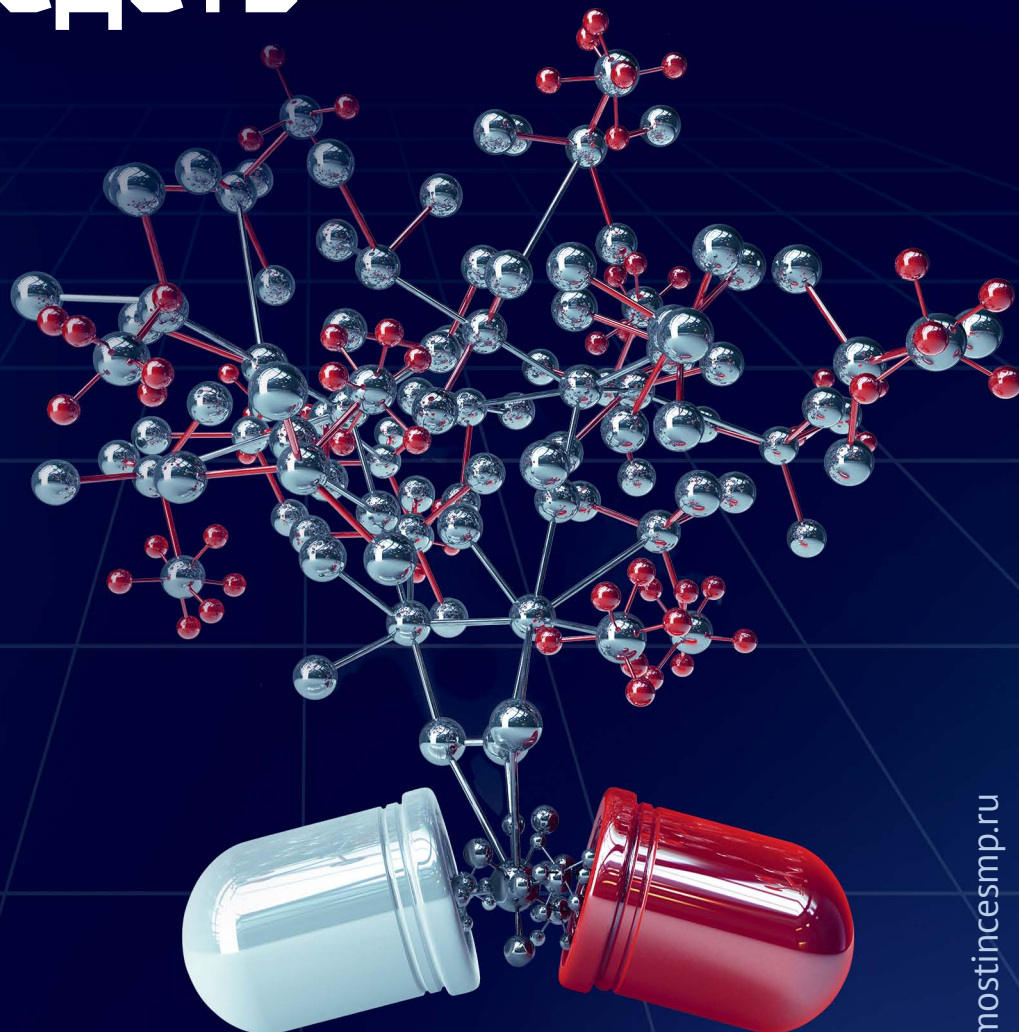


Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств



ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Особенности разработки лекарственных средств
различного происхождения

QR-гид: документы в мгновенном доступе



Постановление Правительства Российской Федерации от 23.12.2023 № 2269 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 12 марта 2022 г. № 353 «Об особенностях разрешительной деятельности в Российской Федерации»



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 4 июля 2023 г. № 77 «О внесении изменений в Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»



ГОСТ Р 57298-2016 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»



ГОСТ Р 56701-2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств

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!

