Fetisova A.V., Aladysheva Zh.I., Pyatigorskaya N.V., Zyryanov O.A., Marshalova M.M. International approaches to the development, validation, and change management of analytical procedures (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):561–571. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-660>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Системный подход «качество через дизайн» (Quality by Design, QbD), описанный в руководствах Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам (International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) Q8 и Q11¹, был принят в документах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) по фармацевтической разработке и подготовке регистрационного досье на лекарственные препараты, процедурам внесения изменений в досье, по разработке стратегий контроля и проведению валидации в виде непрерывной верификации процесса производства². При этом вопросы разработки аналитических методик, их изменений и оценки влияния на качество продукции указанными руководствами охвачены не были. Поэтому более 10 лет после введения в действие руководств ICH Q8 и Q11 шли дискуссии о возможности гармонизации подходов к разработке методик контроля, их изменений и валидации с использованием успешно реализованных концепций [1–8].

Эти дискуссии привели к публикации в 2015 г. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) руководства для промышленности по разработке и валидации аналитических методик³, а в 2016 г. Фармакопея США (USP) уже начала обсуждать новую фармакопейную статью: «Жизненный цикл аналитической процедуры» и ее разделы [9–11]. С 2022 г. указанная статья USP⁴ введена в действие.

В 2018 г. ICH объявил о разработке нового руководства Q14 «Разработка аналитических

методик»⁵ с одновременным пересмотром существующего руководства Q2(R1) «Валидация аналитических методик»⁶. В ноябре 2023 г. оба руководства были приняты регуляторными органами, входящими в ICH. FDA опубликовало соответствующее гармонизированное руководство в марте 2024 г.⁷, а Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicine Agency, EMA) установило, что в странах Европейского Союза оба руководства вступят в силу 14 июня 2024 г.

Описанные в руководстве ICH Q14 подходы, включая концепцию жизненного цикла аналитической методики (ЖЦАМ), управление рисками аналитической методики, оценку ее эффективности и мониторинг, значительно расширяют традиционный подход, применяемый в настоящее время производителями лекарственных средств, а изменения, принятые в руководстве ICH Q2, расширяют подходы к валидации аналитических методик и оценке значимости изменений в регистрационном досье в отношении аналитических методик. Так, разработчик сможет использовать для валидации данные, полученные на этапе разработки методики, отказаться от некоторых валидационных испытаний, а для непрерывной верификации использовать данные теста на пригодность системы, представив соответствующее обоснование.

Цель работы — анализ существенных изменений международных подходов к разработке аналитических методик, оценка их преимуществ и недостатков при внедрении фармацевтическими предприятиями и регуляторными органами стран ЕАЭС.

¹ ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. EMA/CHMP/ICH/167068/2004.

ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). EMA/CHMP/ICH/425213/2011.

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 04.07.2023 № 76 «О внесении изменений в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

³ FDA-2015-N-0007 Guidance for industry. Analytical procedures and methods validation for drugs and biologics. FDA; 2015.

⁴ General Chapter, (1220) Analytical Procedure Life Cycle. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. https://doi.org/10.31003/USPNF_M10975_02_01

⁵ ICH Q14 Guideline on analytical procedure development. EMA/CHMP/ICH/195040/2022.

⁶ ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures. EMA/CHMP/ICH/82072/2006.

⁷ FDA-2022-D-1503 Q14 Analytical Procedure Development. FDA; 2024.

Поиск источников литературы проводился в сети Интернет (поисковые системы Yandex, Google) и в специализированных отечественных и международных базах данных eLibrary.ru, Pubmed, Google Scholar за период 2000–2023 гг.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Концепции, используемые в руководстве ICH Q14

Согласно руководству ICH Q14⁸ к аналитическим методикам применимы две концепции: QbD в модификации для аналитических методик (Analytical Quality by Design, AQbD) и управление ЖЦАМ, предложенное с учетом положений руководства ICH Q12⁹.

Предпосылками к переходу на аналитическую разработку с применением AQbD, называемую расширенным подходом, и управлению ЖЦАМ послужили появление новых методов контроля, к которым сложно применять сложившиеся принципы валидации методик, отсутствие связи аналитической разработки с валидацией и потребность в научном обосновании применения гибких регуляторных механизмов к изменениям методик, утвержденных при регистрации.

Системный подход AQbD включает определение целей перед началом разработки методики (аналитического целевого профиля) и расширяет объем работ, проводимых при традиционной разработке аналитической методики, с целью получения точной ее оценки на основе научных данных и принципов управления рисками для качества проведения испытания. Анализ рисков должен привести к выявлению характеристик аналитической методики, которые могут повлечь за собой получение недостоверных результатов. Научный подход позволяет планировать одно- и многофакторные эксперименты, проводить моделирование для определения взаимосвязей выявленных характеристик и их значимости. Полученные данные используют для определения стратегии контроля аналитической методики и установления допустимого диапазона значений (proven acceptable range, PAR) соответствующих характеристик или рабочей проектной области методики (method operational design region, MODR).

Концепции жизненного цикла широко применяются в различных областях, в том числе и в фармацевтической отрасли, для определения основных этапов развития продукта или технологии, выявления сходства и различий, фокусировки на определенных стадиях и выработки при необходимости различных регуляторных решений¹⁰.

Согласно руководству ICH Q14, ЖЦАМ начинается с предварительной оценки знаний о продукте и процессе, показателях качества, последующего определения аналитического целевого профиля и включает три основных этапа (рис. 1):

- 1) разработка методики с использованием принципов концепции QbD;
- 2) определение пригодности (результативности) методики посредством валидации;
- 3) управление изменениями методики и непрерывное улучшение на основании данных мониторинга пригодности методики при использовании.

Следует отметить, что ЖЦАМ тесно связан с жизненным циклом самого лекарственного средства и важное значение при этом имеют знания о продукте на всех этапах, от разработки до ухода с рынка [7].

После завершения работ по проектированию продукта (разработка целевого профиля продукта, выбор критических показателей качества и диапазона их значений) проводится разработка аналитического целевого профиля, другими словами, выбор характеристик качества аналитической методики (рис. 1). При переходе на этап разработки выявляются источники рисков для качества методики (например, получение недостоверного результата), проводится их количественный анализ и определяются возможные действия по предупреждению или снижению. На основе полученных данных планируются экспериментальные работы и стратегия контроля работоспособности методики (параметры для последующего мониторинга). Отдельным этапом ЖЦАМ выделена валидация, проведение которой необходимо как согласно документам ICH, так и правилам ЕАЭС¹¹. Изменения аналитической методики тесно связаны с изменениями самого лекарственного препарата.

⁸ ICH Q14 Guideline on analytical procedure development. EMA/CHMP/ICH/195040/2022.

⁹ ICH Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. EMA/CHMP/ICH/804273/2017.

¹⁰ ICH Q9 (R1) Quality risk management EMA/CHMP/ICH/24235/2006.

ICH Q10 Pharmaceutical quality system. EMA/CHMP/ICH/214732/2007.

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

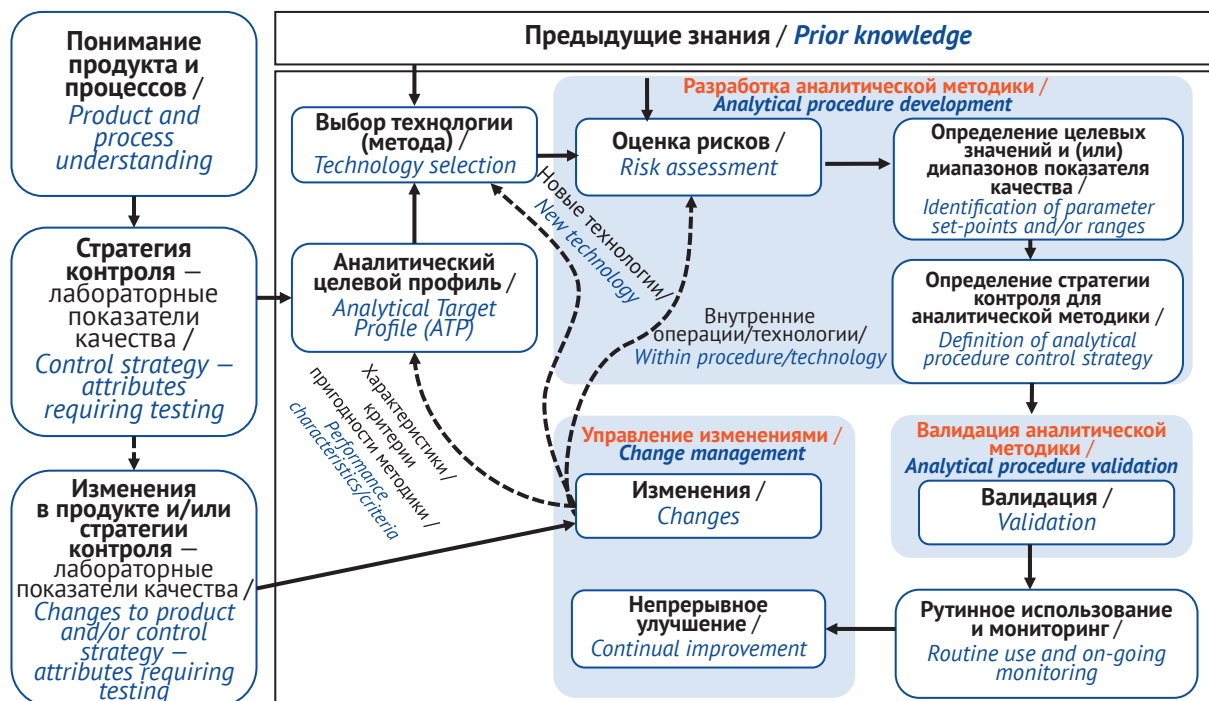


Рисунок адаптирован авторами из ICH Q14¹² / The figure is prepared by the authors using ICH Q14¹²

Рис. 1. Схема жизненного цикла аналитической методики

Fig. 1. Analytical procedure life cycle

Проведение работ по обеспечению качества аналитической методики на основании концепции ЖЦАМ помогает выявить все особенности методики, ранее не изучавшиеся взаимосвязи и оценить их с позиции рисков.

Аналитический целевой профиль

Одним из ключевых положений подхода AQbD является понятие аналитического целевого профиля методики (analytical target profile, ATP), который определяется в ходе ее разработки и затем поддерживается на всем протяжении ЖЦАМ (рис. 2). ATP представляет собой перечень характеристик, которые обеспечат получение достоверных результатов испытания, другими словами, спецификацию пользователя на аналитическую методику. Выбор характеристик и их значений зависит от указанного в профиле показателя качества, выбранного метода анализа (технологии) и условий проведения испытания (непрерывно во время производственного процесса или с отбором образцов для анализа в лаборатории). Согласно руководству ICH Q2 этими характеристиками методики являются валидационные параметры: специфичность, прецизионность, правильность, линейность, диапазон, предел количественного определения и предел обнаружения.

Таким образом, независимо от используемой аналитической методики ATP определяет характеристики, которыми она должна обладать, чтобы гарантировать достоверное (валидное) измерение критического показателя качества продукта. Уровень критичности показателя качества определяют в ходе планирования фармацевтической разработки по QbD [12–16]. Как и в случае с другими типами целевых профилей, используемых при разработке лекарственных средств на основе QbD, ATP методики могут изменяться в течение ЖЦАМ.

Выбирая метод анализа, необходимо знать цель и задачи, которые следует решить, оценить достоинства и недостатки доступных методов, учесть ожидаемое содержание анализируемого компонента, определить точность и отклик методики с учетом данных периодической литературы и фармакопеи. Именно управление знаниями позволяет установить связь всех данных на различных этапах ЖЦАМ, сделать процесс гибким и своевременно влиять на ATP в течение всего периода ЖЦАМ.

Управление рисками для качества

При расширенной разработке аналитических методик используют инструменты управления рисками для качества, чтобы уже на этапе

¹² ICH Q14 Guideline on analytical procedure development. EMA/CHMP/ICH/195040/2022.



Рисунок адаптирован авторами из USP-NF¹³ / The figure is prepared by the authors using from USP-NF¹³

Рис. 2. Стадии жизненного цикла аналитической методики

Fig. 2. Stages of the analytical procedure life cycle

планирования работ снизить риски ненадежности методики и получения недостоверных результатов. Это отражает общий сдвиг парадигмы в обеспечении качества лекарственных средств, представленной в руководствах ICH Q8, Q9 и Q10 и сосредоточенной на понимании процесса, поддержании состояния контроля и стремлении к постоянному совершенствованию.

Эффективными инструментами для выявления различных источников рисков и их взаимосвязи являются диаграмма «рыбий скелет» (диаграмма Исикавы) (рис. 3), диаграмма процесса и др. Такие скрининговые инструменты помогают определить риски для качества путем систематического рассмотрения различных этапов выполнения методики и определения влияния сопутствующих процессов. Для анализа рисков используют методы FMEA/FMECA, матрицу фильтрации и ранжирования рисков и др.

Экспериментальные работы

После оценки рисков и определения действий по управлению ими выполняют экспериментальные работы, целью которых является подтверждение выбранных условий проведения испытания и доказанного допустимого диапазона

параметров процесса (proven acceptable range, PAR) или рабочей проектной области (method operational design region, MODR). Также в ходе этих работ проводится оценка надежности и робастности (устойчивости) разработанной методики, что является подтверждением теоретических выводов, полученных на предыдущем этапе. Установленный PAR или MODR – это рабочий диапазон (допустимая область variability) критических условий проведения испытаний, в пределах которого методика обладает характеристиками, определенными в соответствующем ATP. Ожидается, что изменения в пределах утвержденной регуляторным органом MODR будут рассматриваться как изменения типа 1A, подаваемые в регуляторный орган в уведомительном порядке. Изучение взаимосвязей и степени влияния условий испытания на достоверность результатов может проводиться с использованием однофакторного или многофакторного анализов [14, 17, 18].

В зависимости от выбранного подхода химические эксперименты проводят или последовательно, или согласно разработанному плану многофакторного анализа. Полученные результаты подлежат статистической обработке данных, которая описана в соответствующих

¹³ General Chapter, (1220) Analytical Procedure Life Cycle. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. https://doi.org/10.31003/USPNF_M10975_02_01

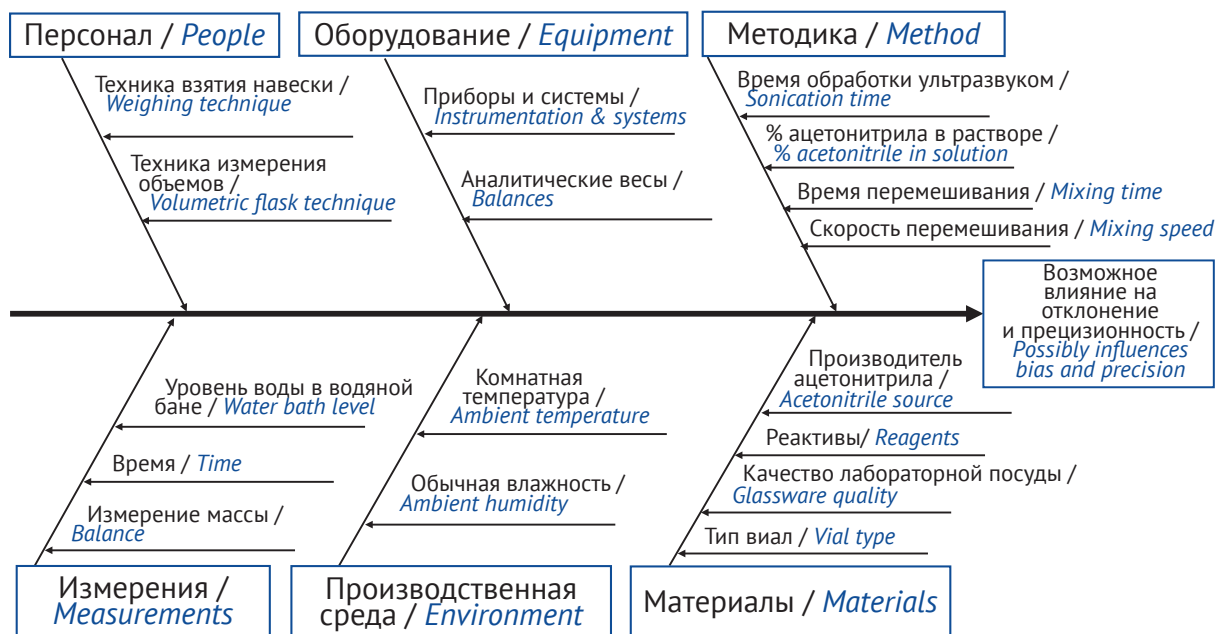


Рисунок адаптирован авторами из USP-NF¹⁴ / The figure is prepared by the authors using from USP-NF¹⁴

Рис. 3. Пример диаграммы Исакавы для методики количественного определения методом ВЭЖХ

Fig. 3. Illustrative Ishikawa diagram for a quantitative HPLC procedure

фармакопейных статьях¹⁵. В ходе эксперимента должны соблюдаться общие правила проведения научных исследований и надлежащей регистрации данных, что возможно в рамках соблюдения требований фармацевтической системы качества предприятия при разработке аналитических методик.

Для проведения многофакторного анализа используют методы планирования экспериментов (design of experiments, DOE), например отсеивающие планы Плакетта – Бермана. Может быть использован каскад экспериментов, в котором результаты первых экспериментов определяют план последующих. Дальнейший скрининг позволяет отсеивать качественные параметры испытания и выявлять требуемые уровни (диапазон значений) критических условий проведения испытания. Между отдельными экспериментами может быть проведен повторный анализ рисков, позволяющий учесть изменения на разных стадиях разработки методики. На этапе оптимизации аналитической методики DOE используют для оценки количества параметров испытания и их влияния на вариабельность получаемых результатов. Для визуализации

MODR используют графики поверхности отклика. Например, для методик ВЭЖХ может быть представлен двухмерный график отклика, отражающий влияние pH, состава подвижной фазы и содержания в ней водной фракции на время удерживания аналита, в то время как скорость потока и другие параметры работы прибора остаются неизменными. Модель описывается регрессионным уравнением [16, 19–22].

Получаемые в ходе экспериментальной работы данные позволяют установить корректные условия и характеристики методики или даже сократить их количество, а также уменьшить объем дальнейших экспериментальных работ. Финальный проект DOE определяет приемлемую MODR или PAR. Следует отметить, что не все параметры методики могут быть изучены с использованием подхода DOE. Например, для разработки условий хроматографического разделения требуется специальное программное обеспечение [23–26]. Также допускается проводить некоторые скрининговые эксперименты виртуально с использованием приложений на основе нейросетей, машинного обучения и др., в том числе для таких сложных

¹⁴ Там же.

¹⁵ 5.3. Statistical analysis of results of biological assays and tests. European Pharmacopoeia 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024. General Chapter, (1210) Statistical Tools for Procedure Validation. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. https://doi.org/10.31003/USPNF_M8646_07_01

2.3.13.0. Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Фармакопея ЕАЭС. 2020.

ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

математических моделей, как инфракрасная спектрофотометрия в ближней области [21, 27].

При разработке методики посредством AQbD для изучения совокупного влияния нескольких факторов на результаты анализа важнейшее значение имеет разработка многофакторной модели исследования робастности (устойчивости). Предварительная оценка робастности позволяет с достаточно высокой точностью спрогнозировать поведение аналитической методики на всем этапе ее жизненного цикла.

Стратегия контроля для аналитической методики

Разработка стратегий контроля является неотъемлемой частью подхода QbD и предусмотрена правилами надлежащей производственной практики.

Стратегия контроля для аналитической методики должна гарантировать надлежащее качество испытания на протяжении ЖЦАМ. Выбор контрольных точек, как правило, основан на данных аналитической разработки, анализе рисков и исследованиях робастности методики, информации о выбранном методе, анализе, лекарственном средстве и процессе его производства. Эти контрольные точки включают условия проведения испытания, которые необходимо контролировать, и тесты проверки пригодности аналитической системы (system suitability tests, SST), представляющие собой часть аналитической методики. SST — важный элемент обеспечения качества испытания и достоверности результатов, так как эти тесты используют для выявления потенциальных отклонений и ошибок при каждом анализе¹⁶. В рамках расширенной разработки методики SST рассматриваются как мероприятия по управлению рисками для качества испытания [14, 18, 28]. Рекомендуется проведение постоянного мониторинга результатов всех аналитических методик для выявления любых тенденций. Обзор полученных лабораторных данных облегчает управление ЖЦАМ и позволяет вовремя вмешаться для предупреждения сбоев при проведении испытаний [10]. Такой мониторинг¹⁷ рекомендуется проводить с использованием контрольных карт результатов испытаний

и отдельных характеристик методики, например симметрии пика, отношения сигнал-шум, прецизионности системы по относительному стандартному отклонению (relative standard deviation, RSD) результатов анализа стандартного раствора с последующей оценкой этих карт на соответствие АТР¹⁸ [27].

Стратегию контроля разрабатывают до валидации методики согласно процедурам, описанным в ICH Q14, и, согласно обновленной версии ICH Q2, подтверждают или дорабатывают в ходе валидационных работ, а также после их завершения.

Валидация аналитической методики

Основная часть руководства ICH Q2 по валидации аналитических методик была разработана в 1996 г., поэтому пересмотр этого руководства осуществлялся с учетом опыта, накопленного за это время, и для гармонизации с руководством ICH Q14.

В новой версии руководства ICH Q2(R2) введено понятие «рабочий диапазон», к которому применимы характеристики линейности, предела обнаружения и предела количественного определения; описаны подходы к многомерной калибровке¹⁹, а также возможность принимать в качестве валидационных первичные данные, полученные в ходе аналитической разработки, что позволяет уменьшить объем валидационных работ на первых сериях лекарственного препарата, представляемых для его регистрации. Руководство ICH Q2(R2) дополнено Приложениями 1 и 2, в которых разъяснены механизмы выбора валидационных испытаний в зависимости от типа аналитической методики, а также подходы к валидации их рабочих характеристик.