Журнал «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» завершил первую четверть века своего существования. Все это время он не только служил площадкой для опубликования результатов научной деятельности Центра, но и являлся коммуникационной платформой для специалистов в области экспертизы и регистрации лекарственных средств. Всего за этот период в журнале было опубликовано в общей сложности около 800 оригинальных статей, научных обзоров и методических рекомендаций.

Последние несколько лет принесли журналу немало перемен. Во-первых, изменилось название журнала – теперь он будет называться «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», что более точно отражает цели и задачи издания и в большей мере соответствует его содержанию. Во-вторых, увеличился объем журнала и его периодичность – начиная с этого года он будет выходить каждые два месяца (6 выпусков в год) объемом до 150 полос. В-третьих, растут наукометрические показатели журнала и укрепляются его позиции

в ряду научных изданий медицинского и фармацевтического профиля – в декабре 2023 года он включен в категорию K1 Перечня ВАК.

Искренне благодарю и поздравляю с 25-летием журнала всех, кто все эти годы упорно и настойчиво работал над его развитием – редакторов, членов редакционной коллегии, рецензентов и, конечно же, всех авторов и читателей! Убеждена, что сегодняшний день станет новой «точкой роста» для качественного преобразования нашего журнала. Пожелаем ему успеха!

Главную тему первого номера 2024 года мы решили посвятить особенностям разработки лекарственных средств различного происхождения. Этот выбор неслучаен. Достижение технологического суверенитета в фармацевтической сфере и максимальное импортозамещение являются для нашей страны жизненно необходимыми. Принятие в июне 2023 года Стратегии развития фармацевтической промышленности до 2030 года («Фарма-2030») – прямое тому подтверждение.

В данном выпуске представлены статьи об отдельных этапах ввода в обращение как инновационных, так и воспроизведенных препаратов разных групп: лекарственных средств, полученных из лекарственного растительного сырья, биотехнологических и радиофармацевтических препаратов. А открывает выпуск обзор о сегодняшнем состоянии инновационных разработок в фармацевтической отрасли всего мира.

В течение года мы планируем коснуться самых разных аспектов регуляторных исследований лекарственных средств. Отдельно остановимся на таких важных на сегодняшний день темах как лекарственные средства растительного происхождения, аптечное изготовление лекарственных препаратов, проведение доклинических исследований, особенности антибактериальных лекарственных средств, вопросы контроля примесей и экотоксинов в лекарственных препаратах и других.

Приглашаем уважаемых авторов к сотрудничеству!

*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:

Мельникова Екатерина Валерьевна, канд. биол. наук

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

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.

Выходит шесть раз в год.

Журнал открытого доступа, индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных:

Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (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 ЛАНь, Соционет, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 0,5.

Входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны 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 по вопросам стандартизации 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 высокотехнологичные методы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фармакологии, клинической медицины, вопросы рационального применения лекарственных препаратов на основе принципов персонализированной терапии.

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

- Промышленная фармацевция 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:	20.02.2024
Дата выхода в свет	28.02.2024
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)

Родин Игорь Александрович, д-р хим. наук, проф., МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (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)

Бобизода Гуломқодир Муқаммал, д-р биол. наук, д-р фарм. наук, проф., ТГПУ им. С. Айни (Душанбе, Республика Таджикистан)

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

Гейн Владимир Леонидович, д-р хим. наук, проф., ПГФА (Пермь, Россия)

Глаголев Сергей Владимирович, Минздрав России (Москва, Россия)

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

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

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)

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)

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)

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Ремезова Ирина Петровна, д-р фарм. наук, проф., ПМФИ (Пятигорск, Россия)

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

Самылина Ирина Александровна, член-корр. РАН, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (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)

Темердашев Азамат Зауалевич, д-р хим. наук, КубГУ (Краснодар, Россия)

Тулегенова Ардак Уринбасаровна, д-р фарм. наук, проф., Фармакопейный комитет ЕАЭС (Москва, Россия)

Хохлов Александр Леонидович, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Шимановский Николай Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

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

Якушева Елена Николаевна, д-р мед. наук, проф., РязГМУ (Рязань, 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

Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya
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

Founded in 1999.

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, Socionet, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations, etc.

The journal's two-year impact factor is 0.5.

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.

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:

Ekaterina V. Melnikova, Cand. Sci. (Biol.)

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

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

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:	20.02.2024
Date of publication:	28.02.2024
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)

Igor A. Rodin, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Lomonosov Moscow State University, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (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)

Gulomkodir M. Bobizoda, Dr. Sci. (Biol.), Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Tajik State Pedagogical University named after Sadridin Aini (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

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

Vladimir L. Gein, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, 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)

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

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)

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)

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)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Irina P. Remezova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (Pyatigorsk, Russia)

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

Irina A. Samylina, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical 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)

Azamat Z. Temerdashev, Dr. Sci. (Chem.), Kuban State University (Krasnodar, Russia)

Ardak U. Tulegenova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Pharmacopoeial Committee of the Eurasian Economic Union

Alexander L. Khokhlov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

Elena N. Yakusheva, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.P. Pavlov Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

Registration	The journal is registered as mass media 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, №1 2024

ГЛАВНАЯ ТЕМА:		ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
		РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
	8	К 25-летию журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств»
		ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
<i>В.А. Меркулов, Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик</i>	14	Глобальный спектр разработки инновационных лекарственных препаратов: описательный обзор
<i>Е.В. Мельникова, В.А. Меркулов, О.В. Меркулова</i>	29	Регуляторные механизмы внедрения генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии
		ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
<i>Е.А. Волкова, Ю.В. Медведев, Е.Н. Фишер, И.Е. Шохин</i>	42	Биовейвер как вид исследования биоэквивалентности
		БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
<i>А.А. Халимова, А.С. Орлов, А.А. Таубэ</i>	53	Анализ локализации производства биотехнологических лекарственных препаратов в России с учетом происхождения активных фармацевтических субстанций
<i>И.С. Гиба, К.Р. Салиева, А.А. Батуева, И.В. Григорьева, Р.В. Драй</i>	62	Внедрение и оценка системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических лекарственных препаратов
		ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
<i>О.А. Семкина, О.М. Белошапкина</i>	72	Технология получения и оценка качества микрокапсул сухого экстракта травы зюзника европейского (<i>Lycopus europaeus</i> L.)
		РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
<i>А.С. Лунёв, К.А. Петросова, К.Э. Терновская, А.Д. Скляренко, А.Е. Сурнина, А.И. Нигматулина</i>	81	Анализ действующих норм и правил проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов
		АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ
<i>С.Э. Эрдни-Гаряев, Д.Д. Мамедов, Д.С. Юрочкин, Д.Д. Зеликова, З.М. Голант, В.С. Фисенко, И.А. Наркевич</i>	91	Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор)
<i>А.О. Вернер, Т.М. Устинова, Ю.О. Коньшаков, Н.Г. Венгерович</i>	110	Анализ требований к проведению исследований ингаляционной токсичности химических веществ