Взаимосвязь двух руководств ICH Q2 и Q14 позволяет разработчикам сократить усилия, затрачиваемые на валидацию методик, и провести валидационные одно- или многовариантные испытания только для интересующих характеристик, так как при разработке методики посредством AQbD предусмотрены всесторонняя оценка данных об анализируемом объекте, анализ рисков, целевое проектирование методики [14, 18, 20, 21].

¹⁶ Описание тестов пригодности аналитической системы имеется в ряде общих фармакопейных статей на отдельные методы анализа лекарственных средств.

¹⁷ В терминах надлежащей производственной практики это продолжающаяся верификация и мониторинг результатов, имеющих отклонение от спецификации и выходящих за пределы тенденций (трендов).

¹⁸ General Chapter, (1220) Analytical Procedure Life Cycle. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. https://doi.org/10.31003/USPNF_M10975_02_01

¹⁹ Многомерная калибровка — процесс создания калибровочной модели с использованием многомерных математических соотношений для корреляции измеренных значений оптических плотностей, полученных для ряда калибровочных образцов и концентраций стандартных компонентов этих образцов или определенных свойств ряда образцов.

Трансфер аналитической методики

Согласно руководству ICH Q14 при трансфере аналитических методик предложено использовать подход, при котором принимающая лаборатория привлекается к получению данных для определения воспроизводимости эксперимента. В таком случае принимающая лаборатория может рассматриваться как находящаяся в пределах проектного пространства методики, и любое последующее применение процедуры в принимающей лаборатории не будет считаться изменением. При таком подходе трансфер методики становится неотъемлемым компонентом ЖЦАМ, а не единичным событием, отличным от рутинной деятельности по проверке экспериментальных данных в рамках валидации [29].

Управление изменениями аналитической методики

При использовании любого из подходов к разработке методики (традиционного или расширенного) заявитель способен представить в соответствующих разделах регистрационного досье критические условия проведения испытания, определенные в ходе разработки и валидации методики. При традиционном подходе количество этих условий может быть значительным, включая жестко зафиксированные условия проведения испытаний и параметры оборудования. Предполагается, что при расширенном подходе эти критические условия будут более изученными, обоснованными и гибкими. В список этих утверждаемых условий должны быть включены параметры, которые необходимо отслеживать при проведении испытания или контроль которых нельзя исключить. На этом основана предлагаемая в руководстве ICH Q14 регуляторная парадигма по управлению изменениями аналитической методики, включающая вне зависимости от подходов к разработке несколько инструментов и процедур, описанных в руководстве ICH Q12 «Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата»²⁰, включая управление рисками, степень изученности методики и соблюдение заранее определенных критериев для характеристики эффективности. Данные, полученные в результате применения AQBd, могут обеспечить большую уверенность в их надежности, могут служить основой для разработки стратегии контроля и эффективных нормативных подходов к соответствующим изменениям после их утверждения.

Как и в случае других изменений, при изменении аналитических методик следует проводить оценку риска и соответствующие действия по ва-

лидации [14, 18, 19, 28]. При этом, согласно руководству ICH Q14, изменения с низким уровнем риска не требуют ни дополнительной, ни сравнительной валидации, и проведения SST достаточно для обеспечения валидных результатов.

При изменениях со средним уровнем риска, когда основные принципы испытания остаются неизменными, вероятность получения значимой разницы средних результатов (неэквивалентности результатов) довольно мала, если обе методики (исходная и измененная) успешно валидированы одинаковым образом и с одинаковыми критериями приемлемости. Для валидации выбирают репрезентативные серии, обеспечивая широкий диапазон результатов; оценивают влияние на результаты испытаний различных факторов, в том числе влияние аналитика, лабораторного прибора, производственной среды лаборатории и др. Например, общий план валидационного эксперимента будет включать трехкратное приготовление испытуемых растворов из образцов трех серий в трех повторностях, при этом в каждой повторности используют свежие стандартные растворы, а также меняются аналитики, приборы и (или) лаборатории.

Изменения с высоким риском обычно связаны с изменением основных принципов испытания (измененная методика принципиально отличается от исходной), при этом риск неэквивалентности результатов испытания высок даже при успешной валидации обеих методик. Поэтому в этих случаях требуется проведение сравнительного исследования сопоставимости (аналитической эквивалентности) аналитических методик [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа руководств ICH Q14 и Q2 выявлены существенные отличия нового и старого подходов к разработке аналитических методик и их валидации, которые затрагивают процедуры внесения изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат в части аналитических методик.

Расширенное теоретическое и экспериментальное изучение возможностей аналитической методики при ее разработке компенсируется гибкостью валидационного плана и оптимизацией объема валидационных исследований и регуляторных процедур при внесении в нее изменений.

Руководства ICH Q14 и Q2 восполняют имевшийся дефицит рекомендаций в отношении разработки аналитических методик, а использование

²⁰ ICH Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. EMA/CHMP/ICH/804273/2017.

концепций жизненного цикла аналитической методики (ЖЦАМ) и «аналитическое качество через дизайн» (AQbD) обеспечивают гибкость подходов как для фармацевтических компаний, так и для регуляторных органов. Ожидается, что это приведет к снижению себестоимости разработки методик и нагрузки на лаборатории предприятия за счет снижения количества валидационных испытаний, введения продолжающейся верификации методик, снижения количества случаев выпадения результатов за рамки спецификаций и трендов и возможности внесения незначительных изменений в методики без их валидации.

Следует отметить, что положения ЖЦАМ и AQbD, изложенные в руководстве ICH Q14, применимы как к новым разрабатываемым аналитическим методикам, так и к уже используемым на предприятиях для контроля качества и изучения стабильности лекарственных средств, сырья и полупродуктов. Подчеркивается, что содержащиеся в руководстве научные принципы могут применяться поэтапно в течение жизненного цикла продукта и не предназначены для введения новых нормативных требований.

Учитывая достаточно существенные новации и сложные технические требования, переход на AQbD российской фармацевтической отрасли потребует широкой дискуссии специалистов и экспертов регуляторных органов, возможно, сначала в виде пилотного проекта и последующего обучения, так как при недостаточной квалификации персонал может неправильно оценить риски при разработке методик и исключить важные валидационные испытания либо, наоборот, использовать лишние, применит несогласованные подходы по виртуализации части испытаний и т.п., что нивелирует возможности, представляемые этими руководствами.

Применение положений данных руководств в законодательстве ЕАЭС потребует изменения регуляторных процедур в части уточнения содержания разделов по разработке и валидации аналитических методик и Приложения № 19 к «Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»²¹ и дополнений к данному приложению, которые представляют собой перечни изменений в регистрационном досье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bastogne T, Caputo F, Prina-Mello A, Borgos S, Barberi-Heyob M. A state of the art in analytical quality-by-design and perspectives in characterization of nano-enabled medicinal products. *J Pharm Biomed Anal.* 2022;219:114911. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114911>
- Tome T, Žigart N, Časar Z, Obreza A. Development and optimization of liquid chromatography analytical methods by using AQbD principles: overview and recent advances. *Org Process Res Dev.* 2019;23(9):1784–802. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00238>
- Chavan AV, Gandhimathi R. Quality by design approach: progress in pharmaceutical method development and validation. *Biomed Pharmacol J.* 2023;16(3):1669–79. <https://doi.org/10.13005/bpj/2745>
- Orlandini S, Hancu G, Szabó ZI, Modroiu A, Papp LA, Gotti R, Furlanetto S. New trends in the quality control of enantiomeric drugs: quality by design-compliant development of chiral capillary electrophoresis methods. *Molecules.* 2022;27(20):7058. <https://doi.org/10.3390/molecules27207058>
- Mishra V, Thakur S, Patil A, Shukla A. Quality by design (QbD) approaches in current pharmaceutical set-up. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(8):737–58. <https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1504768>
- Ermer J, Aguiar D, Boden A, Ding B, Obeng D, Rose M, et al. Lifecycle management in pharmaceutical analysis: how to establish an efficient and relevant continued performance monitoring program. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;181:113051. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113051>
- Melissa H-B, Ermer J, Katzenbach S, Rignall A, Gervais A, Hoffmann J, et al. Analytical procedure lifecycle management: current status and opportunities. *Pharm Technol.* 2018;42(12):18–23.
- Chaurasiya AC, Dumpala RL. A review on revision of ICH Q2 (R1) and new ICH Q14 guidance. *Glo J Pharm All Sci.* 2020;1(6):1–6. <https://doi.org/10.47583/gjfpas.2020.v01i06.001>
- Argentine M, Barnett K, Buhse L, Burgess C, Ermer J, Jackson P, et al. Stimuli to the Revision Process. Proceedings of the workshop on lifecycle approach of analytical procedure. *Pharm Forum.* 2017;43(6).
- Borman PJ, Guiraldelli AM, Weitzel J, Thompson S, Ermer J, Roussel JM, et al. Ongoing analytical procedure performance verification using a risk-based approach to determine performance monitoring requirements. *Anal Chem.* 2024;96(3):966–79. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c03708>
- Borman P, Campa C, Delpierre G, Hook E, Jackson P, Kelley W, et al. Selection of analytical technology and development of analytical procedures using the analytical target profile. *Anal Chem.* 2021;94(2):559–70. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c03854>
- Grangeia HB, Silva C, Simões SP, Reis MS. Quality by design in pharmaceutical manufacturing: a systematic review of current status, challenges and future perspectives. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;147:19–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.12.007>
- Parr MK, Schmidt AH. Life cycle management of analytical methods. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;147:506–17. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.020>
- Verch T, Campa C, Chery CC, Frenkel R, Graul T, Jaya N, et al. Analytical quality by design, life cycle management, and method control. *AAPS J.* 2022;24(1):34. <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00685-2>
- Schmidtsdorff S, Neumann J, Schmidt AH, Parr MK. Analytical lifecycle management for comprehensive and universal nitrosamine analysis in various pharmaceutical formulations by supercritical fluid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;197:113960. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113960>
- Abreu JC, Mahr AG, do Lago CL. Stability-indicating method development for quantification of bromopride, its impurity

²¹ Приложение № 19 «Правила внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата для медицинского применения» к «Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78.

- ies, and degradation products by ultra-high performance liquid chromatography applying Analytical Quality by Design principles. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;205:114306. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114306>
17. Mahr AG, Lourenco FR, Borman P, Weitzel J, Roussel JM. Analytical Target Profile (ATP) and Method Operable Design Region (MODR). In: Breitzkreitz MC, Goicoechea H, eds. *Introduction to Quality by Design in Pharmaceutical Manufacturing and Analytical Development*. Cham: Springer International Publishing; 2023. P. 199–219. https://doi.org/10.1007/978-3-031-31505-3_9
 18. Sousa VL, Gonçalves R, Menezes JC, Ramos A. Analytical method lifecycle management in pharmaceutical industry: a review. *AAPS PharmSciTech.* 2021;22(3):128. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-01960-9>
 19. Deidda R, Orlandini S, Hubert P, Hubert C. Risk-based approach for method development in pharmaceutical quality control context: a critical review. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;161:110–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.050>
 20. Lidija Kovač L, Časar Z, Lušin TT, Rožkar R. Development of an analytical method for determination of related substances and degradation products of cabotegravir using analytical quality by design principles. *ACS Omega.* 2022;7(10):8896–905. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c07260>
 21. Pasquini B, Orlandini S, Furlanetto S, Gotti R, Bubba MD, Boscaro F, et al. Quality by Design as a risk-based strategy in pharmaceutical analysis: development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of nintedanib and its impurities. *J Chromatogr A.* 2020;1611:460615. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460615>
 22. Nayak R, Narendran ST, Meyyanathan SN, Babu B. Analytical quality by design-based LC-MS/MS method for the determination of Riociguat in its formulations. *J Appl Pharm Sci.* 2021;11(12):100–6. <https://doi.org/10.7324/japs.2021.1101208>
 23. Prabhu RC, Maruthapillai A. New RP-UPLC method development using QbD approach for determination of mebendazole, quinifamide, its impurities and antioxidants in mebendazole and quinifamide fixed dose combinations (FDC). *Mater Today Proc.* 2021;40:120–6. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.04.243>
 24. Gurrall S, Raj S, Cvs S, Anumolu PD. Quality-by-design approach for chromatographic analysis of metformin, empagliflozin and linagliptin. *J Chromatogr Sci.* 2022;60(1):68–80. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmab030>
 25. Santana IM, Rostagno MA, Breitzkreitz MC. Analytical quality-by-design (AQbD) approach for comprehensive analysis of bioactive compounds from Citrus peel wastes by UPLC. *Anal Bioanal Chem.* 2023;415(18):4411–22. <https://doi.org/10.1007/s00216-023-04588-9>
 26. Rácz N, Molnar I, Zöldhegyi A, Rieger HJ, Kormany R. Simultaneous optimization of mobile phase composition and pH using retention modeling and experimental design. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;160:336–43. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.054>
 27. Ermer J, Aguiar D, Boden A, Ding B, Obeng D, Rose M, Vokrot J. Lifecycle management in pharmaceutical analysis: how to establish an efficient and relevant continued performance monitoring program. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;181:113051. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113051>
 28. Kalyane D, Raval N, Polaka S, Tekade RK. Quality by design as an emerging concept in the development of pharmaceuticals. In: Tekade RK, ed. *The Future of Pharmaceutical Product Development and Research*. Academic Press, 2020. P. 1–25. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814455-8.00001-3>
 29. Patel A, Jin C, Handzo B, Kalyanaraman R. Measurement of moisture content in pharmaceutical tablets by handheld near-infrared spectrometer: adopting quality by design approach to analytical method lifecycle management. *J Pharm Biomed Anal.* 2023;229:115381. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115381>
 30. Zagalo DM, Sousa J, Simões S. Quality by design (QbD) approach in marketing authorization procedures of non-biological complex drugs: a critical evaluation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2022;178:1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.07.014>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Фетисова, Ж.И. Аладышева – разработка концепции, написание текста рукописи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Н.В. Пятигорская – критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; О.А. Зырянов, М.М. Маршалова – написание и оформление текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna V. Fetisova and Zhanna I. Aladysheva conceptualised the study, drafted and edited the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. Nathalia V. Pyatigorskaya critically revised the manuscript and approved the final version of the manuscript for publication. Oleg A. Zyryanov and Marina M. Marshalova drafted and formatted the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Фетисова Анна Владимировна / Anna V. Fetisova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4575-705X>

Аладышева Жанна Игоревна, канд. мед. наук, доцент / **Zhanna I. Aladysheva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2441-3542>

Пятигорская Наталья Валерьевна, д-р фарм. наук, профессор, член-корреспондент РАН /

Nathalia V. Pyatigorskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Corresponding Member of RAS

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

Зырянов Олег Анатольевич, канд. фарм. наук / **Oleg A. Zyryanov**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9038-8720>

Маршалова Марина Максимовна / Marina M. Marshalova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5281-7771>

Поступила 17.05.2024

После доработки 11.06.2024

Принята к публикации 18.06.2024

Online first 09.10.2024

Received 17 May 2024

Revised 11 June 2024

Accepted 18 June 2024

Online first 9 October 2024



А.В. Яруткин 
В.Л. Багирова 

Государственная фармакопея XV издания: приоритетные направления развития

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

✉ Яруткин Алексей Викторович; Yarutkin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Регулярный анализ номенклатуры общих фармакопейных и фармакопейных статей является необходимым для обеспечения сбалансированного развития Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) в соответствии с приоритетами отечественного здравоохранения.

ЦЕЛЬ. Определить перспективные направления развития Государственной фармакопеи Российской Федерации на основании анализа изменений российского законодательства и номенклатуры фармакопейных статей.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ текущего состояния ГФ РФ XV изд. в сравнении с ГФ РФ XIV изд. Рассмотрены ключевые особенности и структура ГФ РФ XV изд., изменения нормативных правовых актов, регулирующих ее издание. Анализ перечня фармакопейных статей (ФС) показал преобладание ФС на фармацевтические субстанции синтетического происхождения, наличие значительной доли статей на лекарственное растительное сырье и фармацевтические субстанции растительного происхождения. Отмечено, что в ГФ РФ XV изд. впервые введен раздел со статьями на вспомогательные вещества, которые необходимы для развития изготовления лекарственных препаратов в условиях аптек. Проведен анализ охвата фармакопейными требованиями субстанций, используемых для производства жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

ВЫВОДЫ. Обозначены приоритетные направления развития стандартизации качества: продолжение разработки ФС на фармацевтические субстанции, используемые для производства и изготовления лекарственных препаратов из перечня ЖНВЛП; расширение номенклатуры ФС на лекарственное растительное сырье; разработка ФС на вспомогательные вещества, применяемые для производства и изготовления лекарственных препаратов; завершение разработки требований к биологическим лекарственным препаратам и методам их анализа.

Ключевые слова: фармакопея; общие фармакопейные статьи; фармакопейные статьи; номенклатура фармакопейных статей; качество лекарственных средств; вспомогательные вещества; лекарственное растительное сырье; регуляторные подходы

Для цитирования: Яруткин А.В., Багирова В.Л. Государственная фармакопея XV издания: приоритетные направления развития. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):572–579. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-572-579>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aleksei V. Yarutkin 
Valeria L. Bagirova 

State Pharmacopoeia of the Russian Federation Edition XV: Development Priorities

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

✉ Aleksei V. Yarutkin; Yarutkin@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Regular reviews of the current portfolio of general chapters and monographs are essential to ensure the well-balanced development of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (Ph. Rus.) in line with the priorities of the national healthcare system.

AIM. This study aimed to identify the most promising areas for further Ph. Rus. development through an analysis of recent legislative changes in Russia and the current compendial portfolio.

DISCUSSION. This article compares Ph. Rus. editions XIV and XV, analyses the key features and structure of edition XV, and reviews amendments to the regulations governing the Ph. Rus. publication. The current compendial portfolio is dominated by monographs on chemical active substances; it also includes a substantial number of monographs on herbal drugs and herbal drug preparations. Noteworthy, edition XV is the first Ph. Rus. edition to include a separate section dedicated to monographs on excipients necessary for the development of pharmacy compounding. Moreover, this article analyses the coverage of active substances that are used for the production of listed vital and essential medicines.

CONCLUSIONS. The authors outlined the priority areas for the development of quality standardisation. The Ph. Rus. should continue developing monographs on active substances that are used for the manufacturing and compounding of listed vital and essential medicines. In addition, the coverage of herbal drugs should be expanded. The Ph. Rus. should develop monographs on excipients that are used for the manufacturing and compounding of medicinal products. Finally, the Ph. Rus. should complete the development of requirements for biological medicinal products and relevant test methods.

Keywords: pharmacopoeia; general chapters; general monographs; individual monographs; quality of medicines; excipients; herbal drugs; regulatory approaches

For citation: Yarutkin A.V., Bagirova V.L. State Pharmacopoeia of the Russian Federation edition XV: development priorities. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):572–579. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-572-579>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

История официальных изданий общегосударственных фармакопей берет свое начало в конце XVIII в., до этого существовали различные справочники и своды рецептур лекарств, которые были предшественниками фармакопей [1–5]. В настоящее время термин «фармакопея» (греч. *φάρμακον* — лекарство, *ποιέω* — делать, изготавливать) понимают как официально издаваемый государством или уполномоченными органами свод требований к качеству лекарственных средств.

Издание фармакопеи осуществляется в целях охраны здоровья населения и обеспечивает введение единых требований к качеству лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и вспомогательных веществ¹. В рамках настоящей статьи указанные категории продукции объединены в рамках термина «фармацевтическая продукция».

Для стандартизации качества фармацевтической продукции, находящейся в обращении на территории Российской Федерации, ключевыми фармакопеями являются

¹ <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/dop-docs.php?id=5498>

национальная (Государственная фармакопея Российской Федерации, ГФ РФ) и региональная (Фармакопея Евразийского экономического союза, Фармакопея ЕАЭС), поэтому крайне важной задачей является постоянное поддержание гармоничности требований между фармакопеями.

Цель работы — определить перспективные направления развития Государственной фармакопеи Российской Федерации на основании анализа изменений российского законодательства и номенклатуры фармакопейных статей.

Задачи исследования:

- 1) провести анализ изменений законодательства, регулирующего порядок разработки ГФ РФ;
- 2) проанализировать ключевые различия ГФ РФ XV изд. и ГФ РФ XIV изд.;
- 3) провести сравнительный анализ номенклатуры фармакопейных статей на фармацевтическую продукцию в ГФ РФ XV и XIV изд.;
- 4) сформулировать перспективные направления развития российских фармакопейных требований.

Исследование было проведено с применением информационно-аналитического метода.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Текущее состояние Государственной фармакопеи Российской Федерации и нормативные правовые акты, регулирующие ее разработку и издание

Разработка и издание ГФ РФ является прозрачным процессом, обеспеченным соответствующим государственным регулированием, которое совершенствуется для развития и функционирования рынка ЕАЭС с учетом положений нормативно-правовой базы ЕАЭС.

Одним из значимых изменений российского законодательства с целью гармонизации национальных фармакопейных требований с требованиями ЕАЭС стали изменения в Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ², направленные на унификацию терминов и требований в сфере обращения лекарственных средств, в соответствии с которыми были уточнены определения общей фармакопейной статьи (ОФС) и фармакопейной статьи (ФС), дополненные указанием о вспомогательных веще-

ствах и лекарственном растительном сырье. Уточнение терминов позволит сблизить подходы ГФ РФ и Фармакопеи ЕАЭС, а также ведущих зарубежных фармакопей, многие из которых содержат ряд монографий на вспомогательные вещества, и обеспечит законодательную базу для дальнейшего расширения номенклатуры ФС на лекарственное растительное сырье.

Введенные в законодательство изменения призваны обеспечить комплексный охват требованиями ГФ РФ всех необходимых объектов стандартизации, не ограничиваясь лекарственными средствами (ЛС), к которым относятся лекарственные препараты и фармацевтические субстанции. Наличие требований лишь к ЛС представляется недостаточным, поскольку:

- при производстве и изготовлении лекарственных препаратов для получения требуемой лекарственной формы применяется широкий спектр вспомогательных веществ, и их качество играет важную роль в обеспечении необходимых свойств ЛС;
- лекарственные растительные препараты производятся и изготавливаются из лекарственного растительного сырья, которое в соответствии с положениями Федерального закона Российской Федерации № 61-ФЗ выделяется в отдельную категорию продукции и не является фармацевтической субстанцией³.

При этом при разработке ФС на лекарственное растительное сырье целесообразным представляется не только актуализация требований к качеству сырья, изложенных в предыдущих изданиях ГФ РФ, но и включение в фармакопею новых ФС на те виды сырья, которые ранее не были описаны в ГФ РФ. Актуальность обновления и разработки фармакопейных требований к лекарственному растительному сырью обусловлена следующими особенностями лекарственных растительных препаратов: небольшим количеством противопоказаний, сравнительно низкой токсичностью и минимальным количеством нежелательных реакций, возможностью длительного применения, доступной ценой и безрецептурным отпуском большинства таких препаратов [6].

По состоянию на август 2024 г. ГФ РФ XV изд. с учетом всех утвержденных на данный

² Федеральный закон Российской Федерации от 30.01.2024 № 1-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и статьи 1 и 4 Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

³ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», п. 14, ст. 4.

момент приложений⁴ содержит 1013 статей, в том числе:

- 324 ОФС, из которых 113 ОФС (34,88%) введены впервые;
- 689 ФС, из которых 301 ФС (43,69%) введена впервые.

Наряду с введением значительного количества новых ОФС и ФС к наиболее значимым отличиям ГФ РФ XV изд. от предыдущего издания относятся:

- 1) более выраженная гармонизация с требованиями Фармакопеи ЕАЭС и ведущих зарубежных фармакопей;
- 2) изменение и уточнение названий ряда ОФС (например, ОФС.1.1.0001 «Общие положения» введена взамен ОФС.1.1.0001.18 «Правила пользования фармакопейными статьями»);
- 3) разделение некоторых ОФС на отдельные статьи (например, ОФС.1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» разделена на ОФС.1.1.0035 «Упаковка лекарственных средств», ОФС.1.1.0036 «Маркировка лекарственных средств» и ОФС.1.1.0037 «Перевозка лекарственных средств»);
- 4) изменение подхода к присвоению номеров ОФС и ФС с исключением последних двух цифр номера, соответствующих году утверждения ОФС/ФС, для снижения административной нагрузки на субъекты обращения ЛС, связанной с необходимостью отслеживать и вносить изменения в нормативную документацию на ЛС при изменении номера ОФС/ФС.

Гармонизация фармакопей способствует ускорению доступа ЛС на рынок⁵, соответствующий нормативный правовой акт принят и на уровне ЕАЭС⁶. Одним из основных принципов Концепции гармонизации фармакопей государств – членов ЕАЭС является учет требований фармакопей, которые определены в качестве основных (Европейская фармакопея, Британская фармакопея и Фармакопея США).

После издания основной части ГФ РФ XV изд. осуществляется регулярный выпуск приложений, которые в среднем содержат больше статей

по сравнению с приложениями к ГФ РФ XIV изд. (табл. 1). Это позволяет не только увеличивать охват фармацевтической продукции соответствующими требованиями, но и оперативно и гибко реагировать на вызовы и задачи, стоящие перед российским здравоохранением, а также уточнять содержание ОФС и ФС при возникновении обоснованной необходимости. Ключевым общедоступным ресурсом, посвященным ГФ РФ, является Форум Государственной фармакопеи⁷, на котором размещается актуальная и полная версия ГФ РФ с учетом всех приложений, утвержденных отдельными приказами Минздрава России (табл. 1).

Включение в ГФ РФ первых 13 ФС на вспомогательные вещества было проведено в кратчайшие сроки, спустя 1,5 мес. после утверждения соответствующих изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ, что свидетельствует о приоритетности данного направления развития и связано с необходимостью гармонизации фармакопейных требований к вспомогательным веществам, используемым как при промышленном производстве лекарственных препаратов, так и при их изготовлении в условиях аптечных организаций.

Анализ охвата фармацевтической продукции требованиями фармакопейных статей и выбор перспективных направлений стандартизации

ГФ РФ XV изд. включает 1013 ОФС и ФС, что составляет 90,2% от общего количества ОФС и ФС ГФ РФ XIV изд. Представляется целесообразным провести сравнительный анализ охвата требованиями фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов, вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья.

ГФ РФ XV изд. по сравнению с предыдущим изданием содержит практически полный набор ОФС, за исключением блока ОФС на биологические лекарственные препараты и методы их анализа, при этом ряд ОФС, в том числе ОФС на лекарственные препараты аптечного изготовления, введены в ГФ РФ впервые.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.08.2023 № 448 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2024 № 120 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.05.2024 № 223 «Об утверждении общей фармакопейной статьи и внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2024 № 120 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

⁵ <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/dop-docs.php?id=5502>

⁶ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 119 от 22.09.2015 «О Концепции гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза».

⁷ <https://pharmacopoeia.regmed.ru/>

Таблица 1. Количество общих фармакопейных статей (ОФС) и фармакопейных статей (ФС), утвержденных отдельными приложениями к Государственной фармакопее Российской Федерации

Table 1. Number of general chapters and monographs established as part of supplements to the State Pharmacopoeia of the Russian Federation

Номер издания Государственной фармакопеи Российской Федерации <i>Edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation</i>	Номер (дата) приказа Минздрава России <i>Number (date) of the Order of the Ministry of Health</i>	Количество ОФС и ФС <i>Number of general chapters and monographs</i>		
		В одном приложении <i>in one supplement</i>	Среднее <i>on average</i>	Общее по всем приложениям <i>in total across all supplements</i>
XIV (утверждена приказом Минздрава России № 749 от 31.10.2018) <i>(approved by Order No. 749 of the Ministry of Health dated 31.10.2018)</i>	№ 185 (29.03.2019)	2	15,2	152 (за 4,5 года с момента утверждения основной части) <i>(within 4.5 years from the approval of the main publication)</i>
	№ 352 (21.04.2020)	1		
	№ 751 (28.07.2020)	1		
	№ 1305 (08.12.2020)	1		
	№ 1332 (15.12.2020)	3		
	№ 133 (25.02.2021)	4		
	№ 787 (19.07.2021)	1		
	№ 126 (01.03.2022)	1		
	№ 246 (11.04.2022)	136		
XV (утверждена приказом Минздрава России № 377 от 20.07.2023) <i>(approved by Order No. 377 of the Ministry of Health dated 20.07.2023)</i>	№ 236 (17.05.2023)	2	48,33	145 (за 1 год с момента утверждения основной части) <i>(within 1 year from the approval of the main publication)</i>
	№ 448 (25.08.2023)	22		
	№ 120 (13.03.2024)	122		
	№ 223 (06.05.2024)	1		

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

В структуре ГФ РФ XIV изд. с учетом всех приложений, утвержденных до мая 2023 г. (табл. 1), преобладали ФС на фармацевтические субстанции синтетического происхождения (53,91%), ФС на фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственное растительное сырье (25%) и ФС на гомеопатические фармацевтические субстанции (11,96%), в то время как доля ФС на фармацевтические субстанции минерального происхождения и доля ФС на фармацевтические субстанции животного происхождения составляли 8,91 и 0,22% соответственно [7].

В структуре ГФ РФ XV изд. также преобладают ФС на фармацевтические субстанции синтетического происхождения, однако их доля значительно выше по сравнению с ГФ РФ XIV изд., что представляется оправданным и целесообразным, поскольку именно фармацевтические субстанции синтетического происхождения наиболее часто применяются при производстве лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных

препаратов (ЖНВЛП)⁸ (рис. 1). В настоящее время перечень ЖНВЛП включает 826 уникальных наименований, из них для 342 (41,40%) в ГФ РФ XV изд. имеются соответствующие ФС, что, очевидно, является недостаточным, поэтому представляется целесообразным продолжить разработку ФС на фармацевтические субстанции, используемые для производства и изготовления лекарственных препаратов из перечня ЖНВЛП.

Доля ФС на фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственное растительное сырье в ГФ РФ XV изд. в настоящее время составляет 1,33 и 7,41% соответственно, что суммарно меньше, чем в ГФ РФ XIV изд. (8,74% против 25%), и поэтому дальнейшая разработка ФС на такую продукцию представляется крайне актуальной, в особенности с учетом необходимости возрождения и развития отрасли лекарственного растениеводства в Российской Федерации, курируемого на уровне межкомитетской рабочей группы Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации по выработке предложений

⁸ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

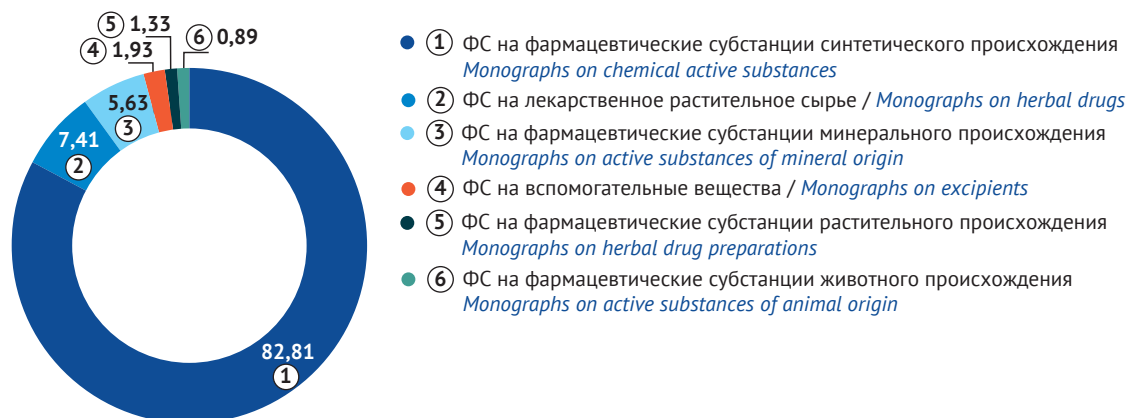


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Количество фармакопейных статей (ФС) Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд. в долях (%) от общего количества

Fig. 1. Distribution of monographs in edition XV of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (in % of the total number of monographs)

по развитию производства и переработки лекарственных и эфиромасличных культур в Российской Федерации. Необходимо отметить, что предыдущие издания ГФ РФ (за исключением XII изд., опубликованного лишь частично) также включали ряд ФС на лекарственное растительное сырье: X изд. (1968 г.) – 45 ФС, XI изд. (1987 г.) – 83 ФС, XIII изд. (2015 г.) – 55 ФС, XIV изд. (2018 г.) – 107 ФС.

Всего X, XI, XIII и XIV изданиями ГФ РФ были охвачены требованиями 118 видов лекарственного растительного сырья. ГФ РФ XV изд. включает 50 ФС на лекарственное растительное сырье. Таким образом, необходимы как разработка ФС на новые виды сырья, которые ранее не были описаны в ГФ РФ, так и актуализация требований для сырья, уже включенного в предыдущие издания фармакопеи, в связи с развитием подходов и методов к контролю качества лекарственного растительного сырья.

ГФ РФ XV изд. также отличается количеством ФС на фармацевтические субстанции минерального происхождения (5,63% по сравнению с 8,91% в ГФ РФ XIV изд.) и фармацевтические субстанции животного происхождения (0,89% по сравнению с 0,22% в ГФ РФ XIV изд.).

Необходимо отметить, что доля ФС, вошедших в состав впервые введенного раздела 2.7. «Вспомогательные вещества», составляет 1,93%. Количество ФС на вспомогательные вещества представляется целесообразным увеличивать с учетом необходимости возрождения отрасли изготовления лекарственных препаратов

в условиях аптек, которой в настоящее время уделяется значительное внимание на федеральном уровне государственной власти [8, 9].

Номенклатура используемых в производстве и изготовлении лекарственных препаратов вспомогательных веществ довольно обширна, поскольку в практике современного здравоохранения используется широкий спектр лекарственных препаратов различных лекарственных форм, поэтому представляется целесообразным рассмотреть разработку ФС на вспомогательные вещества.

В качестве ключевых ориентиров при планировании деятельности по разработке ФС на вспомогательные вещества Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России применяется в том числе Справочник вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств⁹, содержащий 701 наименование вспомогательных веществ, а также сведения сборников субъектов Российской Федерации о наиболее часто встречающихся прописях лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптечных организациях¹⁰. При планировании работы по данному направлению также учитываются сведения о наличии соответствующего вспомогательного вещества в составе зарегистрированных лекарственных препаратов.

Проведение сравнительного анализа требований ГФ РФ XV и XIV изд. к биологическим лекарственным препаратам в настоящее время

⁹ <https://portal.eaeunion.org/sites/odata/redesign/Pages/DrugAuxiliarySubstanceClassifier.aspx>

¹⁰ Методические рекомендации по применению в практической деятельности медицинских организаций Республики Татарстан унифицированных прописей лекарственных препаратов аптечного изготовления. Казань; 2015.

не представляется возможным, поскольку ГФ РФ XV изд. не содержит ОФС и ФС на данную группу ЛС в связи с продолжающимся рассмотрением соответствующих проектов ОФС и ФС для Фармакопеи ЕАЭС, с которыми они должны быть гармонизированы. С учетом того, что роль биологических лекарственных препаратов в терапевтической практике возрастает, а степень гармонизации нормативной базы и требований к их качеству в настоящее время недостаточна [10], данное направление стандартизации также представляется перспективным для развития ГФ РФ и может быть выделено в качестве одного из приоритетных направлений стандартизации.

В настоящее время ГФ РФ XV изд. содержит 14 ФС на радиофармацевтические препараты, поэтому анализ распределения ФС по различным видам лекарственных препаратов в сравнении с ГФ РФ XIV изд. будет представлять интерес в дальнейшем по мере увеличения числа ФС в данном разделе.

Стандартизация качества лекарственных препаратов является значительно более сложной задачей по сравнению со стандартизацией качества фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья, поскольку лекарственные препараты отличаются значительно большей вариабельностью состава и технологии производства. Разработка универсальных требований, обеспечивающих воспроизводимость аналитических методик для всего спектра

лекарственных препаратов, требует проведения масштабных лабораторных испытаний на крупном массиве образцов лекарственных препаратов. Поскольку качество фармацевтических субстанций определяет эффективность и безопасность лекарственных препаратов, их стандартизация вместе со стандартизацией качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья позволит обеспечить надлежащий охват всех входящих в состав препаратов компонентов на данном этапе развития российской фармакопеи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволил описать текущее состояние ГФ РФ XV изд., ее ключевые отличия от предыдущего издания фармакопеи, а также определить следующие приоритетные направления развития стандартизации качества посредством разработки фармакопейных требований:

- 1) продолжение разработки ФС на фармацевтические субстанции, используемые для производства и изготовления лекарственных препаратов из перечня ЖНВЛП;
- 2) расширение номенклатуры ФС на лекарственное растительное сырье;
- 3) разработка ФС на вспомогательные вещества, применяемые для производства и изготовления лекарственных препаратов;
- 4) завершение разработки требований к биологическим лекарственным препаратам и методам их анализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воронов ФД, Ружинская ИН. «Антидотарий» Николая из Салерно: история создания фармакопеи. *Фармация и фармакология*. 2017;5(1):64–77. Voronov FD, Ruzhinskaya IN. "Antidotarium" of Nicholas of Salerno: the history of the pharmacopoeia. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(1):64–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2017-5-1-64-77>
2. Эльяшевич ЕГ. Очерки фармации Средневековья. *Вестник фармации*. 2007;4(4):82–5. Elyashevich EG. Essays on medieval pharmacy. *Bulletin of Pharmacy*. 2007;4(4):82–5 (In Russ.). EDN: KZJKYB
3. Воронов ФД, Ружинская ИН. Технология лекарств и «галеновых» препаратов на примере рецептурных прописей «Антидотария» Николая из Салерно. *Фармация и фармакология*. 2018;6(4):389–97. Voronov FD, Ruzhinskaya IN. Technology of medicines and galenic preparations: the case of prescription formulas from "Antidotarium Nicolai" by Nicholas of Salerno. *Pharmacy & Pharmacology*. 2018;6(4):389–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-4-389-397>
4. Куликов ВА. История создания общегосударственных и ведомственных российских фармакопей. *Вестник фармации*. 2012;2(2):55–61. Kulikov VA. The history of creation of governmental and departmental pharmacopoeia in Russia. *Bulletin of Pharmacy*. 2012;2(2):55–61 (In Russ.). EDN: PBNTDD
5. Мирошниченко ЮВ, Перфильев АБ, Костенко НЛ, Еникеева РА. Исторические и медико-фармацевтические аспекты создания фармакопеи. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2022;24(1):219–30. Miroshnichenko YuV, Perfiliev AB, Kostenko NL, Enikeeva RA. Historical and medical-pharmaceutical aspects of the creation of a pharmacopoeia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):219–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/brmma89024>
6. Демидова ОА, Архипов ВВ, Журавлева МВ, Александрова ТВ, Александров АА. Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):165–77. Demidova OA, Arkhipov VV, Zhuravleva MV, Alexandrova TA, Alexandrov AA. Safety of herbal medicines: clinical and pharmacological aspects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):165–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177>
7. Яруткин АВ, Багирова ВЛ, Бережная ЕС. Анализ охвата требованиями Государственной фармакопеи XIV издания лекарственных средств различного происхождения

- и жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. *Ремедиум*. 2023;27(2):133–6.
- Yarutkin AV, Bagirova VL, Berezhnaya ES. Analysis of the State Pharmacopoeia's of the Russian Federation requirements' coverage of drug products and drug substance of different origin and drug products included in the List of vital and primary drug products. *Remedium*. 2023;27(2):133–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32687/1561-5936-2023-27-2-133-136>
8. Смахова ИЕ, Ладутко ЮМ, Калинина ОВ. Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения. *Вестник фармации*. 2021;(1):48–52. Smekhova IE, Ladutko YuM, Kalinina OV. Extemporal manufacture of medicines: problems and solutions. *Bulletin of Pharmacy*. 2021;(1):48–52 (In Russ.).
<https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.1.48>
 9. Наркевич ИА, Голант ЗМ, Юрочкин ДС, Лешкевич АА, Эрдни-Гаряев СЭ. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстемпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации. *Ремедиум*. 2021;25(4):14–29. Narkevich IA, Golant ZM, Yurochkin DS, Leshkevich AA, Erdni-Garyaev SE. Development of proposals for improving the processes of circulation of extemporal drugs and regulation of prescription and production activities of pharmaceutical organizations in the Russian Federation. *Remedium*. 2021;25(4):14–29 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29>
 10. Петранева ЕВ, Проскурина ИА, Горячев ДВ, Ковалева ЕЛ. Формирование подхода к оценке пострегистрационных изменений биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(2):109–17. Petraneva EV, Proskurina IA, Goryachev DV, Kovaleva EL. Development of an approach to the assessment of changes to approved biological products. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):109–17 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-109-117>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Яруткин — анализ и обобщение нормативных документов, Государственной фармакопеи Российской Федерации различных изданий и других источников литературы, иллюстративное оформление и написание текста рукописи; В.Л. Багирова — участие в формулировании выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Aleksei V. Yarutkin* analysed and summarised regulatory documents, the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, and other published sources and designed and drafted the manuscript. *Valeria L. Bagirova* participated in formulating the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Яруткин Алексей Викторович / Aleksei V. Yarutkin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3156-5958>

Багирова Валерия Леонидовна, д-р фарм. наук, профессор / Valeria L. Bagirova, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-6158>

Поступила 10.06.2024

После доработки 16.09.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Received 10 June 2024

Revised 16 September 2024

Accepted 21 October 2024



Т.А. Голомазова 
Н.П. Антонова 
Н.Е. Семенова 
Е.П. Шефер 
С.С. Прохвятилова 

Разработка и валидация методики определения конваллятоксина в лекарственных препаратах, содержащих сердечные гликозиды ландыша

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Голомазова Татьяна Александровна; golomazovata@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Надлежащий контроль содержания сердечных гликозидов в лекарственных препаратах на основе ландыша необходим для обеспечения безопасности их применения. В Российской Федерации фармакопейными методами количественного анализа сердечных гликозидов ландыша являются биологический и спектрофотометрический. Необходимо использовать более точные и селективные физико-химические методы анализа сердечных гликозидов, например метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

ЦЕЛЬ. Разработка и валидация методики количественного определения сердечных гликозидов (конваллятоксина) в лекарственных растительных препаратах на основе ландыша методом ВЭЖХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве объектов исследования были использованы: «Ландыша настойка», «Зеленина капли», «Валокормид», «Карниланд®», «Экстракт ландыша — стандартный образец». Количественное определение сердечных гликозидов проводили методами ВЭЖХ и спектрофотометрии в сравнении со стандартным образцом конваллятоксина. Для пробоподготовки использовали методику, описанную в ФС.3.4.0003.18. «Ландыша травы настойка». Хроматографическое разделение смеси сердечных гликозидов проводили на колонке Luna 5µm C18(2) в градиентном режиме элюирования смесью 0,1% раствора ортофосфорной кислоты и ацетонитрила. В процессе анализа использовали автосемплер с охлаждением проб до 5 °С.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты оценки специфичности, внутрилабораторной прецизионности, линейности (коэффициент корреляции 0,99985), правильности (98–102%), повторяемости (относительное стандартное отклонение содержания конваллятоксина — 1,61%) методики соответствуют критериям приемлемости. Методика пригодна для количественного определения конваллятоксина в лекарственных препаратах на основе ландыша, так как позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты.