Contents

Volume 14, No. 1 2024

	MAIN TOPIC:	SPECIFIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF MEDICINES OF VARIOUS ORIGINS
		EDITORIAL ARTICLE
	8	On the occasion of the 25th anniversary of the journal Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation
		INNOVATIVE MEDICINAL PRODUCTS
<i>V.A. Merkulov, R.I. Yagudina, V.G. Serpik</i>	14	Global Pipeline of Innovative Medicinal Products: A Narrative Review
<i>E.V. Melnikova, V.A. Merkulov, O.V. Merkulova</i>	29	Regulation for the Translation of Gene and Cell Therapy into Medical Practice in East Asian Countries
		GENERIC MEDICINES
<i>E.A. Volkova, Yu.V. Medvedev, E.N. Fisher, I.E. Shohin</i>	42	Biowaiver as a Bioequivalence Study Option
		BIOTECHNOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS
<i>A.A. Khalimova, A.S. Orlov, A.A. Taube</i>	53	Analysis of Biopharmaceutical Manufacturing Localisation in Russia Considering the Country of Origin of Active Pharmaceutical Ingredients
<i>I.S. Giba, K.R. Salieva, A.A. Batueva, I.V. Grigorieva, R.V. Drai</i>	62	Quality Management in Pharmaceutical Development of Biotechnology-Derived Medicinal Products: Implementation and Evaluation
		HERBAL MEDICINES
<i>O.A. Semkina, O.M. Beloshapkina</i>	72	Production Technology and Quality Assessment of Microcapsules of <i>Lycopus europaeus</i> L. Herb Dry Extract
		RADIOPHARMACEUTICALS
<i>A.S. Lunev, K.A. Petrosova, K.E. Ternovskaya, A.D. Sklyarenko, A.E. Surnina, A.I. Nigmatulina</i>	81	Analysis of Current Rules and Regulations for Preclinical Studies of Radiopharmaceuticals
		PHARMACY COMPOUNDING
<i>S.E. Erdni-Garyaev, D.D. Mamedov, D.S. Yurochkin, D.D. Zelikova, Z.M. Golant, V.S. Fisenko, I.A. Narkevich</i>	91	Pharmacy Compounding Regulation in the German Pharmaceutical Market. Part 1. Basic Regulatory Provisions (Review)
		PRECLINICAL STUDIES
<i>A.O. Verner, T.M. Ustinova, Yu.O. Kon'shakov, N.G. Vengerovich</i>	110	Analysis of Requirements for Inhalation Toxicity Studies of Chemicals

К 25-летию журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств»

«Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств». Учредитель — ГУН «Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств» Минздрава России (НЦЭГКЛС). В период с 1999 по 2002 г. вышло 9 выпусков журнала.

«Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации». Учредитель — ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. В 2003 г. вышел один номер журнала.

«Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения». В период 2006–2007 гг. выпущено 7 номеров журнала. Начиная с сентября 2011 г. журнал выходит ежеквартально.

«Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» выходит с 2022 г.

Главными редакторами журнала в разные годы были: академики РАН В.П. Фисенко и Р.В. Петров, доктора медицинских наук В.Б. Герасимов, А.Н. Миронов и Ю.В. Олефир. С марта 2021 г. журнал возглавляет кандидат фармацевтических наук В.В. Косенко.



Александр МИРОНОВ: «Считаю, что журнал «Ведомости НЦЭСМП» во многом способствовал становлению и развитию фармацевтической отрасли страны»

Миронов Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ООО «Национальное Агентство Лекарственных Средств» (в 2010–2015 гг. — генеральный директор ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, главный редактор журнала)

В сложный переходный период с начала 2010-х годов, когда в Российской Федерации формировались новые принципы государственного регулирования и контроля лекарственных средств, выстраивалось эффективное взаимодействие с бизнес-сообществом, а в практическую деятельность по экспертизе лекарственных препаратов внедрялись современные научные подходы, журнал «Ведомости НЦЭСМП» проявил себя как действенный инструмент, позволивший скоординировать работу всех заинтересованных сторон.

Вступление в силу Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» заложило основу для реорганизации всей структуры государственных регуляторных органов в сфере обращения лекарственных средств и гармонизации их деятельности с международными стандартами с целью повышения нормативных требований к качеству, безопасности и эффективности лекарств.

Результатом ряда структурных преобразований стало создание нового экспертного учреждения — ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Активное внедрение в практическую деятельность подходов ведущих экспертных организаций мира, собственный большой опыт работы и наличие квалифицированных сотрудников позволили новому учреждению проводить экспертную и научную деятельность на современном уровне, гармонизировать систему контроля качества лекарственных средств в Российской Федерации с европейскими требованиями.