ВЫВОДЫ. Разработана высокочувствительная и селективная ВЭЖХ-методика количественного определения конваллятоксина в лекарственных растительных препаратах на основе ландыша. Содержание конваллятоксина в субстанции-жидкости «Ландыша настойка» составило от 0,012 до 0,018 мг/мл, в лекарственных препаратах «Зеленина капли» — от 0,004 до 0,013 мг/мл, «Карниланд®» и «Валокормид» — от 0,005 до 0,007 мг/мл, в экстракте ландыша — стандартном образце — 0,029 мг/мл.

Ключевые слова: сердечные гликозиды; конваллятоксин; высокоэффективная жидкостная хроматография; ВЭЖХ; трава ландыша; лекарственные растительные препараты; капли Зеленина

Для цитирования: Голомазова Т.А., Антонова Н.П., Семенова Н.Е., Шефер Е.П., Прохвятилова С.С. Разработка и валидация методики определения конваллятоксина в лекарственных препаратах, содержащих сердечные гликозиды ландыша. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):580–589. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-580-589>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tatyana A. Golomazova ✉ 
Natalia P. Antonova 
Natalia E. Semenova 
Elena P. Shefer 
Svetlana S. Prokhvatilova 

Development and Validation of an Analytical Procedure for Determining Convallatoxin in Medicinal Products Containing Cardiac Glycosides of Lily of the Valley

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

✉ Tatyana A. Golomazova; golomazovata@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The safe use of lily-of-the-valley medicinal products requires adequately controlling the content of cardiac glycosides. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation stipulates that the content of cardiac glycosides in lily-of-the-valley medicinal products should be quantified using bioassays and spectrophotometry. However, the determination of cardiac glycosides needs more accurate and selective physicochemical methods, such as high-performance liquid chromatography (HPLC).

AIM. This study aimed to develop and validate an HPLC analytical procedure for the quantitative determination of cardiac glycosides (convallatoxin) in lily-of-the-valley herbal medicinal products.

MATERIALS AND METHODS. The study examined the Lily-of-the-Valley Tincture, Zelenin Drops, Valocormid, Carniland®, and Lily-of-the-Valley Extract Reference Standard samples. The content of cardiac glycosides was determined by comparison with a reference standard for convallatoxin by HPLC and spectrophotometry. The samples were prepared as outlined in Monograph 3.4.0003.18 Lily-of-the-Valley Herb Tincture of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Mixed cardiac glycosides were separated on a Luna 5 µm C18(2) column by gradient elution with 0.1% orthophosphoric acid in water and acetonitrile. The analysis was performed using an autoinjector with sample cooling to 5 °C.

RESULTS. The developed analytical procedure met the acceptance criteria for specificity, intermediate precision, linearity (correlation coefficient of 0.99985), and repeatability (relative standard deviation of convallatoxin measurements of 1.61%). The analytical procedure is suitable for the quantitative determination of convallatoxin in lily-of-the-valley herbal medicinal products because it produces reliable and repeatable results.

CONCLUSIONS. The authors developed a highly sensitive and selective HPLC analytical procedure for the quantitative determination of convallatoxin in lily-of-the-valley herbal medicinal products. The content of convallatoxin ranged from 0.012 to 0.018 mg/mL in the liquid active substance Lily-of-the-Valley Tincture, from 0.004 to 0.013 mg/mL in the medicinal product Zelenin Drops, and from 0.005 to 0.007 mg/mL in the medicinal products Carniland® and Valocormid. For the Lily-of-the-Valley Extract Reference Standard, the content of convallatoxin amounted to 0.029 mg/mL.

Keywords: cardiac glycosides; convallatoxin; high-performance liquid chromatography; HPLC; lily-of-the-valley herb; herbal medicinal products; Zelenin Drops

For citation: Golomazova T.A., Antonova N.P., Semenova N.E., Shefer E.P., Prokhvatilova S.S. Development and validation of an analytical procedure for determining convallatoxin in medicinal products containing cardiac glycosides of lily of the valley. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):580–589. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-580-589>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечные гликозиды (СГ) представляют собой группу биологически активных веществ (БАВ), обладающих в терапевтических дозах кардиотоническим и антиаритмическим действием. Они представляют собой вторичные метаболиты растений, в частности рода *Convallaria* (ландыш). Из травы, листьев и цветов ландыша майского — *C. majalis* L., ландыша закавказского — *C. transcaucasica* Utkin ex Grossh. и ландыша Кейске — *C. keiskei* Mig. выделяют сердечный гликозид конваллятоксин¹.

Механизм действия таких СГ, как конваллятоксин, основан на их способности ингибировать активность натрий-калиевой АТФ-азы, что влияет на ионообменные процессы в сердечной мышце и вызывает изменение внутримиеокардиального кальциевого обмена и силы сокращения сердца. Это приводит к повышению сократительной способности сердца, регуляции сердечного ритма и улучшению гемодинамики. Препараты СГ применяются для лечения сердечной недостаточности разной этиологии [1–5]. На российском фармацевтическом рынке СГ представлены одно- и многокомпонентными препаратами.

Из травы ландыша получают настойку, которая входит в состав комплексных лекарственных растительных препаратов (ЛРП)² в сочетании с другими компонентами природного и синтетического происхождения [6]: настойками пустырника, валерианы, белладонны, жидкими экстрактами боярышника, крапивы, нитроглицерина, ментолом, ментилизовалератом, натрия бромидом. Надлежащий контроль содержания СГ необходим для обеспечения безопасного использования препаратов на основе ландыша. Совместно присутствующие компоненты могут оказывать влияние на количественное определение СГ ландыша в комплексных ЛРП.

Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ)³ для коли-

чественной оценки СГ ландыша применяют два метода: биологический и спектрофотометрический. Спектрофотометрический метод основан на способности СГ образовывать хромогенный комплекс при взаимодействии с пикриновой кислотой. Методика характеризуется высокой трудоемкостью и низкой селективностью. Метод биологической стандартизации является арбитражным и основан на способности СГ в токсических дозах вызывать систолическую остановку сердца у лягушек различных видов⁴. Данный метод позволяет установить только силу действия СГ, а не их точное содержание. Проведение испытаний на животных связано с рядом этических проблем. В международной практике проведение научных исследований без участия животных поддерживается положением Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза «О защите животных, использующихся в научных целях» № 2010/63/ЕС. Кроме того, биологические методы не всегда обеспечивают желаемую воспроизводимость и точность результатов (ошибка анализа составляет от 20 до 25%) и требуют специфических навыков для выполнения экспериментов с животными.

Учитывая недостатки применяемых методов [6, 7], необходимо использовать более точные и селективные физико-химические методы анализа СГ. Например, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), который позволяет разделять и идентифицировать индивидуальные соединения в многокомпонентных ЛС.

Цель работы — разработка и валидация методики количественного определения сердечных гликозидов (конваллятоксина) в лекарственных растительных препаратах на основе ландыша методом ВЭЖХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования. Субстанция-жидкость «Ландыша настойка» (серии 010822 и 050423)

¹ ФС.3.4.0003.18 Ландыша травы настойка. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

² Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

³ ФС.3.4.0003.18 Ландыша травы настойка. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

⁴ ОФС.1.2.4.0009.15 Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

и лекарственные препараты: «Зеленина капли» (серии 010423, 10323, 010622, 10422, 050623, 30823 и 20823), «Валокормид» (серия 30922), «Карниланд®» (серии 10224 и 10621), «Экстракт ландыша — стандартный образец» (ФС 42-2486-87), стандартный образец (СО) конваллятоксина (Sigma-Aldrich, кат. № С9140, содержание основного вещества 92,0%). Для приготовления раствора плацебо использовали субстанции-жидкости: «Боярышника настойка», «Красавки настойка», «Валерианы настойка», «Пустырника настойка».

Реактивы. Ацетонитрил (квалификация «для ВЭЖХ», Carlo Erba Reagents), хлороформ («для жидкостной хроматографии», Merck), спирт этиловый (96%, Гатчинский спиртовой завод), свинца (II) ацетат тригидрат (Merck), полиамид («для колоночной хроматографии», Sigma-Aldrich), фосфорная кислота (85,9%, Honeywell), пикриновая кислота (Sigma-Aldrich), натрия сульфат безводный (Merck), натрия гидроксид (Merck), натрия бромид («для ИК-спектроскопии», Merck), левоментол (99,6%, Sigma-Aldrich).

Оборудование. Жидкостный хроматограф Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies) с диодно-матричным детектором, хроматографическая колонка Luna C18(2) 250 мм × 4,6 мм × 5 мкм (Phenomenex), электронные весы XPE205DR (Mettler Toledo), система очистки воды Milli-Q Integral 5 (Millipore), шейкер орбитальный KS 501 digital (IKA), испаритель ротационный с баней Rotavapor R-200 (BUCHI lab), спектрофотометр Cary 100 (Varian), ванна ультразвуковая (УЗ) ГРАД-95-35 (ООО «НТК Солтек»).

Пробоподготовку проводили в соответствии с ФС.3.4.0003.18. «Ландыша настойка», как указано в разделе «Количественное определение» (спектрофотометрический метод). Для приготовления испытуемого раствора 5,0 мл субстанции-жидкости «Ландыша настойка» / экстракта ландыша — стандартного образца, помещали в круглодонную колбу, прибавляли 5 мл воды очищенной и упаривали на роторном испарителе до объема около 7 мл. Объем раствора доводили водой очищенной до 10 мл, прибавляли 1 мл 10% раствора свинца ацетата и тщательно перемешивали. Раствор фильтровали в делительную воронку через смоченный водой бумажный складчатый фильтр «черная лента» (ООО «МЕЛИОР XXI»). Фильтр промывали 5 мл воды. В делительную воронку прибавляли 30 мл смеси этиловый спирт 96% — хлороформ (2:8) и взбалтывали на орбитальном шейкере в течение 5 мин. После расслаивания нижний хлороформный

слой фильтровали в колбу для отгона через бумажный фильтр с 3 г натрия сульфата безводного, смоченного 5 мл хлороформа. Операцию извлечения спирто-хлороформной смесью повторяли еще 2 раза, используя по 30 мл смеси того же состава, и фильтровали хлороформные извлечения в ту же колбу. Фильтр с натрия сульфатом безводным промывали 10 мл спирто-хлороформной смеси, промывную жидкость собирали в ту же колбу.

12,5 мл лекарственного препарата «Зеленина капли» / «Валокормид» / «Карниланд®» помещали в круглодонную колбу и упаривали до объема 5 мл на роторном испарителе. К полученному раствору добавляли 1,5 мл 10% раствора свинца ацетата. Объем раствора доводили до первоначального объема (12,5 мл) водой очищенной и фильтровали через бумажный складчатый фильтр «черная лента», смоченный водой, в делительную воронку. Фильтр промывали 5 мл воды. В делительную воронку прибавляли 30 мл смеси этиловый спирт 96% — хлороформ (2:8) и взбалтывали на орбитальном шейкере в течение 5 мин. После расслаивания нижний хлороформный слой фильтровали через бумажный фильтр с 3 г натрия сульфата безводного, смоченного 5 мл хлороформа, в колбу для отгона. Операцию извлечения спирто-хлороформной смесью повторяли еще 2 раза, используя по 30 мл смеси того же состава, и фильтровали хлороформные извлечения в ту же колбу. Фильтр с натрия сульфатом безводным промывали 10 мл спирто-хлороформной смеси, промывную жидкость собирали в ту же колбу.

Каждый из полученных фильтратов упаривали на роторном испарителе под вакуумом при температуре 45 °С досуха. Сухие остатки растворяли в 10 мл этилового спирта 25%. Растворы переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл. Колбы для отгона промывали дважды по 5 мл тем же спиртом, растворы переносили в ту же мерную колбу. Объем растворов в мерных колбах доводили тем же спиртом до метки и перемешивали. Фильтровали полученные растворы через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы.

Приготовление стандартного раствора конваллятоксина. Для приготовления стандартного раствора 10 мг СО конваллятоксина помещали в мерную колбу объемом 10 мл, прибавляли 5 мл 70% этилового спирта, помещали на 5 мин на УЗ-баню при температуре не выше 20 °С, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали. 1,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу объемом

Таблица 1. Программа градиентного элюирования для количественного определения конваллятоксина в лекарственном растительном препарате

Table 1. Gradient elution programme for the quantitative determination of convallatoxin in herbal medicinal products

Время, мин Time, min	Подвижная фаза А, % Mobile phase A, %	Подвижная фаза Б, % Mobile phase B, %
0	80	20
15	80	20
25	70	30
28	5	95
32	5	95
33	80	20
40	80	20

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. Подвижная фаза А — 0,1% раствор ортофосфорной кислоты в воде, подвижная фаза Б — ацетонитрил.

Note. Mobile phase A: 0.1% orthophosphoric acid in water; mobile phase B: acetonitrile.

10 мл, доводили объем раствора 25% этиловым спиртом до метки, перемешивали.

Идентификацию и количественное определение конваллятоксина в лекарственных растительных препаратах на основе ландыша проводили методом ВЭЖХ в условиях градиентного элюирования (табл. 1) на обращенно-фазовой колонке Luna 5µm C18(2).

Детектирование проводили при длине волны 220 нм. Скорость потока составляла 1 мл/мин, температура колонки — 25 °С, температура термостата автосемплера — 5 °С, объем вводимой пробы — 20 мкл. Время удерживания конваллятоксина в описанных условиях составило 24 мин (рис. 1). Хроматограммы испытуемых растворов препаратов «Валокормид» и «Карниланд®» были аналогичны хроматограммам испытуемого раствора препарата «Зеленина капли». Хроматограмма экстракта ландыша аналогична хроматограммам испытуемого раствора субстанции-жидкости «Ландыша настойка» (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для подтверждения специфичности методики была проведена оценка спектральной чистоты пиков конваллятоксина на хроматограммах растворов стандартного и испытуемого образцов; коэффициент подобия (Similarity Factor, SF) составил 999,91.

Спектры основных пиков на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов идентичны и имеют максимум поглощения при 220 ± 2 нм (рис. 2). Времена удерживания конваллятоксина на хроматограммах раствора СО конваллятоксина и испытуемых образцов ЛРП совпадают, пик конваллятоксина на хроматограммах подвижной фазы и растворителя отсутствует. Для подтверждения специфичности методики для анализа многокомпонентных препаратов ландыша

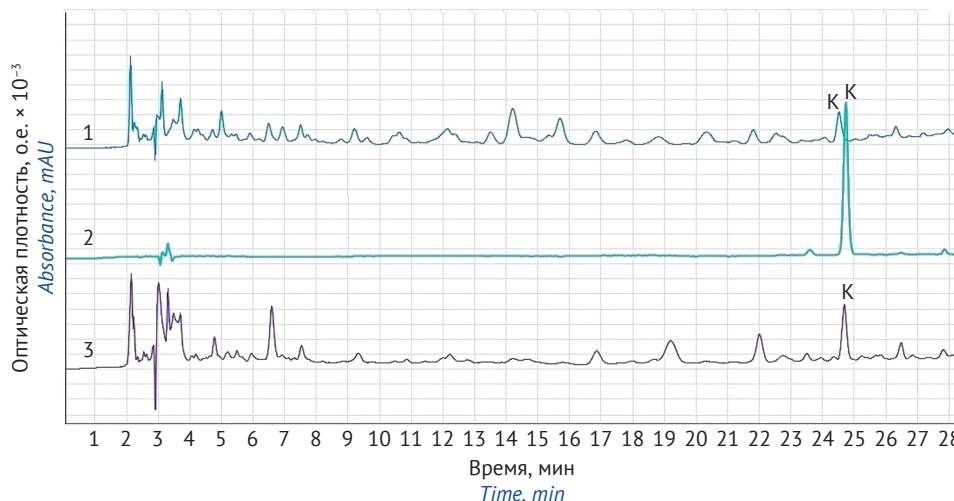


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Типичные хроматограммы для количественного определения конваллятоксина в лекарственных растительных препаратах: 1 — испытуемый раствор «Зеленина капли»; 2 — стандартный образец конваллятоксина; 3 — испытуемый раствор «Ландыша настойка»; К — пик конваллятоксина. Условия анализа: колонка Luna C18(2) 250 мм × 4,6 мм × 5 мкм, градиентное элюирование смесью 0,1% раствора ортофосфорной кислоты и ацетонитрила, скорость потока — 1 мл/мин, детектирование при 220 нм

Fig. 1. Typical chromatograms for the quantitative determination of convallatoxin in herbal medicinal products: 1, Zelenin Drops test solution; 2, convallatoxin reference standard solution; 3, Lily-of-the-Valley Tincture test solution; K, peak of convallatoxin. Analytical conditions: Luna C18(2) 250 mm × 4,6 mm × 5 µm column, gradient elution with 0.1% orthophosphoric acid in water and acetonitrile, flow rate of 1 mL/min, detection at 220 nm

были приготовлены растворы плацебо, содержащие настойку пустырника, настойку валерианы, настойку боярышника, левоментол и натрия бромид. На хроматограммах растворов плацебо пики со временем удерживания, совпадающим со временем удерживания пика конваллятоксина, отсутствовали.

В процессе исследования была проведена очистка испытуемого раствора с применением полиамида для колоночной хроматографии. Для этого 20 мл испытуемого раствора пропустили через колонку диаметром 1 см с 1,2 г полиамида. Полученные хроматограммы испытуемых растворов до и после очистки были идентичны. Таким образом, дополнительная хроматографическая очистка испытуемых растворов от сопутствующих веществ с использованием полиамида была признана нецелесообразной.

Выбор хроматографических условий количественного определения конваллятоксина был проведен на основании данных литературы [8–10]. Результаты анализа, полученные в этих условиях, представлены в таблице 2. Однако условия хроматографирования, описанные в методиках [8, 10], не позволили достичь эффективного разделения веществ. Значения коэффициента разделения (R_s) составили 1,41 и 1,19 соответственно. Это привело к перекрытию пиков на хроматограммах и затруднило корректное интегрирование и количественный

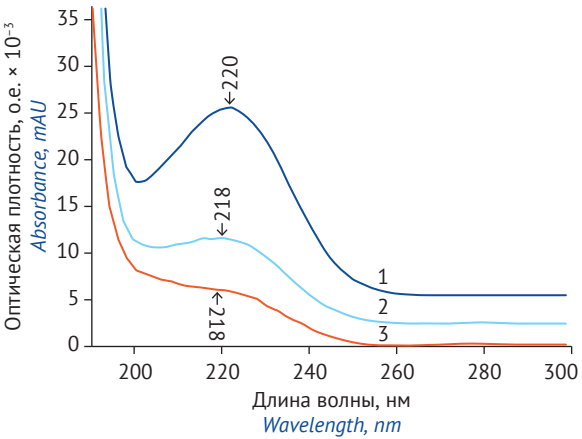


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Спектры поглощения: 1 – раствор стандартного образца конваллятоксина; 2 – испытуемый раствор «Ландыша настойка»; 3 – испытуемый раствор «Зеленина капли»

Fig. 2. Absorption spectra: 1, convallatoxin reference standard solution; 2, Lily-of-the-Valley Tincture test solution; 3, Zelenin Drops test solution

анализ конваллятоксина, а также не позволило установить точное содержание конваллятоксина в многокомпонентных препаратах ландыша. Также при анализе по методикам [8–10] спектральная чистота пика конваллятоксина была во всех случаях недостаточной. SF по методике 1 составил 923,89; по методике 2 – 864,62; по методике 3 – 972,25. При значениях

Таблица 2. Количественное определение конваллятоксина в субстанции-жидкости «Ландыша настойка» и экстракте ландыша – стандартном образце с использованием различных ВЭЖХ-методик

Table 2. Quantitative determination of convallatoxin in the liquid active substance Lily-of-the-Valley Tincture and in the Lily-of-the-Valley Extract Reference Standard using various HPLC-based procedures

Номер и наименование образцов <i>Sample number and name</i>	Результат определения конваллятоксина, мг/мл <i>Convallatoxin quantification result, mg/mL</i>			
	Разработанная методика <i>Developed analytical procedure</i>	Методика 1 <i>Analytical procedure 1</i>	Методика 2 <i>Analytical procedure 2</i>	Методика 3 <i>Analytical procedure 3</i>
1. Ландыша настойка субстанция-жидкость, серия 050423 <i>Lily-of-the-Valley Tincture, liquid active substance, batch 050423</i>	0,01824 <i>RSD=0,18%</i>	0,01956 <i>RSD=3,30%</i>	0,01620 <i>RSD=2,57%</i>	0,01719 <i>RSD=3,20%</i>
2. Ландыша настойка субстанция-жидкость, серия 010822 <i>Lily-of-the-Valley Tincture, liquid active substance, batch 010822</i>	0,01153 <i>RSD=0,67%</i>	0,01307 <i>RSD=3,22%</i>	0,00816 <i>RSD=2,67%</i>	0,00915 <i>RSD=4,16%</i>
3. Экстракт ландыша – стандартный образец <i>Lily-of-the-Valley Extract Reference Standard</i>	0,02947 <i>RSD=0,31%</i>	0,03816 <i>RSD=2,98%</i>	0,02785 <i>RSD=3,08%</i>	0,02516 <i>RSD=3,74%</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. RSD – относительное стандартное отклонение.
Условия анализа по методике 1 приведены в источнике [8], по методике 2 – в источнике [9], по методике 3 – в источнике [10].
Note. RSD , relative standard deviation.
The testing conditions for analytical procedure 1 are specified in [8], those for analytical procedure 2 are given in [9], and those for analytical procedure 3 are described in [10].

$SF < 990$ различие между спектрами считается значимым [11], то есть пик не является спектрально чистым.

На следующем этапе исследований были подобраны оптимальный состав и значение pH подвижной фазы, а также использован градиентный режим элюирования, позволяющий полностью разделить пики ($R_s \sim 4,40$). Эти факторы помогли достичь наилучшего хроматографического разделения и повысить эффективность метода.

Далее были проведены сравнительные исследования по определению конваллятоксина в многокомпонентных препаратах ландыша методом спектрофотометрии в видимой области спектра⁵, включенной в большинство зарегистрированных нормативных документов, и с использованием разработанной ВЭЖХ-методики (табл. 3). Было установлено, что результаты количественного определения СГ методом спектрофотометрии с использованием значения удельного показателя поглощения конваллятоксина – 170 при длине волны 495 нм оказываются завышенными в 10–13 раз, а с использованием стандартного образца конваллятоксина – в 5–7 раз по сравнению с результатами, полученными методом ВЭЖХ. Такая разница результатов обусловлена тем, что при использовании спектрофотометрической методики рассчитывается сумма СГ в пересчете на конваллятоксин, а при использовании методики ВЭЖХ – содержание индивидуально-

го вещества – конваллятоксина. На полученных спектрах поглощения испытуемых растворов (рис. 3) отсутствовал четко выраженный максимум поглощения. Таким образом, можно говорить о большей селективности ВЭЖХ-методики по сравнению со спектрофотометрической.

Для оценки пригодности хроматографической системы была использована хроматограмма СО конваллятоксина и вычислены:

- значение фактора асимметрии пика конваллятоксина – 1,07;
- относительное стандартное отклонение площади пика конваллятоксина для 6 определений – 0,21%.

Содержание конваллятоксина (X , мг/мл) в субстанции-жидкости «Ландыша настойка», препаратах «Зеленина капли» и «Валокормид» вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S \times C_0 \times P \times 25}{S_0 \times V \times 100}, \quad (1)$$

где S – площадь пика конваллятоксина на хроматограмме испытуемого раствора; S_0 – площадь пика конваллятоксина на хроматограмме стандартного раствора; P – содержание конваллятоксина в стандартном образце, %; V – объем испытуемого образца (Ландыша настойка – 5 мл, «Зеленина капли» / «Валокормид» / «Кардиланд®» – 12,5 мл); C_0 – концентрация конваллятоксина в растворе стандартного образца, мг/мл.

С использованием разработанной ВЭЖХ-методики были получены следующие результаты содержания конваллятоксина: в субстанции-жидкости «Ландыша настойка» от 0,012 до 0,018 мг/мл, в лекарственных препаратах «Зеленина капли» от 0,004 до 0,013 мг/мл, «Кардиланд®», «Валокормид» от 0,005 до 0,007 мг/мл, в экстракте ландыша – стандартном образце 0,029 мг/мл.

Валидация⁶ разработанной аналитической методики проводилась по критериям: специфичность, линейность, внутрилабораторная прецизионность, правильность, повторяемость, предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО).

ПО и ПКО были рассчитаны по величине стандартного отклонения сигнала и угловому коэффициенту графика линейной зависимости аналитического сигнала от концентрации определяемого вещества в анализируемой пробе по уравнениям:

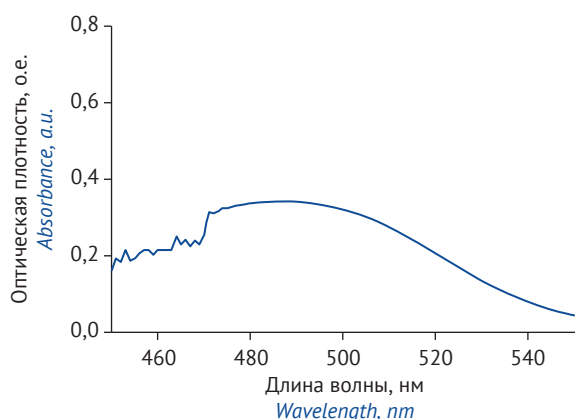


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Спектр поглощения продуктов взаимодействия сердечных гликозидов ландыша с пикриновой кислотой в препаратах ландыша

Fig. 3. Absorption spectra of reaction products of cardiac glycosides and picric acid in lily-of-the-valley medicinal products

⁵ ФС.3.4.0003.18 Ландыша травы настойка. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

⁶ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Таблица 3. Количественное определение сердечных гликозидов (СГ) в многокомпонентных препаратах ландыша методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ; разработанная методика) и спектрофотометрии⁷ (СФМ)

Table 3. Quantitative determination of cardiac glycosides (CGs) in multicomponent medicinal products of lily of the valley by the developed analytical procedure based on high-performance liquid chromatography (HPLC) and by spectrophotometry⁷

Наименование препарата и серия образца <i>Medicinal product name and sample batch</i>	Результат определения, мг/мл, <i>Result, mg/mL</i>			Требования к количественному содержанию СГ <i>CG content requirements</i>
	ВЭЖХ (конваллятоксин) <i>HPLC (convallatoxin)</i>	СФМ (по удельному показателю поглощения конваллятоксина) <i>Spectrophotometry (specific absorbance of convallatoxin)</i>	СФМ (с использованием стандартного образца) <i>Spectrophotometry (reference standard for convallatoxin)</i>	
Зеленина капли, серия 030823 <i>Zelenin Drops, batch 030823</i>	0,00413 <i>RSD=2,64%</i>	0,05398 <i>RSD=0,88%</i>	0,03256 <i>RSD=0,88%</i>	Сумма СГ в пересчете на конваллятоксин от 0,040 до 0,060 мг/мл (метод СФМ) <i>Total CGs expressed as convallatoxin: 0.040–0.060 mg/mL (spectrophotometry)</i>
Зеленина капли, серия 050623 <i>Zelenin Drops, batch 050623</i>	0,00490 <i>RSD=0,56%</i>	0,05811 <i>RSD=1,13%</i>	0,03506 <i>RSD=1,13%</i>	
Зеленина капли, серия 10323 <i>Zelenin Drops, batch 10323</i>	0,01123 <i>RSD=0,79%</i>	0,11386 <i>RSD=1,32%</i>	0,06868 <i>RSD=1,32%</i>	
Зеленина капли, серия 20823 <i>Zelenin Drops, batch 20823</i>	0,01028 <i>RSD=1,42%</i>	0,06736 <i>RSD=0,66%</i>	0,04063 <i>RSD=0,66%</i>	
Зеленина капли, серия 010622 <i>Zelenin Drops, batch 010622</i>	0,01138 <i>RSD=1,63%</i>	0,06531 <i>RSD=0,44%</i>	0,04019 <i>RSD=0,44%</i>	
Зеленина, капли, серия 010423 <i>Zelenin Drops, batch 010423</i>	0,01280 <i>RSD=2,58%</i>	0,11454 <i>RSD=1,42%</i>	0,06910 <i>RSD=1,42%</i>	
Зеленина, капли, серия 10422 <i>Zelenin Drops, batch 10422</i>	0,00593 <i>RSD=1,03%</i>	0,06554 <i>RSD=0,67%</i>	0,03994 <i>RSD=0,67%</i>	Содержание СГ не нормируется <i>CG content not standardised</i>
Карниланд®, серия 10621 <i>Carniland®, batch 10621</i>	0,00480 <i>RSD=1,89%</i>	0,04551 <i>RSD=0,55%</i>	0,02745 <i>RSD=0,55%</i>	
Карниланд®, серия 10224 <i>Carniland®, batch 10224</i>	0,00614 <i>RSD=0,60%</i>	0,04217 <i>RSD=1,07%</i>	0,02544 <i>RSD=1,07%</i>	Сумма СГ в пересчете на конваллятоксин от 0,034 до 0,045 мг/мл (метод СФМ) <i>Total CGs expressed as convallatoxin: 0.034–0.045 mg/mL (spectrophotometry)</i>
Валокормид, серия 30922 <i>Valocormid, batch 30922</i>	0,00710 <i>RSD=0,92%</i>	0,08718 <i>RSD=2,45%</i>	0,05259 <i>RSD=2,45%</i>	

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. RSD – относительное стандартное отклонение.

Note. RSD, relative standard deviation.

$$ПО = 3,3 \times \frac{s}{b}, \tag{2}$$

$$ПКО = 10 \times \frac{s}{b}, \tag{3}$$

где *s* – стандартное отклонение аналитического сигнала; *b* – коэффициент чувствительности, представляющий собой отношение аналитического сигнала к определяемой величине (тангенс угла наклона калибровочной кривой). Результаты определения ПО и ПКО

конваллятоксина методом ВЭЖХ представлены в *таблице 4*, опубликованной на сайте журнала⁸.

ПО и ПКО методики составили 0,018 и 0,055 мкг/мл соответственно. Результаты валидационных исследований аналитической методики количественного определения конваллятоксина в субстанции-жидкости «Ландыша настойка» представлены в *таблице 5*, опубликованной на сайте журнала⁹. Полученные данные подтверждают соответствие методики критериям приемлемости.

⁷ ФС.3.4.0003.18 Ландыша травы настойка. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

⁸ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-580-589-table4>

⁹ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-580-589-table5>

Разработанная методика количественного определения конваллятоксина в препаратах ландыша позволяет получать достоверные, воспроизводимые результаты.

ВЫВОДЫ

1. Разработана высокочувствительная (ПКО 0,055 мкг/мл) и селективная методика количественного определения сердечного гликозида – конваллятоксина в лекарственных растительных препаратах на основе ландыша методом ВЭЖХ.
2. Результаты оценки специфичности, внутрилабораторной прецизионности, линейности (коэффициент корреляции 0,99985), правильности (98–102%), повторяемости (относительное

стандартное отклонение содержания конваллятоксина – 1,61%) методики соответствуют критериям приемлемости. Методика пригодна для количественного определения конваллятоксина в лекарственных препаратах на основе ландыша, так как позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты.

3. С использованием разработанной ВЭЖХ-методики определено содержание конваллятоксина в субстанции-жидкости «Ландыша настойка» (0,012–0,018 мг/мл), в лекарственных препаратах «Зеленина капли» (0,004–0,013 мг/мл), «Карниланд®» и «Валокормид» (0,005–0,007 мг/мл), в экстракте ландыша – стандартном образце 0,029 мг/мл.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Haviv H, Karlsh SJD. P-Type pumps: Na⁺,K⁺-ATPase. Lennarz WJ, Lane MD. *Encyclopedia of biological chemistry*. Academic Press; 2013.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00198-5>
2. Wang HJ, Evans RM. Timed use of cardiac glycoside protects the heart. *Nat Cardiovasc Res*. 2022;1(11):973–5.
<https://doi.org/10.1038/s44161-022-00158-x>
3. Kanji S, MacLean RD. Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. *Crit Care Clin*. 2012;28(4):527–35.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.005>
4. Гуревич МА, Гаврилин АА. Сердечные гликозиды в современной клинической практике. *Альманах клинической медицины*. 2014;(35):101–5.
Gurevich MA, Gavrilin AA. Cardiac glycosides in up-to-date clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;(35):101–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-35-101-105>
5. Дукельская НК, Гармашова ИВ, Давыдова МВ. Сравнительный анализ препаратов сердечных гликозидов, используемых в современной фармакотерапии. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;39(S3–4):82–5.
Dukelskaya NK, Garmashova IV, Davydova MV. Comparative analysis of the products of cardiac glycosides used in modern pharmacotherapy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S3–4):82–5 (In Russ.).
EDN: [SNCYHH](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-35-101-105)
6. Евдокимова ОВ, Бекетова АВ, Наумова ОА, Климова ИВ, Шемерянкина ТБ, Ладыгина ЛА, Бущик КС. Современные методы идентификации и количественного определения сердечных гликозидов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(4):567–77.
Evdokimova OV, Beketova AV, Naumova OA, Klinkova IV, Shemeryankina TB, Ladygina LA, Bushchik KS. Modern methods for identification and quantification of cardiac glycosides. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(4):567–77 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-4-567-577>
7. Круглов ДС, Кошкарёва КЕ. Количественное определение конваллятоксина в растительном сырье, содержащем кардиостероиды, методом фотометрии. *Сибирский медицинский вестник*. 2019;(4):34–7.
Kruglov DS, Koshkareva KE. Quantitative estimation of convallatoxin in plant raw material containing cardioteroids by photometry. *Sibirskij Medicinskij Vestnik*. 2019;(4):34–7 (In Russ.).
EDN: [LHXXYU](https://doi.org/10.1007/s10886-018-1040-3)
8. Züst T, Petschenka G, Hastings AP, Agrawal AA. Toxicity of milkweed leaves and latex: chromatographic quantification versus biological activity of cardenolides in 16 *Asclepias* species. *J Chem Ecol*. 2019;45(1):50–60.
<https://doi.org/10.1007/s10886-018-1040-3>
9. Agrawal P, Akhade M, Laddha K, Narkhede S, Mirgal A, Salunke C. Quantification of convallatoxin in *Antiaris toxicaria* Leusch seeds by RP-HPLC. *Anal Chem Lett*. 2014;4(3):172–7.
<https://doi.org/10.1080/22297928.2014.925821>
10. Pellati F, Bruni R, Bellardi MG, Bertaccini A, Benvenuti S. Optimization and validation of a high-performance liquid chromatography method for the analysis of cardiac glycosides in *Digitalis lanata*. *J Chromatogr A*. 2009;1216(15):3260–9.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.02.042>
11. Эпштейн НА. Валидация хроматографических методов: контроль чистоты пиков и специфичности методик с использованием диодно-матричных детекторов (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):129–36.
Epshtein NA. Validation of chromatographic methods: checking the peak purity and the specificity of methods with diode array detectors (review). *Drug Development & Registration*. 2020;9(3):129–36 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-129-136>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены таблицы 4, 5.
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-580-589-table4>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-580-589-table5>

Additional information. Tables 4 and 5 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-580-589-table4>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-580-589-table5>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.А. Голомазова — выполнение экспериментальной части исследований, написание текста рукописи; Н.П. Антонова — идея, планирование исследования, консультация по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Н.Е. Семенова — обобщение результатов исследования и интерпретация результатов; Е.П. Шефер — разработка дизайна валидационного исследования и обработка его результатов, критический пересмотр текста рукописи; С.С. Прохвятилова — сбор, анализ и обобщение данных литературы.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Tatyana A. Golomazova conducted experiments and drafted the manuscript. Natalia P. Antonova conceived the study idea, designed the study, provided consultations on individual stages of the experimental work, and approved the final version of the manuscript for publication. Natalia E. Semenova summarised and interpreted the study results. Elena P. Shefer designed the validation study, analysed its results, and critically revised the manuscript. Svetlana S. Prokhvatilova collected, analysed, and summarised literature data.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Голомазова Татьяна Александровна / Tatyana A. Golomazova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9917-9367>

Антонова Наталия Петровна, канд. биол. наук / Natalia P. Antonova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7818-5303>

Семенова Наталья Евгеньевна / Natalia E. Semenova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6787-0647>

Шефер Елена Павловна, канд. фарм. наук / Elena P. Shefer, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8389-4799>

Прохвятилова Светлана Степановна, канд. фарм. наук / Svetlana S. Prokhvatilova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3278-1994>

Поступила 06.08.2024

После доработки 09.09.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Received 6 August 2024

Revised 9 September 2024

Accepted 21 October 2024



О.Ю. Иванова ,
О.Л. Шиховцова 

Опыт экспертизы клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов местного действия, проведенных по процедурам Евразийского экономического союза

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Иванова Ольга Юрьевна; ivanovaou@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В процессе экспертизы протоколов клинических исследований лекарственных препаратов местного действия (ЛПМД) выявляются затруднения, возникающие у разработчиков препаратов при выборе дизайна исследований, конечных точек, популяции, групп сравнения и размера выборки. Анализ типичных ошибок в протоколах клинических исследований позволит сократить количество замечаний при экспертизе и ускорит вывод новых препаратов на фармацевтический рынок.

ЦЕЛЬ. Проанализировать результаты экспертизы клинических исследований ЛПМД, проведенных с учетом дополнений к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС), оценить основные преимущества введения дополнительных требований и сохраняющиеся трудности в разработке протоколов, представить рекомендации, позволяющие наиболее эффективно применять существующие нормативные правовые требования.

ОБСУЖДЕНИЕ. С момента вступления в силу Приложений № 11, 12 и 13 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС в августе 2023 г. накоплен достаточный опыт проведения экспертиз протоколов клинических исследований ЛПМД. При анализе протоколов клинических исследований выявлены наиболее часто встречающиеся замечания и предложены рекомендации по их устранению. Отмечено, что затруднения при разработке протоколов исследований ЛПМД чаще всего вызывают выбор и обоснование первичных и вторичных конечных точек, определение популяции исследования, обоснование численности. Показано, что возможная причина данных затруднений, вероятно, связана с отсутствием подробного описания характеристик исследования в нормативных правовых актах ЕАЭС. При этом отмечено, что наименьшее количество трудностей вызывает разработка протоколов исследования кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения, описанная наиболее полно в законодательстве ЕАЭС и научной литературе.

ВЫВОДЫ. Проведенный анализ протоколов клинических исследований ЛПМД и соответствующих требований ЕАЭС и международных руководств позволил определить основные проблемы, связанные с выбором первичных и вторичных конечных точек исследования, характеристикой популяции и обоснованием ее численности. Представленные рекомендации помогут заявителям в планировании клинических исследований с целью ускорения вывода лекарственных препаратов на фармацевтический рынок.

Ключевые слова: клинические исследования; протокол клинического исследования; исследования биоэквивалентности; экспертиза клинических исследований; лекарственные препараты местного действия; кремы; мази; гели; кортикостероиды

Для цитирования: Иванова О.Ю., Шиховцова О.Л. Опыт экспертизы клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов местного действия, проведенных по процедурам Евразийского экономического союза. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):590–600. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-590-600>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga Yu. Ivanova 
Olga L. Shikhovtsova 

Experience in the Examination of Bioequivalence Clinical Trials of Locally Applied and Locally Acting Medicinal Products in Accordance with the Eurasian Economic Union Procedures

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

✉ **Olga Yu. Ivanova;** ivanovaou@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The examination of protocols for clinical trials of locally applied and locally acting medicinal products highlights challenges that developers face when selecting the design, endpoints, population, comparison groups, and sample size. An analysis of the most common errors in clinical trial protocols will help minimise the number of comments from protocol reviewers and accelerate the process of bringing novel medicinal products to the pharmaceutical market.

AIM. This study aimed to analyse the results of evaluating clinical trials of locally applied and locally acting medicinal products conducted with due consideration of the recent additions to the Rules for Conducting Bioequivalence Studies of Medicinal Products within the Eurasian Economic Union (EAEU); assess the main advantages of the added requirements and the challenges remaining in protocol development; and make recommendations for the most effective application of existing laws and regulations.

DISCUSSION. The Rules for Conducting Bioequivalence Studies of Medicinal Products within the EAEU were supplemented with Appendices 11, 12, and 13 in August 2023. Since then, protocol reviewers have accumulated sufficient experience in the examination of clinical trial protocols for locally applied and locally acting medicinal products. This article presents the most frequent comments made during the examination of clinical trial protocols and provides recommendations for corrective actions. The most challenging aspects of drafting a protocol for a clinical trial of a locally applied and locally acting medicinal product include the selection and justification of primary/secondary endpoints and the calculation and justification of the population size. The difficulty is probably due to the lack of a detailed description of study characteristics in EAEU laws and regulations. Locally applied and locally acting corticosteroids are the least challenging medicinal products in terms of protocol drafting because EAEU legislation and scientific publications provide the most detailed guidance for them.

CONCLUSIONS. The analysis of protocols for clinical trials of locally applied and locally acting medicinal products, relevant EAEU requirements, and applicable international guidelines identified several major challenges, including the selection of primary/secondary endpoints, the characterisation of the trial population, and the justification of the sample size. The recommendations presented in this article will help applicants in planning clinical trials aimed at accelerating the launch of medicinal products into the pharmaceutical market.

Keywords: clinical trials; clinical trial protocol; bioequivalence studies; clinical research evaluation; locally applied and locally acting medicinal products; creams; ointments; gels; corticosteroids

For citation: Ivanova O.Yu., Shikhovtsova O.L. Experience in the examination of bioequivalence clinical trials of locally applied and locally acting medicinal products in accordance with the Eurasian Economic Union procedures. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):590–600. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-590-600>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты местного действия (ЛПМД) наносятся локально и, как предполагается, оказывают свое действие в месте нанесения. К ЛПМД относятся дерматологические средства (кремы, мази, гели), средства для ингаляций (порошки и аэрозоли), глазные капли, ушные капли, назальные капли и спреи, препараты, применяемые вагинально или ректально, которые действуют локально¹. Системное действие, если таковое имеет место, рассматривается для данных препаратов как нежелательный эффект.

При проведении клинического исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности необходимо подтвердить, что разрабатываемый лекарственный препарат (ЛП) обладает теми же характеристиками качества, безопасности и эффективности, что и ранее зарегистрированный препарат сравнения (референтный препарат).

Согласно законодательству Евразийского экономического союза (ЕАЭС)², если невозможно оценить биодоступность лекарственного препарата с использованием фармакокинетических, фармакодинамических конечных точек или конечных точек *in vitro*, такой лекарственный препарат не допускается рассматривать в качестве воспроизведенного лекарственного препарата³. Невозможность проведения клинических исследований биоэквивалентности в отношении лекарственных форм для местного применения обуславливает отнесение данного типа препаратов к гибридным. Вносимые в законодательство ЕАЭС изменения требуют с течением времени анализа эффективности их правоприменения.

Цель работы – проанализировать результаты экспертизы клинических исследований лекарственных препаратов местного действия, проведенных с учетом дополнений к Правилам проведения исследований биоэквивалент-

ности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, оценить основные преимущества введения дополнительных требований и сохраняющиеся трудности в разработке протоколов, представить рекомендации, позволяющие наиболее эффективно применять существующие нормативные правовые требования.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Основные нормативные правовые акты

В США принято считать, что биодоступность ЛП для местного применения можно оценивать с помощью клинической конечной точки, и такой подход применим в отношении воспроизведенных ЛП. Таким образом, проблема отнесения ЛП к воспроизведенным и гибридным имеет понятийно-терминологическую составляющую [1].

В феврале 2023 г. были опубликованы Приложения № 11–13⁴ к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (Правила ЕАЭС). В приложениях представлены требования к проведению клинических исследований ЛП, содержащих известные действующие вещества, в лекарственных формах, оказывающих местное действие, местное действие в желудочно-кишечном тракте, требования к качеству и биоэквивалентности ЛП для местного применения при нанесении на кожу и иными способами локального применения. Приведена подробная информация по программе разработки препаратов для местного применения в зависимости от лекарственной формы препарата, пути введения, способа применения.