Обеспечение деятельности по сути нового учреждения со столь масштабными задачами не могло проходить без активной коммуникации с научным медицинским и фармацевтическим сообществом и представителями фармбизнеса. Одной из таких информационных платформ стал журнал «Ведомости НЦЭСМП». Учрежденный за несколько лет до этого журнал в начале 2010-х годов видел свою главную

задачу в предоставлении актуальной информации заявителям и разработчикам лекарственных средств о новых требованиях к регистрации лекарственных препаратов, о применении новых методов анализа и подходов к оценке их безопасности, о законодательных инициативах по внедрению системы фармаконадзора и т.д. и прекрасно с этой задачей справлялся, тем самым во многом способствуя становлению и развитию фармацевтической отрасли страны.

Сегодня «Ведомости НЦЭСМП» являются признанным фармацевтическим сообществом изданием, рассказывающим о новых достижениях в области экспертизы лекарственных средств, решении актуальных вопросов качества, без-

опасности и эффективности препаратов, поднимают проблемы регуляторной практики.

От имени ООО «Национальное Агентство Лекарственных Средств» поздравляю коллектив редакции с 25-летием со дня основания журнала! Приятно осознавать, что журнал по-прежнему способствует осуществлению государственных планов по обеспечению лекарственной безопасности нашей страны! Благодаря высокому профессиональному уровню, глубокому изучению обсуждаемых вопросов и слаженной работе коллектива целевая аудитория журнала всегда обеспечена актуальной и достоверной информацией. Примите искренние пожелания дальнейших успехов и процветания, реализации всех замыслов и новых творческих идей!



Борис РОМАНОВ: «Желаю журналу долгой и счастливой жизни»

Романов Борис Константинович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (в 2011–2021 гг. – директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, заместитель генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по научной работе)

«Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» изначально создавались как научно-практическое издание и за четверть века прошли путь от ведомственного журнала до общероссийского отраслевого научного издания, включенного в Перечень ВАК (K1) и индексируемого в RSCI (Russian Science Citation Index) – библиографической мультидисциплинарной базе данных научных публикаций.

Сегодня многие читатели справедливо считают его одним из лучших в России журналов, посвященных регуляторной деятельности в сфере фармации, и флагманом публикационной активности экспертов по оценке и контролю качества средств медицинского применения.

На протяжении всего периода своего существования журнал последовательно развивался как научное издание: менялись требования к содержанию и оформлению статей, расширялся состав авторов, но неизменными оставались актуальность, новизна и прикладной характер публикаций. Тон журналу изначально задавали

статьи по результатам экспертной деятельности от организации-учредителя, а также от представителей медицинских вузов (первые статьи поступили в журнал из Сеченовского Университета). Однако потребовалось более 10 лет, чтобы из издания с непонятной периодичностью «Ведомости...» превратились в современное рецензируемое научно-практическое издание.

За первые 3 года существования журнала, когда он еще носил название «Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств», в нем было опубликовано всего 23 статьи, процитированные 29 раз за 25 лет (всего в период с 1999 по 2002 г. вышло 9 выпусков журнала). Для сравнения, за последние 3 года (2021–2023 гг.) в журнале опубликовано 139 статей, процитированных 75 раз.

Мой личный вклад в журнал составили 19 статей за 10 лет (2011–2021 гг.), процитированных 180 раз, а также помощь другим авторам в подготовке статей в непростой период гармонизации нормативных правовых актов отрасли

с требованиями ЕАЭС, формирования параметров взаимозаменяемости, внедрения международных стандартов и других инноваций.

Особенность журнала «Ведомости НЦЭСМП» заключается в его выраженной практической направленности. Строго соблюдая требования, предъявляемые к научному изданию, редакция журнала всегда помнит о том, что основные потребители публикуемой информации – это не только представители научной сферы, но и специалисты-практики, которые разрабатывают и производят новые лекарственные препараты, формируют регистрационные досье.

Нам всем, кто в прошлые годы принимал участие в создании и развитии журнала, но по разным причинам отошел от этой работы, отрадно видеть, что журнал непрерывно растет и улучшается в соответствии с современными требованиями к публикациям и издательскому делу. Поэтому новой целью развития журнала,

по моему мнению, должен стать его переход на международный уровень, как минимум в рамках стран ЕАЭС, и вхождение в международную базу научных данных Scopus. Убежден, что при поддержке организации-учредителя и главного редактора, при активной работе редакционной коллегии и лучших авторов редакция журнала с этой задачей справится.