Ранее, в сентябре 2020 г., было опубликовано Приложение № 9 «Требования к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного

¹ CPMP/EWP/239/95 Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents.

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

³ Там же.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 15.02.2023 № 22 «О внесении изменений в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

применения»⁵, в котором описаны дизайн исследований, группы, критерии включения и не-включения субъектов, способы нанесения и удаления лекарственных препаратов, необходимый анализ результатов.

Также к правилам разработки ЛПДП относятся рекомендации по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов⁶ и рекомендации в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы⁷. Данные рекомендации помогут выбрать дизайн доклинических и клинических исследований назальных лекарственных форм для местного применения и ингаляций.

Ранее требования к разработке данных типов ЛП не были указаны в нормативных правовых актах ЕАЭС, были определены только возможные варианты отказа от проведения клинических исследований для ряда групп ЛПМД при выполнении необходимых условий⁸. При несоответствии этим условиям предлагалось обратиться к другим нормативно-правовым актам ЕАЭС, однако эти акты не были опубликованы на тот момент. Продолжительное время это приводило к затруднениям при разработке программы клинических исследований ЛПДП, в том числе глюкокортикоидных (ГКС) препаратов для местного применения, и требовало обращения к мировой практике.

Представленные руководства⁹ позволяют избежать проведения клинических исследований в соответствии с полной программой клинической и доклинической разработки и ограничиться проведением одного или нескольких исследований, упростив вывод нового препарата на рынок.

Однако следует учесть, что единой процедуры для разнообразных лекарственных форм ЛПДП не существует, имеющиеся руководства

предлагают общие рекомендации, которые следует адаптировать для конкретного продукта.

Различия международных руководств для разработки лекарственных препаратов местного действия

Регуляторными органами США и Европы¹⁰ опубликованы рекомендации и руководства, определяющие необходимость и объем проведения доклинических и клинических исследований, критичные характеристики протоколов клинических и доклинических исследований, а также программ разработки ЛПМД.

Руководства Канады, Европейского союза (ЕС), Японии и США [2] по разработке и регистрации ЛПМД содержат три основных условия: проведение исследований биоэквивалентности по клиническим конечным точкам для большинства ЛПМД; проведение фармакодинамических исследований *in vivo*, в частности, вазоконстрикторного анализа для местных ГКС; освобождение от требований проводить исследования биоэквивалентности растворов для местного применения.

Так как при применении ЛПМД предполагается, как правило, отсутствие абсорбции и системного действия, проведение фармакокинетических исследований *in vivo* (исследований биоэквивалентности) нецелесообразно. В большинстве случаев, даже при системной абсорбции местного дерматологического лекарственного средства, не существует установленной связи между концентрацией препарата в системном кровотоке и его терапевтической эффективностью. Единственная связь, которую обычно можно установить, — это нежелательные явления, возникающие из-за системной абсорбции препарата [3].

В 2018 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) выпущен «Проект руководства по качеству

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 04.09.2020 № 67 «О внесении изменений в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁶ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 17 «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов».

⁷ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 № 1 «О Руководстве по подготовке клинической документации (проведению клинических исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых».

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁹ Приложения № 11, 12 и 13 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

¹⁰ FDA-2022-D-1864 Physicochemical and structural (Q3) characterization of topical drug products submitted in ANDAs. FDA; 2022. CHMP/QWP/708282/2018 Draft guideline on quality and equivalence of topical products. EMA; 2018.

CPMP/EWP/239/95 Rev. 1 Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

и эквивалентности препаратов местного действия»¹¹, в котором представлены различные сценарии оценки терапевтической эквивалентности ЛПМД. Проект руководства предлагает подход «один на все случаи жизни» и научное обоснование по разработке ЛПМД для фармацевтических компаний¹², связанное с необходимостью установить стандарты и критерии, которые позволят обеспечить безопасность ЛПМД для пациентов.

В отличие от руководств ЕМА, действующих на территории ЕС, Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) предлагает руководства по конкретным продуктам и активно обсуждает вопросы, связанные с подтверждением эквивалентности ЛПМД¹³. При регистрации ЛПМД в США предусмотрено предоставление сокращенного регистрационного досье, при этом препараты должны быть как фармацевтически эквивалентными, так и биоэквивалентными эталонному препарату, чтобы подтвердить, что оба продукта терапевтически эквивалентны [3]. Следует отметить, что в рамках законодательства FDA исследования по клиническим конечным точкам также относятся к виду исследований биоэквивалентности.

Чтобы считаться фармацевтически эквивалентными, два продукта должны содержать одинаковое количество одной и той же лекарственной субстанции и иметь одинаковую лекарственную форму с одинаковыми показаниями и способами применения. Ожидается, что терапевтически эквивалентные препараты будут иметь такой же клинический эффект и профиль безопасности и могут быть взаимозаменяемы. Биоэквивалентность исследуемых ЛП должна быть подтверждена с использованием наиболее точного, чувствительного и воспроизводимого метода¹⁴.

Программа разработки и дизайн исследований

В работе D. Lourenço и соавт. в 2024 г. [4] было показано, что разработка ЛПМД остается сложной

задачей, несмотря на непрекращающиеся исследования механизмов фармакологического действия этих препаратов. Ранее клинические исследования по клиническим конечным точкам считались рекомендованным вариантом для демонстрации биоэквивалентности между препаратами для местного применения. Как и в случае с препаратами системного действия, для ЛПМД необходимо показать, что препарат, подлежащий регистрации, терапевтически эквивалентен уже одобренному препарату, т.е. что оба продукта эквивалентны с точки зрения эффективности и безопасности. После подтверждения эквивалентности имеющиеся данные по референтному препарату могут быть применимы к изучаемому препарату¹⁵.

Для демонстрации терапевтической эквивалентности необходимо проведение клинического исследования, особенно в отношении препаратов для местного применения, однако могут быть использованы или разработаны другие модели. Согласно мировой практике с целью подтверждения безопасности и эффективности ЛПДП все еще требуется проведение клинического исследования по клиническим конечным точкам [5, 6]. Данный вид клинических исследований требует значительных финансовых и временных ресурсов.

Фармакодинамические исследования также могут быть использованы для подтверждения биоэквивалентности, однако они применимы только для ГКС препаратов для местного применения¹⁶. Для данной группы препаратов разработан наиболее изученный дизайн, который активно используется в мировой практике с 1995 г.¹⁷ [4].

Клинические исследования по клиническим конечным точкам применимы ко всем ЛП для подтверждения их эквивалентности, однако высокая вариабельность, присущая ЛПМД, делает эти исследования относительно нечувствительным, дорогостоящим и трудоемким методом, требующим участия большого

¹¹ CHMP/QWP/708282/2018 Draft guideline on quality and equivalence of topical products. EMA; 2018.

¹² CPMP/EWP/239/95 Rev. 1 Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

¹³ Draft Guidance on Acyclovir. FDA; 2021.

Draft Guidance on Metronidazole. FDA; 2024.

Draft Guidance on Diclofenac Sodium. FDA; 2024.

¹⁴ 21CFR320 Bioavailability and bioequivalence requirements. United States Government Publishing Office; 2024.

¹⁵ CPMP/EWP/239/95 Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. EMEA; 1995.

¹⁶ Приложение № 9 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. «Требования к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения».

¹⁷ FDA-2022-D-2170 Topical dermatologic corticosteroids: *in vivo* bioequivalence. FDA; 2023.

количества субъектов исследования. При этом существуют альтернативные методы, способные обеспечить лучше стандартизованный анализ и требующие меньших временных и финансовых затрат.

Исследования *in vitro*

В настоящее время активно обсуждается возможность применения суррогатных методов *in vitro* и *in vivo* для оценки эквивалентности ЛПМД¹⁸ [4, 7, 8]. Эти методы требуют обоснования и валидации методики¹⁹.

Согласно мировой практике, рекомендуемые анализы *in vitro* включают тестирование высвобождения (*in vitro* release testing, IVRT) и проникновения (*in vitro* permeation testing, IVPT), тогда как тестирование *in vivo* включает фармакодинамические исследования для препаратов ГКС с использованием вазоконстрикторной активности стероидов до побледнения кожи в месте нанесения²⁰ и фармакокинетические исследования с использованием соскоба липкой лентой²¹. Основным недостатком этих методов является отсутствие количественной оценки препарата в жизнеспособном эпидермисе и дерме, которые являются местом фармакологического действия ЛПМД при большинстве дерматологических заболеваний. Действительно, хотя эпидермис и дерма присутствуют в образцах кожи, используемых для IVPT, биоэквивалентность препаратов оценивается по их способности доставлять эквивалентные количества препарата туда, где их обнаружение не предполагается: трансдермальное проникновение локально действующих препаратов и их системное поглощение *in vivo* нежелательны, поскольку увеличивают риск побочных эффектов [9]. Разработка исследований IVPT и IVRT, условия и методы их проведения подробно описаны в опубликованных приложениях²² и позволяют достаточно однозначно определить возможность их проведения для конкретного препарата с учетом особенностей лекарственной формы, показателей качества и критериев биоэвивера для мягких лекарственных форм.

Исследования показателей качества и выбор лекарственной формы

При разработке нового ЛПДП необходимо иметь в виду, что выбор лекарственной формы препарата будет влиять на выбор программы его доклинических и клинических исследований. Должен быть достигнут баланс между реологическими характеристиками мягкой лекарственной формы с точки зрения удобства использования препарата, его физико-химической стабильностью и другими свойствами, определяющими функциональность ЛПМД для воспроизведения целевых профилей эффективности и безопасности [10]. Реологические свойства влияют не только на текстуру препарата, но и на высвобождение лекарственного средства из полутвердой матрицы и, следовательно, на его всасывание через кожу [11].

Для того чтобы ЛПМД, в частности дерматологический препарат местного действия, был клинически эффективным, необходимо обеспечить эффективную доставку лекарственного средства к месту воздействия на кожу. Основная задача заключается в том, чтобы лекарственное средство высвобождалось из носителя и достигало целевого участка воздействия, вызывая желаемый терапевтический эффект [3].

Наиболее часто применяемыми лекарственными формами ЛПМД являются таблетки для рассасывания, а также формы для ректального и вагинального введения²³. Используются также растворы (водные или масляные), кремы, пены, гели, лосьоны, мази, пасты и спреи. Различные лекарственные формы предполагают использование различных вспомогательных веществ, которые могут влиять на всасывание лекарственного средства и его эффективность.

Опыт экспертизы

На основании опыта проведенных экспертиз ЛПМД был сделан анализ наиболее часто встречающихся замечаний к протоколам клинических исследований и программам разработки ряда лекарственных форм отдельных международных непатентованных наименований (МНН).

¹⁸ FDA and Center for Research on Complex Generics Co-Hosted Workshop: *In Vitro* Release Test (IVRT) and *In Vitro* Permeation Test (IVPT) Methods: Best Practices and Scientific Considerations for ANDA Submissions. FDA; 2021.

¹⁹ Приложение № 13 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

²⁰ CHMP/QWP/708282/2018 Draft guideline on quality and equivalence of topical products. EMA; 2018.

FDA-2022-D-2170 Topical dermatologic corticosteroids: *in vivo* bioequivalence. FDA; 2023.

²¹ CHMP/QWP/708282/2018 Draft guideline on quality and equivalence of topical products. EMA; 2018.

²² Приложение № 13 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

²³ Orange Book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. FDA; 2013.

Всего с момента вступления в силу Приложений № 11–13²⁴ к Правилам ЕАЭС на экспертизу возможности проведения клинических исследований было подано более 550 протоколов клинических исследований, из них более 50 протоколов для препаратов в лекарственных формах для местного применения. Наиболее часто встречались протоколы исследований дерматологических лекарственных форм: крем, мазь, гель, паста для наружного применения, шампунь. Далее по частоте встречаемости следовали протоколы исследований спреев назальных дозированных, таблеток для рассасывания, препаратов для вагинального или ректального применения. Наиболее часто на экспертизу поступали протоколы исследований комбинированных препаратов с МНН бетаметазон+гентамицин+клотримазол, флутиказон, флутипрофен, клобетазол.

Типичные замечания. Для 90% представленных протоколов исследований назальных лекарственных форм были замечания по представлению данных анализа качественного и количественного состава действующих и вспомогательных веществ для дерматологических лекарственных форм изучаемого препарата по отношению к референтному и влиянию их возможных различий на физико-химические свойства, микроструктуру, биофармацевтические характеристики препарата, pH, вязкость, фармакокинетические параметры, безопасность и эффективность препарата в соответствии с требованиями Приложений № 11 и 13²⁵.

При разработке препаратов, оказывающих местное действие в полости рта и (или) в гортани и глотке, также следует предоставлять данные по качественному и количественному сравнению состава действующих и вспомогательных веществ исследуемого и референтного ЛП. Любые различия, даже во вспомогательных веществах, в том числе во вкусовых добавках, могут повлиять на количество вырабатываемой слюны, рассасывание препарата, а следовательно, изменять локальное действие препарата, время его нахождения на целевом участке.

При разработке ГКС-содержащих назальных спреев следует помнить о необходимости предоставить данные проведенных исследований *in vitro* по сопоставимости исследуемого и референтного препарата, в том числе

по показателям однократного срабатывания (число срабатываний), размеру частиц, сравнительным данным распределения капель по размеру, схемы/характера распыления, формы распыления (оценка овальности и диаметра частиц (D_{max} , D_{min}), их отношения), геометрии шлейфа (длина, ширина, угол), представить сравнительную информацию о конструктивных элементах дозирующего устройства, доставляемой дозе спреев в соответствии с требованиями ЕАЭС, обосновывающими выбор серии препарата исследования и его сопоставимость с референтным.

При разработке назальных препаратов ГКС очень важно воспроизвести конструкцию устройства, учитывая удобство ее использования для пациента. Необходимо учитывать возможность замены для пациента тестируемого и референтного устройств. Для этого разработчику необходимо собрать информацию о типах устройств для назального введения, применяемых в Российской Федерации. Необходимо также обосновать все различия по составу вспомогательных веществ, так как они оказывают значительное влияние не только на эффективность ЛП для назального введения, но и на его местную безопасность [12, 13].

Тип исследования. Для большинства ЛПМД требуется проведение клинического исследования терапевтической эквивалентности. Согласно мировой практике по проведению данного вида исследований, это должны быть исследования по клиническим конечным точкам. Разработчики не всегда следуют указанным рекомендациям, выбирая, например, исследование биоэквивалентности по фармакокинетическим параметрам, что зачастую не может быть принято как единственное исследование для ЛПМД.

Дизайн исследования. Для оценки терапевтической эквивалентности ЛПМД проводят исследования не меньшей эффективности с обоснованием границ признания и (или) с введением группы плацебо. Также рекомендации по введению группы плацебо указаны в ряде препарат-специфичных руководств²⁶. Данное требование согласуется с Правилами ЕАЭС (Приложение № 11).

При разработке протоколов клинических исследований препаратов в лекарственных формах, оказывающих местное действие в полости

²⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 15.02.2023 № 22 «О внесении изменений в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

²⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

²⁶ Draft guidance on fluticasone propionate; salmeterol xinafoate. FDA; 2013.
Draft guidance on terbinafine hydrochloride. FDA; 2019.

рта и (или) в гортани и глотке следует обратить внимание на схему принятия решений, указанную в Приложениях № 12 к Правилам ЕАЭС. Выбор дизайна исследований необходимо обосновать с учетом характеристик, оказывающих влияние на высвобождение действующего вещества *in vivo* и его локальную доступность. При оценке протоколов клинических исследований данной группы препаратов было отмечено, что для большинства протоколов требовалось предоставить дополнительное обоснование выбранного дизайна исследования, так как не все фармакологические особенности препарата были учтены на этапе разработки протокола. Так, при рассасывании препарата в полости рта часть его может всасываться в желудочно-кишечном тракте, и это необходимо учитывать при изучении фармакокинетических параметров.

Исследования с клиническими конечными точками по возможности планируют как рандомизированные слепые параллельные исследования с использованием плацебо [3].

Выбор популяции/нозологической группы исследования.

Исследование эффективности с клиническими конечными точками необходимо проводить по показаниям, указанным в инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Если у референтного ЛП существует несколько показаний к применению, предпочтение отдается показанию, наиболее чувствительному к различиям в месте применения препарата. В некоторых случаях выбранная клиническая конечная точка может быть нечувствительна к различиям в составах препаратов. Таким образом, выбор клинической конечной точки имеет решающее значение, поскольку выявление различий эффективности исследуемых препаратов зависит от соотношения «длительность воздействия дозы — ответ» для конкретного ЛП и показания к его применению [3].

Еще одна группа замечаний при экспертизе документов относилась к описанию популяции исследования. Необходимо максимально подробно описывать популяцию, включая степень тяжести заболевания у пациента, стадию заболевания, локализацию процесса. Следует учесть, что выбор локализации патологического процесса (особенно для дерматологических ЛП) должен проводиться с учетом легкости нанесения ЛП, особенностей кожного покрова

различных частей тела, с оценкой очагов заболевания и подробно описан в препарат-специфичных руководствах²⁷. Необходимо учитывать различия шкал по оценке кожных процессов.

Выбор группы сравнения. Исследования в группе плацебо должны подтвердить, что выбрана достаточно чувствительная дозировка препарата, чтобы гарантировать достижение эффекта и выявить различия между методами лечения. Так, согласно п. 13 ч. III Приложения № 11 к Правилам ЕАЭС необходимо включение в клиническое исследование трех групп добровольцев, чтобы сравнить действие плацебо, исследуемого ЛПМД и референтного препарата.

Выбор референтного препарата должен быть произведен в соответствии с требованиями ст. 18 Правил ЕАЭС²⁸. Если для исследуемого ЛП оригинальный препарат отсутствует в обращении на фармацевтическом рынке, то в качестве референтного выбирают препарат, одобренный Экспертным комитетом по лекарственным средствам.

Выбор первичной конечной точки. В исследовании должна быть выбрана наиболее чувствительная конечная точка для изучаемого ЛП в рамках показаний к его применению. В некоторых случаях при ошибках выбора клиническая конечная точка может быть нечувствительна к различиям в составах препаратов. Требования ЕАЭС по разработке ЛПМД не содержат конкретных рекомендаций по выбору первичной конечной точки, поэтому необходимо следовать существующим препарат-специфичным руководствам, в которых описаны валидированные первичные конечные точки для препаратов определенных МНН и групп заболеваний.

Выбор первичной конечной точки должен быть обоснован в протоколе исследования. Около 80% протоколов при экспертизе имели замечания к выбранной первичной конечной точке, и в 20% случаев потребовалась ее изменение. Изменение первичной конечной точки исследования ведет к значительной переработке протокола, перерасчету размера выборки, изменению расписания визитов, сроков оценки и других критических характеристик исследования. При ошибке в выборе первичной конечной точки разработчик рискует провести некачественное клиническое исследование и не получить

²⁷ Приложение № 9 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. «Требования к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения».

²⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

достоверные данные по сравнительной эффективности препарата, что не позволит зарегистрировать препарат.

При выставлении замечания к первичной конечной точке в 90% случаев требовалось обосновать продолжительность и периодичность ее оценки в соответствии с требованиями к разработке протоколов клинического исследования.

Расчет размера выборки. Замечания к расчету размера выборки встречались более чем в 60% рассмотренных протоколов. Необходимо учитывать, что обоснование расчета размера выборки включает в себя обоснование всех используемых в расчете величин²⁹, при этом статистическая оценка размера выборки должна определяться вариабельностью данных, ожидаемой величиной терапевтического эффекта, оговоренной (малой) вероятностью ошибки, выбором групп пациентов или вторичными конечными точками. Следует особо тщательно относиться к выбору границы не меньшей эффективности, учитывая рекомендации EMA и FDA³⁰.

Методика применения препаратов. Для препаратов, применяемых в дерматологии, важным этапом является разъяснение методики применения препарата, обучение пациента, указание количества наносимого препарата (например: тонкий слой, размер – на кончике пальца или с горошину, указать в граммах), описание контроля нанесения препарата, веса упаковки (должны быть взвешены до и после дозирования, после возвращения), должно быть рассчитано количество выдаваемого пациенту препарата, предусмотрены и описаны стандартные процедуры ухода за кожей и ее гигиенической обработки в соответствии с препарат-специфичными руководствами и требованиями ЕАЭС³¹.

Выбор места нанесения препарата в исследованиях имеет решающее значение, поскольку

биодоступность препарата может значительно отличаться при нанесении на кожу волосистой части головы и кожу подошвы стопы [14, 15].

Результаты экспертизы протоколов клинических исследований препаратов ГКС для местного применения необходимо рассмотреть отдельно. За три года, прошедших с момента вступления в силу Приложения № 9 к Правилам ЕАЭС³², по препаратам ГКС для местного применения было рассмотрено наименьшее количество протоколов клинических исследований. В работе было два пилотных клинических исследования и одно опорное клиническое исследование. При этом протоколы полностью соответствовали требованиям Приложения № 9 к Правилам ЕАЭС и были одобрены.

Подход к фармакодинамическому исследованию *in vivo* препаратов ГКС для местного применения основан на оценке видимой реакции побледнения кожи в месте нанесения в результате сужения сосудов микроциркуляторного русла с течением времени [13, 16]. Данный подход был принят еще в 1995 г. FDA³³ и согласуется с современными требованиями ЕАЭС. Рекомендуется проводить как пилотное, так и основное исследование биоэквивалентности [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа протоколов клинических исследований лекарственных препаратов местного действия (ЛПМД), представленных на экспертизу после публикации дополнений к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС, следует отметить, что введение обновленных рекомендаций позволило разработчикам верно определить программу клинической разработки ЛПМД, выбрать дизайн клинических исследований и цели исследований. Руководством, наиболее подробно описывающим критичные аспекты программы разработки

²⁹ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03.11.2020 № 19 «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов».

³⁰ EMEA/CPMP/EWP/2158/99 Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA; 2005.

FDA-2010-D-0075 Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness. Guidance for industry. FDA; 2016.

³¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 11 от 17.07.2018 «О руководстве по общим вопросам клинических исследований».

³² Приложение № 9 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. «Требования к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения».

³³ FDA-2022-D-2170 Topical dermatologic corticosteroids: *in vivo* bioequivalence. Guidance for industry. FDA; 2023.

ЛПМД и протоколов исследований, является Приложение № 9 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС. Подтверждением этому служит быстрое одобрение проколов клинических исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения либо с отсутствием замечаний, либо с минимальными уточняющими правками.

Многообразие лекарственных форм, описанных в Приложениях № 11, 12 и 13 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС, не позволяет определить конкретные требования к другим критичным характеристикам протоколов клинических исследований: выбору первичных и вторичных конечных точек,

характеристике популяции исследования, обоснованию численности. Однако в совокупности с информацией, изложенной в препарат-специфичных руководствах, вышеуказанные дополнения позволят разработать протокол клинического исследования, должным образом подтверждающий безопасность и эффективность изучаемого ЛПМД с целью последующей регистрации.

Анализ практики применения дополнений к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС позволил выявить как положительные стороны принятых решений, так и возможные проблемы разработки ЛПМД, оценить основные преимущества введения новых требований и сохраняющиеся трудности разработки протоколов клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ниязов РР, Рождественский ДА, Васильев АН, Гавришина ЕВ, Драницына МА, Куличев ДА. Регуляторные аспекты регистрации воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе. *Ремедиум*. 2018;(7–8):6–19. Niyazov RR, Rozhdestvenskiy DA, Vasiliev AN, Gavriшина EV, Dranitsyna MA, Kulichev DA. Regulatory aspects of marketing authorization of generic and hybrid medicinal products in the Eurasian Economic Union. *Remedium*. 2018;(7–8):6–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-7-8-6-19>
2. Braddy AC, Davit BM, Stier EM, Conner DR. Survey of international regulatory bioequivalence recommendations for approval of generic topical dermatological drug products. *AAPS J*. 2015;17(1):121–33. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9679-3>
3. Lawrence XY, Li BV, eds. *FDA bioequivalence standards*. New York: Springer; 2014.
4. Lourenço D, Miranda M, Sousa JJ, Vitorino C. Therapeutic-driven framework for bioequivalence assessment of complex topical generic drug products. *Int J Pharm*. 2024;661:124398. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124398>
5. Miranda M, Sousa JJ, Veiga F, Cardoso C, Vitorino C. Bioequivalence of topical generic products. Part 2. Paving the way to a tailored regulatory system. *Eur J Pharm Sci*. 2018;122:264–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.011>
6. Minghetti P, Musazzi UM, Casiraghi A, Rocco P. Old active ingredients in new medicinal products: is the regulatory path coherent with patients' expectations? *Drug Discov Today*. 2020;25(8):1337–47. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.013>
7. Mohan V, Wairkar S. Current regulatory scenario and alternative surrogate methods to establish bioequivalence of topical generic products. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021;61(1):102090. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102090>
8. Yacobi A, Shah VP, Bashaw ED, Benfeldt E, Davit B, Ganes D, et al. Current challenges in bioequivalence, quality, and novel assessment technologies for topical products. *Pharm Res*. 2014;31(1):837–46. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1259-1>
9. Quartier J, Capony N, Lapteva M, Kalia YN. Cutaneous biodistribution: a high-resolution methodology to assess bioequivalence in topical skin delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):484. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090484>
10. Volonte P, Musazzi UM, Arnaboldi L, Ortenzi MA, Casiraghi A, Cilurzo F, et al. Equivalence assessment of creams with qualitative differences in light of the EMA and FDA regulatory framework. *Eur J Pharm Sci*. 2024;195:106726. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106726>
11. Krishnaiah YSR, Xu X, Rahman Z, Yang Y, Katragadda U, Lionberger R, et al. Development of performance matrix for generic product equivalence of acyclovir topical creams. *Int J Pharm*. 2014;475(1–2):110–22. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.07.034>
12. McKenzie AW, Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol*. 1962;86(5):608–10. <https://doi.org/10.1001/archderm.1962.01590110044005>
13. Stoughton RB. Are generic formulations equivalent to trade name topical glucocorticoids? *Arch Dermatol*. 1987;123(10):1312–4. <https://doi.org/10.1001/archderm.1987.01660340074023>
14. Stoughton RB. Percutaneous absorption of drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1989;29:55–69. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.29.040189.000415>
15. Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm*. 2010;392(1–2):1–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.017>
16. Stoughton RB. Vasoconstrictor assay — specific application. In: Maibach HI, Surber C, eds. *Topical corticosteroids*. Basel: Karger; 1991. P. 42–53. <https://doi.org/10.1159/000419858>
17. Singh G. JP, Adams WP, Lesko LJ, Shah VP, Molzon JA, Williams RL, et al. Development of *in vivo* bioequivalence methodology for dermatologic corticosteroids based on pharmacodynamic modeling. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(4):346–57. <https://doi.org/10.1053/cp.1999.v66.a101209>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *О.Ю. Иванова* – идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *О.Л. Шиховцова* – сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, оформление, редактирование и переработка текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga Yu. Ivanova* elaborated the study idea, collected and collated data, analysed and summarised literature data, and approved the final version of the manuscript for publication. *Olga L. Shikhovtsova* collected and collated data, analysed and summarised literature data, revised and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Иванова Ольга Юрьевна / Olga Yu. Ivanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1698-2670>

Шиховцова Ольга Леонидовна / Olga L. Shikhovtsova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3985-1985>

Поступила 30.08.2024

После доработки 02.10.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Received 30 August 2024

Revised 2 October 2024

Accepted 21 October 2024



И.С. Гиба ✉

Организация деятельности биоаналитических лабораторий согласно принципам надлежащей клинической лабораторной практики (обзор)

Научно-технологический университет «Сириус»,
Олимпийский пр., д. 1, Краснодарский край, федеральная территория
«Сириус», пгт. Сириус, 354340, Российская Федерация

✉ Гиба Иван Сергеевич; giba.is@talantiuspeh.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Биоаналитические лаборатории в Российской Федерации должны одновременно соответствовать как требованиям надлежащей лабораторной практики (GLP) для проведения доклинических исследований, так и требованиям надлежащей клинической практики (GCP) для анализа образцов клинических исследований. Для работы подобных лабораторий необходимо создание отдельной ниши GxP практик — принципов надлежащей клинической лабораторной практики (GCLP). Однако данная область регулирования на территории Российской Федерации и стран Евразийского экономического союза (ЕАЭС) на данный момент не сформирована.

ЦЕЛЬ. Сравнительный анализ существующего положения в области регулирования деятельности биоаналитических лабораторий на территории Российской Федерации и стран ЕАЭС с международными принципами надлежащей клинической лабораторной практики для формирования общих требований к работе отечественных лабораторий.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализированы текущее положение в области регулирования деятельности биоаналитических лабораторий, нормативные документы ЕАЭС по разработке и валидации аналитических методик, а также международные принципы GCLP, включающие кадровую политику лабораторий, порядок документирования процессов, разработку стандартных операционных процедур, валидацию методик, управление биологическими и стандартными образцами. Рассмотрены основные виды деятельности биоаналитических лабораторий и предложены инструменты управления ими, соответствующие международным принципам и требованиям ЕАЭС. Отмечено, что мировая практика применения принципов GCLP достаточно хорошо описана в научной литературе, и этот опыт может быть полезен для применения в работе отечественных лабораторий.

ВЫВОДЫ. Внедрение принципов GCLP в деятельность биоаналитических лабораторий в странах ЕАЭС приведет к повышению конкурентоспособности лаборатории на рынке биоаналитических услуг и снижению риска получения недостоверных данных.

Ключевые слова: GCLP; биоаналитика; исследования биоэквивалентности; эффективность и безопасность; доклинические исследования; клинические исследования; разработка и валидация аналитических методик; система менеджмента качества; биоаналитические лаборатории; требования GLP; требования GCP

Для цитирования: Гиба И.С. Организация деятельности биоаналитических лабораторий согласно принципам надлежащей клинической лабораторной практики (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):601–611. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-645>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ivan S. Giba ✉ 

Organisation of the Work of Bioanalytical Laboratories according to the Principles of Good Clinical Laboratory Practice (Review)

Sirius University of Science and Technology,
1 Olympic Ave, Krasnodar Region, Sirius Federal Territory 354340,
Russian Federation

✉ Ivan S. Giba; giba.is@talantiuspeh.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Bioanalytical laboratories in the Russian Federation should follow the requirements of both the Good Laboratory Practices (GLP), when performing tests for non-clinical studies, and the Good Clinical Practices (GCP), when analysing samples from clinical studies. The work of such laboratories requires a separate GxP system, the Good Clinical Laboratory Practices (GCLP). However, the GCLP system has not yet been created in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU).

AIM. This study aimed to compare the current Russian and EAEU principles regulating the work of bioanalytical laboratories with the international GCLP principles and formulate general requirements for national laboratories.

DISCUSSION. The author analysed the current regulation of the work of bioanalytical laboratories, as well as the EAEU regulatory standards for the development and validation of analytical procedures. In addition, the study covered the international GCLP principles that govern the management of human resources, process record keeping, the development of standard operating procedures, the validation of analytical procedures, and the management of biological samples and reference standards in a laboratory. The author considered the key functions of a bioanalytical laboratory and suggested tools to manage them in compliance with the international GCLP principles and the EAEU requirements. It should be noted that scientific publications describe the international practice of applying the GCLP principles fairly well, and the experience of its implementation could be of use to Russian laboratories.

CONCLUSION. A bioanalytical laboratory that implements the GCLP principles will increase its competitiveness in the EAEU market for bioanalytical testing services and mitigate its risks of obtaining invalid data.

Keywords: GCLP; Good Clinical Laboratory Practices; bioanalysis; bioequivalence study; efficacy and safety; non-clinical studies; clinical trials; development of analytical procedures; validation of analytical procedures; quality management system; bioanalytical laboratories; GLP requirements; Good Laboratory Practices; GCP requirements; Good Clinical Practices

For citation: Giba I.S. Organisation of the work of bioanalytical laboratories according to the principles of good clinical laboratory practice (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):601–611. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-645>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Качество лекарственных средств (ЛС) на всех этапах их жизненного цикла регулируется¹ согласно принципам надлежащих практик (Good Practices, GxP). Исследования безопасности и эффективности ЛС *in vivo* и *in vitro* с использованием физических, химических и биологических тест-систем подчиняются принципам надлежащей лабораторной практики (Good

Laboratory Practice, GLP), исследования безопасности и эффективности с привлечением субъектов исследования – принципам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), производство ЛС – принципам надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP). Система пострегистрационных исследований и сбора сообщений о нежелательных реакциях

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

предусматривает соблюдение принципов надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, GVP), хранения (Good Storage Practice, GSP), транспортировки (Good Distribution Practice, GDP) и др. Активно совершенствуются принципы GxP и для таких областей жизненного цикла ЛС, которые еще недавно трудно было представить, например для отдельных этапов фармацевтической разработки² [1]. Однако на данный момент не для всех существующих принципов GxP в Российской Федерации разработана законодательная база. Ситуация усложняется дублированием законодательства в рамках национального регулирования и документов, утверждаемых в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС). Одной из таких областей, требующих совершенствования законодательной базы, являются принципы надлежащей клинической лабораторной практики (Good Clinical Laboratory Practice, GCLP).

Согласно данным информационно-аналитического бюллетеня Ассоциации организаций по клиническим исследованиям³ и Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС)⁴ на фоне общего снижения количества выданных разрешений на проведение клинических исследований (908 в 2021 г., 740 в 2022 г., 760 в 2023 г.) наблюдается значительный рост количества разрешений на проведение клинических исследований биоэквивалентности (285 в 2021 г., 367 в 2022 г., 594 в 2023 г.). В этих условиях одним из ключевых контрагентов для организации исследований биоэквивалентности становится биоаналитическая лаборатория, в задачи которой входят разработка и валидация аналитических методик для определения фармакокинетических характеристик ЛС у человека и (или) животных, включая исследования токсикокинетики, биодоступности, биоэквивалентности и др. Работа подобных лабораторий, занятых проведением как доклинических исследований согласно принципам GLP, так и клинических исследований согласно принципам GCP, должна находиться в отдельной нише GxP практик и соответствовать принципам GCLP.

В российском законодательстве требования GCLP все еще не сформированы на достаточном уровне, что может снизить значимость результатов исследований биоэквивалентности. Следует отметить, что принципы GCLP разработаны не только для государственного контроля за деятельностью биоаналитических лабораторий, но и в первую очередь для обеспечения целостности данных при проведении работ с биологическими образцами, а также в качестве инструмента управления процессами лабораторий.

Цель работы — сравнительный анализ существующего положения в области регулирования деятельности биоаналитических лабораторий на территории Российской Федерации и стран ЕАЭС с международными принципами надлежащей клинической лабораторной практики для формирования общих требований к работе отечественных лабораторий.

Регулирование доклинических и клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации

Вопросы регулирования исследований безопасности и эффективности ЛС, выполняемых согласно принципам GLP и GCP, в Российской Федерации распределены между тремя государственными структурами: Министерством экономического развития, Министерством здравоохранения и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

В структуре Министерства экономического развития находится координационный центр по реализации принципов GLP Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР, Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), созданный на базе Федеральной службы по аккредитации (Росаккредитация). Сотрудники Росаккредитации инспектируют испытательные лаборатории на соответствие (центров) принципам GLP, руководствуясь ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», а также

² Annex 6. WHO good practices for research and development facilities of pharmaceutical products. TRS 1044 — 56th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; 2022. <https://www.who.int/publications/item/9789240063822>

UK Medical Research Council. <https://www.ukri.org/about-us/mrc/our-policies-and-standards/research/>

³ Информационно-аналитический бюллетень № 24. Итоги 2021 года. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям. Москва; 2022. http://acto-russia.org/files/bulletin_24.pdf

Информационно-аналитический бюллетень № 26. Итоги 2022 года. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям. Москва; 2023. http://acto-russia.org/files/bulletin_26.pdf

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru>

рядом стандартов⁵, являющихся переводом документов GLP OECD. На 2024 г. в Российской Федерации в реестр испытательных лабораторий (центров), соответствующих принципам GLP OECD, включены 16 испытательных центров⁶, однако ни один из указанных в реестре центров официально не занимается анализом биологических образцов, полученных в ходе клинических исследований.

С 2012 г. некоторые документы GLP OECD были пересмотрены, дополнены или утратили силу. Так, в 2021 г. был выпущен документ, описывающий подход к целостности данных (OECD No. 22: GLP Data Integrity), аналог которого отсутствует в формате ГОСТ, а OECD No. 4: Quality Assurance and GLP (ГОСТ 31883-2012 «Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP») и OECD No. 10: The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems (ГОСТ 31887-2012 «Применение Принципов GLP к компьютеризированным системам») были заменены на OECD No. 23: Quality Assurance and GLP и OECD No. 17: Application of GLP Principles to Computerised Systems соответственно.

Национальное регулирование в области организации и проведения клинических исследований базируется на Федеральном законе № 61-ФЗ⁷ и Приказе Министерства здравоохранения № 200н⁸. Список медицинских организаций, осуществляющих клинические исследова-

ния ЛС для медицинского применения, реестр главных исследователей и реестр разрешенных клинических исследований можно найти на сайте ГРЛС⁹.

Функцией инспектирования как исследовательских центров, проводящих доклинические исследования, так и центров, проводящих клинические исследования, наделена Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения¹⁰. Порядок проведения подобных инспекций подробно описан [2, 3]. Однако данные о результатах этих инспекций, подобные, например, письмам с предупреждением о правовых последствиях невыполнения предписанных действий (Warning Letters), публикуемым Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), в открытых источниках отсутствуют.

На территории ЕАЭС действуют Решения Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК)¹¹, однако наднациональный регуляторный орган, подобный Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения, который проводил бы инспекции, руководствуясь Решениями Совета ЕЭК, на данный момент отсутствует. Это повышает риски для спонсора исследования, связанные с получением биоаналитической лабораторией недостоверных результатов.

⁵ ГОСТ 31879-2012 Руководство по процедурам мониторинга соответствия Принципам GLP.
ГОСТ 31880-2012 Руководство по проведению инспекций лабораторий и аудитов исследований.
ГОСТ 31881-2012 Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP.
ГОСТ 31882-2012 Организация и контроль архивов.

ГОСТ 31883-2012 Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP.
ГОСТ 31884-2012 Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP.
ГОСТ 31885-2012 Применение Принципов GLP к исследованиям в полевых условиях.
ГОСТ 31886-2012 Применение Принципов GLP к краткосрочным исследованиям.
ГОСТ 31887-2012 Применение Принципов GLP к компьютеризированным системам.
ГОСТ 31888-2012 Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP.
ГОСТ 31889-2012 Подача заявки и проведение инспекций и аудитов исследований в другой стране.
ГОСТ 31890-2012 Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках.
ГОСТ 31891-2012 Применение Принципов GLP к исследованиям *in vitro*.

⁶ Реестр испытательных лабораторий (центров), соответствующих принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам НЛП ОЭСР. <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/reestr-ispytatelnykh-laboratoriy-tsentrov-sootvetstvuyushchikh-printsipam-nadlezhashchey-laboratorno/>

⁷ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», действует до 01.09.2024 согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.05.2024 № 274н.

⁹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁰ Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения».
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.08.2020 № 844н «Об утверждении типового положения о территориальном органе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения».

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».
Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».
Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Согласно Приложению № 6 к Решению Совета ЕЭК № 85¹² утверждены требования к разработке и валидации аналитических методик, однако требования к организации процедуры проведения анализа и контролю жизненного цикла образцов с момента их получения лабораторией до обработки и проверки результатов в документе отсутствуют.

Таким образом, при наличии регуляторных документов для проведения доклинических и клинических исследований и инспектирования лабораторий на соответствие принципам GLP и GCP документы, регулирующие работу исследовательского центра по принципам GCLP как на национальном, так и на наднациональном уровне, в данный момент отсутствуют.

Международный опыт

GCLP является достаточно новой областью GxP практик, первые работы о GCLP как об организационной системе, необходимой для получения достоверных данных при проведении исследований III фазы в странах Центральной и Западной Африки, были опубликованы в 2003 г. [4, 5]. В том же году Британская ассоциация обеспечения качества исследований (British Association of Research Quality Assurance, BARQA, ныне RQA) выпустила первое руководство, объединяющее принципы GCP и GLP для лабораторий¹³. Позднее проводились исследования [6, 7], целью которых было сравнить существующие на тот момент регуляторные подходы к работе лабораторий¹⁴, также тема принципов GCLP обсуждалась на конференциях [8].

В апреле 2006 г. в рамках специальной программы по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, TDR) было решено, что GCLP может быть ценным инструментом для улучшения и обеспечения качества лабораторной практики в клинических исследованиях [9]. Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organisation, WHO) было рекомендовано

опубликовать эти принципы для общего пользования¹⁵. В последующие годы был опубликован ряд работ, посвященных общему разбору принципов GCLP [10, 11] и имплементации GCLP в деятельность диагностических [12–14] и биоаналитических лабораторий [15–17].

В 2021 г. принципы GCLP были приняты регуляторными органами Индии¹⁵ и была опубликована новая редакция руководства GCLP Департамента здравоохранения и социального обеспечения Национального института здравоохранения США (Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, HHS NIH), которую можно считать наиболее актуальным пособием по организации работы биоаналитической лаборатории¹⁶.

Разделы GCLP и их имплементация

При отсутствии законодательных норм, касающихся организации деятельности биоаналитических лабораторий на территории Российской Федерации, лабораториям, тем не менее, требуется проходить аудиты спонсоров исследований или контрактных исследовательских организаций. Целью таких аудитов является снижение рисков, касающихся анализа биологических образцов. Существующие принципы GLP и GCP лишь отчасти применимы к специфике работы биоаналитических лабораторий, в то время как имплементация принципов GCLP в работу позволит систематизировать работу и распределить усилия, направив основные из них на профильную деятельность, сократив при этом побочные трудозатраты.

Основной перечень разделов руководства по организации работы биоаналитической лаборатории согласно принципам GCLP обычно включает следующие:

- организация и персонал;
- оборудование, помещения и инженерные системы;
- стандартные операционные процедуры;
- валидация аналитических методик;
- проведение испытаний;

¹² Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

¹³ WHO. Good clinical laboratory practice (GCLP). 2009. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44092/9789241597852_eng.pdf?sequence=1

¹⁴ ISO 15189:2003. Medical laboratories, particular requirements for quality and competence, International Organization for Standardization. 2003. <https://www.iso.org/standard/26301.html>
21 CFR, vol. 1, Part 58, Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies Reference, U.S. Government Printing Office via GPO Access, April 2005. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-58>

¹⁵ ICMR. Guidelines for Good Clinical Laboratory Practices (GCLP) 2021. https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/upload_documents/GCLP_Guidelines_2020_Final.pdf

¹⁶ MAN-A-OD-001.01. DAIDS Good Clinical Laboratory Practice Guidelines. 2021. <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/gclpstandards.pdf>

- управление биологическими и стандартными образцами;
- лабораторные информационные и компьютеризированные системы;
- менеджмент качества.

В настоящее время на территории Российской Федерации соответствие деятельности биоаналитических лабораторий принципам GCLP, основанным на документах NIH, RQA, WHO, носит рекомендательный характер. Обязательные требования¹⁷ предъявляются лишь к этапам разработки и валидации аналитических методик.

Организация и персонал

В документе, описывающем *кадровую политику* биоаналитической лаборатории, изложена совокупность принципов, методов, средств и форм воздействия на интересы, поведение и деятельность работников для достижения целей организации. Назначение кадровой политики – определить обязанности и ответственность работодателя и работника. Кадровая политика может содержать описание таких разделов, как корпоративная культура, корпоративные ценности, принципы дресс-кода и принципы взаимоотношений сотрудников.