В год 25-летия журнала желаю всем, кто стоял у его истоков и работает над его созданием сегодня, включая сотрудников редакции во главе с главным редактором, членов редакционной коллегии и, конечно же, авторов, крепкого здоровья и созидательных идей. Пусть журнал «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» живет долгой и счастливой жизнью, дарит радость всем, кто его создает, и приносит практическую пользу нашей отрасли во имя здоровья населения.



Михаил СУПОТНИЦКИЙ: «Журнал должен достойно представлять российскую науку в международном сообществе»

Супотницкий Михаил Васильевич, главный специалист ФГБУ «27 Научный центр им. академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации (в 2012–2015 гг. – заместитель директора Центра планирования и координации НИР ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Основные вехи развития журнала неразрывно связаны с историей основания и становления организации-учредителя – ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Пройдя через череду слияний и реорганизаций, Научный центр превратился в уникальное государственное учреждение, основной целью которого было обеспечение научного и методического руководства организацией контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, разработка современных методов фармацевтической, доклинической и клинической экспертизы лекарственных препаратов. Необходимость обеспечения всех участников сферы обращения лекарственных средств достоверной информацией и установления двустороннего диалога с организациями-заявителями и профессиональным сообществом и привела в итоге к созданию

журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения».

Периоду 2012–2015 гг., когда я в рамках своих полномочий заместителя директора Центра планирования и координации НИР ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России имел отношение к изданию «Ведомостей...», предшествовало слияние этой организации с ГНИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича (2011 г.). У каждой из организаций на тот момент уже был свой журнал, а поскольку мы еще плохо знали возможности друг друга и не было уверенности, что мы осилим двойную ношу по выпуску журналов, встал вопрос о том, стоит ли сохранить оба издания или следует объединить «Биопрепараты...» с «Ведомостями...». Останавливало то, что в этом случае тематика объединенного журнала представляла бы эклектическую разнонаправленную

смесь. После долгих дискуссий решено было сохранить оба журнала, а благодаря настойчивости профессора Р.Н. Аляутдина в 2013 г. к ним присоединился третий журнал – «Безопасность и риск фармакотерапии». Таким образом, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России стало учредителем одновременно трех научных журналов.

Я бы сказал, что 2012–2015 гг. были периодом их бурного качественного роста. В это время в России начали внедряться подходы к выпуску научных изданий, основанные на строгих международных требованиях. В практику оценки их научной значимости стали входить наукометрические показатели. Тогда мы сделали все, чтобы «Ведомости...», как и другие наши журналы, органично вошли в научное информационное пространство: получили ISSN, включили журнал в РИНЦ, ввели обязательную практику научного рецензирования, перешли на Ванкуверский стиль оформления списка литературы и разработали интернет-страницу журнала на сайте учреждения (<https://www.regmed.ru>), благодаря чему журнал стал доступен в любой части России и за рубежом. Неоценимый вклад в развитие издательской деятельности учреждения внесли в те годы редакторы Л.В. Корсун, Е.В. Лебединская, Н.В. Коробов и С.А. Калинин.

Но самым трудным в тот период оказалось изменить сложившийся менталитет авторов. Им

очень сложно было объяснить, что теперь их значимость в научном мире определяется не количеством однотипных публикаций, а количеством цитирований их работ и индексом Хирша, а рейтинг журнала – его импакт-фактором. Им трудно было понять, почему следует соблюдать этические нормы и правила, зачем нужны обширные библиографические списки и развернутые аннотации и почему текст желательно сопровождать иллюстративным материалом. При полной поддержке руководства ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России мы решали все эти проблемы и одновременно сами постигали издательскую науку.