Документ, отражающий общую *организационную структуру* и схему взаимодействия между подразделениями, является инструментом руководителя для принятия последовательных решений и исключения разногласий.

Положение о подразделении (регламент подразделения) – это документ, устанавливающий статус, функции, права, обязанности и ответственность структурных подразделений. Назначение документа – разграничить полномочия между подразделениями и закрепить за каждым подразделением определенные функции, права и обязанности. Документ является основанием для разработки типовых и персональных должностных инструкций сотрудников.

В *должностных инструкциях* изложены обязанности сотрудника на занимаемой должности, его полномочия, ответственность, права, требования к квалификации и уровню образования, а также формы поощрения и премирования. В Трудовом кодексе Российской Федерации отсутствует прямое требование к организации иметь должностные инструкции, при этом в статье 57 указано, что трудовой договор должен содержать трудовые функции работника. На практике

эти функции часто описывают в должностной инструкции и оформляют как приложение к договору или как самостоятельный документ.

Личные дела сотрудника – это набор документов, позволяющий руководителю, аудитору или инспектору оценить компетентность персонала. Личное дело может включать: резюме сотрудника (*curriculum vitae*, CV), копии документов об образовании, копии документов о переподготовке и повышении квалификации, документы, подтверждающие прохождение внешних и внутренних обучений, согласие на обработку персональных данных (если для данного документа не выбрано другое место хранения), лист идентификации сотрудника (ФИО, аббревиатура, подпись, табельный номер и др.). Перечень документов личного дела может быть расширен.

Так как личные дела являются персональными данными сотрудников, необходимо обеспечить их безопасное хранение. При формировании бумажных личных дел их следует хранить в безопасном, защищенном месте, доступ в которое ограничен и контролируется, например в запертом шкафу или комнате. При хранении электронных записей система должна включать меры безопасности, такие как идентификация пользователя и пароли для доступа к компьютерной системе, документы, защищенные паролем, а также системы резервного копирования данных.

Оборудование, помещения и инженерные системы

В лаборатории должны быть определены принципы надлежащего использования оборудования и доступа персонала к работе с оборудованием. К принципам надлежащего использования оборудования могут относиться: пусконаладочные работы при вводе в эксплуатацию, проведение первичных и периодических квалификационных испытаний, поверка и калибровка средств измерения, техническое обслуживание и ремонт, разработка и обновление стандартных операционных процедур по эксплуатации и обслуживанию. Проведение квалификационных испытаний оборудования основано на требованиях GMP, также для их планирования и проведения могут быть использованы рекомендации Международной ассоциации фармацевтического инжиниринга (International Society for Pharmaceutical Engineering,

¹⁷ Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

ISPE)¹⁸, WHO¹⁹ или Американского общества испытаний и материалов (American Society for Testing and Materials, ASTM)²⁰. Поверка средств измерения должна проводиться согласно законодательству²¹ только в аккредитованных по ISO/IEC 17025²² организациях²³.

Помещения и инженерные системы должны быть спроектированы таким образом, чтобы исключить влияние окружающей среды на проведение испытаний и свести к минимуму возможность потери образцов или их перепутывания, а также влияние окружающей рабочей среды на безопасность персонала. Основные принципы конструирования и эксплуатации помещения и инженерных систем подробно изложены в документах ISPE²⁴.

Стандартные операционные процедуры

Система управления стандартными операционными процедурами должна функционировать как часть системы обучения и управления персоналом. Стандартные операционные процедуры должны описывать процессы, связанные с организацией работы и деятельностью персонала, управлением оборудованием, помещениями, инженерными и компьютеризированными системами, порядком работы с биологическими образцами, разработкой и валидацией методик, контролем и обеспечением качества.

Система управления стандартными операционными процедурами также должна описывать основные принципы по планированию, разработке и согласованию, введению, ознакомлению, планированию пересмотра и аннулированию

документов. Следует отметить, что принципы GCLP DAIDS NIH²⁵ (п. b, раздел 3, стр. 16), в отличие от прочих принципов GxP, содержат прямые требования к периодичности пересмотра стандартных операционных процедур – пересмотр раз в два года, и в качестве рекомендации, по возможности, пересмотр один раз в год.

Примеры организации системы управления стандартными операционными процедурами описаны в периодической литературе [18–22].

Валидация аналитических методик

Основной целью валидации аналитических методик является подтверждение применимости методик для определения концентрации анализируемого вещества в биологических образцах: кровь, сыворотка, плазма крови, моча и слюна и др.

Согласно требованиям²⁶ каждая аналитическая методика, независимо от того, новая она или известная ранее, подлежит полной валидации. В рамках валидации должны быть оценены селективность методики, нижний предел количественного определения, функция отклика и аналитический диапазон (воспроизводимость параметров градуировочной кривой), правильность, прецизионность, влияние матрицы или эффекты матрицы (полнота элюирования), стабильность анализируемых веществ в биологических образцах и стабильность анализируемых и вспомогательных веществ при хранении, в рабочих растворах и извлечениях в течение всего периода хранения и пробоподготовки. При проведении валидации следует руководствоваться

¹⁸ Baseline guide: Commissioning and qualification (2nd ed.). ISPE; 2019. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/baseline-guide-vol-5-commissioning-qualification-2nd-edition>

¹⁹ Annex 3. Good manufacturing practices: guidelines on validation. TRS 1019 – 53th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2019. https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_1019

²⁰ ASTM E2500-20. Standard guide for specification, design, and verification of pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing systems and equipment. ASTM; 2023. <https://www.astm.org/e2500-20.html>

²¹ Федеральный закон Российской Федерации от 26.06.2008 № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений», статья 13. Федеральный закон Российской Федерации от 27.12.2019 № 496-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обеспечении единства измерений».

Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 31.07.2020 № 2510 «Об утверждении порядка проведения поверки средств измерений, требований к знаку поверки и содержанию свидетельства о поверке».

²² ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.

²³ Федеральный закон Российской Федерации от 28.12.2013 № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации».

²⁴ Good Practice Guide: Good Engineering Practice. 2nd ed. ISPE; 2021. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-good-engineering-practice-2nd-edition>

Good Practice Guide: Quality Lab Facilities. ISPE; 2012. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/ispe-good-practice-guide-quality-lab-facilities>

Good Practice Guide: Heating, Ventilation, & Air Conditioning (HVAC). ISPE; 2009. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-heating-ventilation-air-conditioning-hvac>

Good Practice Guide: Management of Engineering Standards. ISPE; 2016. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-management-engineering-standards>

²⁵ MAN-A-OD-001.01 DAIDS Good clinical laboratory practice guidelines. 2021. <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/gclp-standards.pdf>

²⁶ Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

документами Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) Q2(R2)²⁷ и Q14²⁸.

Аналитическую методику необходимо согласовать и утвердить до начала исследования для последующего формирования валидационного отчета. Требования к формированию отчета изложены в п. 97–99 Приложения № 6 к Решению Совета ЕЭК № 85.

Проведение испытаний

При проведении испытаний важно надлежащее ведение записей, обеспечивающее целостность данных²⁹. Необходимо организовать прослеживаемость движения идентифицированных образцов, процедуры хранения первичных данных анализа, обеспечить их неизменяемость, разработать систему расследования отклонений при проведении анализа, обеспечить надлежащую эксплуатацию и обслуживание оборудования, проведение внутрилабораторного контроля и сличительных межлабораторных испытаний (если применимо) и др. При формировании принципов целостности данных можно ориентироваться на п. 1.51, 1.52 и 4.9 ICH GCP E6 (R2)³⁰.

Результаты анализа должны быть оформлены в виде биоаналитического отчета в составе итогового отчета исследования. Отчет должен включать краткое описание использованной аналитической методики, данные по всем градуировочным растворам (стандартам) и образцам. Требования к формированию отчета изложены в п. 100–107 Приложения № 6 к Решению Совета ЕЭК № 85.

Управление биологическими и стандартными образцами

Точность всех результатов лабораторных исследований зависит от качества предоставленного

образца. Поэтому первостепенное значение имеет создание надежной цепочки сохранности биологических образцов от момента их получения и доставки в лабораторию до проведения анализа. Такие меры включают описание и контроль процедуры получения образцов, маркировку, надлежащие условия перевозки, соблюдение условий хранения и учета в лаборатории, пробоподготовку и уничтожение.

Данный принцип также относится к стандартным образцам, используемым для разработки и валидации аналитической методики. Информация о происхождении, номере серии, сертификате анализа, стабильности и условиях хранения стандартных образцов, согласно Приложению № 6 к Решению Совета ЕЭК № 85, является частью отчета о валидации и аналитического отчета о проведенном исследовании.

Для разработки системы управления транспортировкой и хранением биологических и стандартных образцов целесообразно пользоваться надлежащими принципами дистрибуции (Good Distribution Practice, GDP) и хранения (Good Storage Practice, GSP)³¹.

Лабораторные информационные и компьютеризированные системы

Для организации работы с биологическими образцами, получения и сохранности первичных данных, генерации отчетных документов, управления оборудованием и инженерными системами в лаборатории должна существовать система управления информационными и (или) компьютеризированными системами.

Следует различать лабораторные информационные системы (Laboratory Information System, LIS) и системы управления лабораторной информацией (Laboratory Information Management System, LIMS). Основное различие между LIS и LIMS заключается в сфере их применения. LIMS более универсальна и предназначена

²⁷ Q2(R2). Validation of analytical procedures. ICH harmonised guideline. 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf

²⁸ Q14. Analytical procedure development. ICH harmonised guideline. 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q14_Guideline_2023_1116.pdf

²⁹ Annex 4. Guideline on data integrity. TRS 1033 – 55th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>

³⁰ E6(R2). Guideline for Good Clinical Practice. ICH harmonised guideline. 2016. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

³¹ Good Practice Guide: Cold Chain Management. ISPE. 2011. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-cold-chain-management>

Annex 6. Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. TRS, No. 996 – 50th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2016. https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_996

Annex 7. Good storage and distribution practices for medical products. TRS 1025 – 54th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001824>

PE 011-1. Guide to Good Distribution Practice (GDP) for medicinal products. PIC/S. 2014. <https://picscheme.org/docview/3450>

для исследовательских и промышленных лабораторий, работающих с различными типами образцов и данных, тогда как LIS в первую очередь ориентирована на управление клиническими и диагностическими лабораторными данными, связанными с оказанием медицинской помощи пациентам. Принципы управления LIS определены в ISO 18812³², при этом для управления любыми типами информационных и компьютеризированных систем следует руководствоваться принципами надлежащей практики автоматизированного производства (Good Automated Manufacturing Practice, GAMP)³³.

Менеджмент качества

Менеджмент качества является неотъемлемой частью функционирования биоаналитической лаборатории согласно принципам GCLP и должен быть интегрирован в ее деятельность. Основные подходы и инструменты управления качеством должны быть изложены в виде отдельного документа. Этот документ может называться «программа/план обеспечения качества» или «руководство по качеству». В нем должны быть изложены план, цели и задачи в области управления качеством, подходы к мониторингу и оценке преаналитических, аналитических и постаналитических этапов деятельности лаборатории, вспомогательных процессов, подход к мониторингу жалоб и претензий, ответов на них, определена система работы с изменениями и отклонениями, подходы к управлению документацией, обучению персонала, организации и проведению внешних и внутренних аудитов.

Принципы формирования системы менеджмента качества надлежащим образом описаны и многократно апробированы в рамках системы ISO³⁴.

Регуляторная и коммерческая значимость GCLP

Перечисленные требования к разделам GCLP, а также ссылки на руководства и нормативные документы были подобраны и приведены

на основании учета значимости принципов GCLP и степени их влияния на жизненный цикл ЛС. Эти требования включают нормы регуляторной защиты жизни и здоровья граждан, описывают основные процессы коммерческой деятельности биоаналитических лабораторий и базируются на международном опыте имплементации не только специфичных GCLP критериев, но и общих принципов для смежных GxP систем.

Регуляторная значимость GCLP заключается в выработке единых норм и правил проведения биоаналитических исследований с целью обеспечения целостности данных, необходимых для получения достоверной информации о безопасности и эффективности ЛС. Изложенные в Приложении № 6 к Решению Совета ЕЭК № 85 требования по разработке и валидации аналитических методик, дополненные приведенными в статье разделами, могли бы стать основой для регулирования области GCLP на территории Российской Федерации и стран ЕАЭС.

Коммерческая выгода от внедрения предлагаемых GCLP принципов заключается в обеспечении эффективности процессов, связанных с получением достоверных данных и ведением записей. Стандартизация таких процессов, реализованная на основании представленного в статье опыта управления деятельностью лаборатории, оборудованием, компьютеризированными системами, разработкой и валидацией аналитических методик, оптимизирует работу и ускорит проведение исследования без влияния на качество, а также исключит непрофильные активности и затраты на них, что в текущих экономических условиях позволит лаборатории быть конкурентоспособной на рынке биоаналитических услуг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На территории Российской Федерации и стран ЕАЭС нормативные документы в области GCLP, за исключением требований к разработке и валидации аналитических методик, пока еще отсутствуют, а деятельность лабораторий не контролируется регуляторными органами.

³² ISO 18812:2003 "Health informatics — Clinical analyser interfaces to laboratory information systems — Use profiles". <https://www.iso.org/ru/standard/33668.html>

³³ GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. 2nd ed. ISPE; 2022. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-5-guide-2nd-edition>
GAMP Good Practice Guide: GxP Compliant Laboratory Computerized Systems. 2nd ed. ISPE; 2012. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-good-practice-guide-gxp-compliant-laboratory-computerized-systems>
GAMP Good Practice Guide: Computerized GCP Systems & Data. ISPE; 2017. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-good-practice-guide-gcp-systems-data>

³⁴ ISO 9001:2015. Quality management systems. Requirements. International Organization for Standardization; 2015. <https://www.iso.org/ru/standard/62085.html>
ISO 19011:2018. Guidelines for auditing management systems. International Organization for Standardization; 2018. <https://www.iso.org/ru/standard/70017.html>

При этом существует детально описанная и апробированная мировая практика применения принципов GCLP для проведения биоаналитических исследований.

Внедрение подобных принципов в деятельность биоаналитических лабораторий поможет, с одной стороны, повысить конкурентоспособность лаборатории на рынке биоаналитических услуг и снизить издержки по организации

деятельности самой лаборатории, с другой — снизить риски для спонсора исследования и (или) контрактной исследовательской организации, для которых выбор биоаналитических лабораторий и контроль за их деятельностью должен стать неотъемлемой частью системы управления контрагентами. Все это позволит обеспечить управление рисками, связанными с результатами анализа биологических образцов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ГИБА ИС, Салиева КР, Батуева АА, Григорьева ИВ, Драй РВ. Внедрение и оценка системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):62–71. Giba IS, Salieva KR, Batueva AA, Grigorieva IV, Drai RV. Quality management in pharmaceutical development of biotechnology-derived medicinal products: implementation and evaluation. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):62–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-549>
2. Рогов ЕС, Белоусов ДЮ, Зырянов СК, Колбин АС, Карпенко ЛИ. Инспекция соблюдения правил Надлежащей клинической практики Росздравнадзором. *Качественная клиническая практика*. 2018;(1):66–76. Rogov ES, Belousov DYU, Zyryanov SK, Kolbin AS, Karpenko LI. GCP inspection by Roszdravnadzor. *Good Clinical Practice*. 2018;(1):66–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10039>
3. Трапкова АА. Проведение фармацевтических инспекций на соответствие требованиям GCP ЕАЭС в Российской Федерации является осознанной необходимостью. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):127–30. Trapkova AA. Conducting pharmaceutical inspections in the Russian Federation to ensure compliance with the EAEU GCP requirements is an accepted necessity. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):127–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-127-130>
4. Stevens W. Good clinical laboratory practice (GCLP): the need for a hybrid of good laboratory practice and good clinical practice guidelines/standards for medical testing laboratories conducting clinical trials in developing countries. *Qual Assur*. 2003;10(2):83–9. <https://doi.org/10.1080/10529410390262727>
5. Klausner RD, Fauci AS, Corey L, Nabel GJ, Gayle H, Berkley S, et al. Medicine. The need for a global HIV vaccine enterprise. *Science*. 2003;300(5628):2036–9. <https://doi.org/10.1126/science.1086916>
6. Ezzelle J, Rodriguez-Chavez IR, Darden JM, Stirewalt M, Kunwar N, Hitchcock R, et al. Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;46(1):18–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.10.010>
7. Sarzotti-Kelsoe M, Cox J, Cleland N, Denny T, Hural J, Needham L, et al. Evaluation and recommendations on Good Clinical Laboratory Practice guidelines for phase I–III clinical trials. *PLoS Medicine*. 2009;6(5):e1000067. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000067>
8. Sarzotti-Kelsoe M, Cox J, Cleland N, Denny T, Hural J, Needham L, et al. P15-05. Evaluation and recommendations on good clinical laboratory practice (GCLP) guidelines for phase I–III HIV vaccine clinical trials. *Retrovirology*. 2009;6(3):P206. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-S3-P206>
9. Banoo S, Bell D, Bossuyt P, Herring A, Mabey D, Poole F. Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(9):S21–S31. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1523>
10. Roy CK. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP): quality demanding from clinical laboratories. *Bangladesh J Med Microbiol*. 2010;4(1):1–5. <https://doi.org/10.3329/bjmm.v4i1.8460>
11. Joshi RK, Sarangi SC, Mohapatra S, Mallick S, Datta SK. A comparative review of ICMR, WHO, and EMA guidelines for good clinical laboratory practices. *J Lab Physicians*. 2023;15(2):179–86. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757237>
12. Viana RV, Wallis CL. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) for molecular based tests used in diagnostic laboratories. In: Akyar I. *Wide spectra of Quality Control*. In-Tech; 2011. <https://doi.org/10.5772/23963>
13. Gumba H, Musyoki J, Mosobo M, Lowe B. Implementation of Good Clinical Laboratory Practice in an immunology basic research laboratory. *Am J Clin Pathol*. 2019;151(3):270–4. <https://doi.org/10.1093/ajcp/agy138>
14. Patel S, Garima G, Bhatia S, Latha TK, Thakur N, Pujani M, Sharma SB. Effect of Good Clinical Laboratory Practices quality training on knowledge, attitude and practice among laboratory professionals — quasi experimental study. *J Clin Diagn Res*. 2023;17(9):BC05–BC09. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2023/62492.18453>
15. Todd CA, Sanchez AM, Garcia A, Denny TN, Sarzotti-Kelsoe M. Implementation of Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) guidelines within the External Quality Assurance Program Oversight Laboratory (EQAPOL). *J Immunol Methods*. 2014;409:91–8. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2013.09.012>
16. Tzankov A, Tornillo L. Hands-on experience: accreditation of pathology laboratories according to ISO 15189. *Pathobiology*. 2017;84(3):121–9. <https://doi.org/10.1159/000449254>
17. Zneimer SM. Guidelines for Good Clinical Laboratory Practice. In: Zneimer SM. *Cytogenetic laboratory management: chromosomal, FISH and microarray-based best practices and procedures*. John Wiley & Sons, Inc.; 2016. P. 1–70. <https://doi.org/10.1002/9781119069782.ch1>
18. Gough J, Hamrell M. Standard Operating Procedures (SOPs): Why companies must have them, and why they need them. *Ther Innov Regul Sci*. 2009;43:69–74. <https://doi.org/10.1177/009286150904300112>
19. Amare G. Reviewing the values of a standard operating procedure. *Ethiop J Health Sci*. 2012;22(3):205–8. PMID: 23209355

20. Schmidt RH, Pierce PD. The use of Standard Operating Procedures (SOPs). In: *Handbook of hygiene control in the food industry*. Elsevier Ltd.; 2016. P. 221–3.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100155-4.00016-9>
21. Hollmann S, Frohme M, Endrullat C, Kremer A, D'Elia D, Regierer B, Nechyporenko A. Ten simple rules on how to write a standard operating procedure. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(9):e1008095.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008095>
22. Killcross M. Develop Standard Operating Procedures (SOPs). In: *Chemical and process plant commissioning handbook*. Elsevier Ltd.; 2021. P. 155–64.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824049-6.00007-X>

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Благодарности. Автор выражает признательность и благодарность К.Ю. Семенову за участие в обсуждении рукописи.

Authors' contributions. The author confirms that he meets the ICMJE criteria for authorship.

Acknowledgements. The author would like to extend his gratitude and acknowledgements to Konstantin Yu. Semenov for participating in manuscript discussion.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Губа Иван Сергеевич, канд. физ.-мат. наук / **Ivan S. Giba**, Cand. Sci. (Phys. and Math.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0152-9841>

Поступила 04.04.2024

После доработки 14.05.2024

Принята к публикации 18.06.2024

Online first 28.08.2024

Received 4 April 2024

Revised 14 May 2024

Accepted 18 June 2024

Online first 28 August 2024

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России осуществляет экспертизу лекарственных средств для медицинского применения российского и зарубежного производства, реализует штаммы и фармакопейные стандартные образцы, оказывает консультационные услуги по вводу лекарственных средств в гражданский оборот и трансферу медицинских технологий, проводит обучающие мероприятия.

Экспертиза



Экспертная помощь

E-mail:
expert_help@expmed.ru



Ввод в ГО



Ввод в гражданский оборот

E-mail:
osmibp@expmed.ru



Штаммы

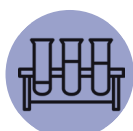


Государственная коллекция патогенных микроорганизмов

E-mail:
general@expmed.ru



ФСО



Служба фармакопейных стандартных образцов и фармакопейных исследований

E-mail:
fso@expmed.ru



Трансфер



Центр трансфера медицинских технологий

E-mail:
ctmt@expmed.ru



Обучение



Центр образовательных программ

E-mail:
expert_help@expmed.ru



**Регуляторные исследования
и экспертиза лекарственных средств**