Но процесс совершенствования бесконечен, и сегодня «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» находятся на новом витке своего развития. В связи с этим у меня два пожелания сегодняшнему составу редакции журнала. Во-первых, быть максимально требовательными к контенту и публиковать только качественные статьи, привлекая к сотрудничеству уже хорошо известных исследователей и помогая расти молодым. Во-вторых, способствовать восстановлению русского языка как языка научного общения, постепенно избавляясь от комплексов вторичности 1990-х годов и достойно представлять российскую науку в международном сообществе.



Ирина ГРАВЕЛЬ: **«Я верю, что у журнала хорошее будущее»**

Гравель Ирина Валерьевна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), с 2021 г. член редакционной коллегии журнала

Мне нравится приходить на заседания редакционной коллегии журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». Обсуждение каждого номера журнала сулит новые открытия. Казалось бы, есть план тематических выпусков, все статьи заранее направлены на согласование и осталось только высказать свои пожелания, утвердить очередной выпуск журнала и разойтись. Но нет: осмысление новой идеи, обсуждение внеплановой рукописи, поиски разрешения спорной

ситуации зачастую заставляют забыть о времени, почувствовать живой пульс журнала и свою личную причастность к его созданию.

Нынешний состав редколлегии – это коллектив единомышленников, с которыми интересно работать. Выступая на страницах в качестве авторов, они стремятся поделиться результатами своих исследований в соответствии с тематической направленностью журнала: по вопросам стандартизации и оценки качества

лекарственных препаратов различных групп, разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа, методологии экспертизы лекарственных средств, другим актуальным проблемам фармации. Выступая в роли рецензентов, они дают рукописям объективную и непредвзятую оценку. Бывает, что статьи проходят несколько раундов научного рецензирования, оценки рецензентов не совпадают, и тогда рукопись выносится на обсуждение редколлегии. Теперь у каждого номера есть главная тема. Практика посвящать каждый выпуск журнала той или иной актуальной тематике вполне себя оправдывает: появляются новые авторы и расширяется читательская аудитория.

Интересной, на мой взгляд, стала идея представления мнения ведущих представителей научного сообщества в форме интервью. Это позволяет привлечь внимание специалистов к наиболее важным на сегодняшний день регуляторным аспектам или проблемам качества лекарственных средств и совместно наметить пути их решения.



Ольга ФЕДОТОВА: «Задача журнала — выйти на новый качественный уровень»

Федотова Ольга Федоровна, шеф-редактор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Четвертьвековую историю журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», на мой взгляд, можно условно разделить на три основных периода: Зарождение – Развитие – Совершенствование.

Зарождение (1999–2011). Первые 12 лет существования журнала – годы непрерывного поиска. Смена названия и нерегулярность выпуска журнала обусловлены неоднократными изменениями наименования и ведомственной принадлежности организации-учредителя. С приходом очередного руководителя учреждения (главного редактора) журнал возобновлял свое издание, потом затухал, чтобы через некоторый промежуток времени возродиться снова. Значит, потребность в нем была.

Приятно наблюдать, как растет география авторов (Европейская часть Российской Федерации, Урал, Западная Сибирь, Кавказ и другие регионы), как в орбиту журнала постепенно вовлекаются страны ближнего зарубежья (Белоруссия, Казахстан, Таджикистан).

Таким образом, журнал все прочнее укрепляет свои позиции в научном сообществе. Ему доверяют, он востребован и читаем представителями регуляторной сферы, фармацевтическими работниками, представителями фармкомпаний, сотрудниками и студентами учреждений высшего фармацевтического образования. Я вижу, что публикации журнала привлекают не только опытных преподавателей, которые приучены работать с научной периодикой, но и молодых ученых. Поэтому они слышат и улавливают самые актуальные направления в науке и практической фармации и выносят их на обсуждение.

Это хороший знак, учитывая многообразие и количество профильных журналов, и, значит, у журнала хорошее будущее.

Развитие (2011–2021). По-настоящему активная жизнь журнала началась с приходом к руководству ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России А.Н. Миронова и создания в составе Центра планирования и координации НИР отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности. Постепенно начал формироваться профессиональный коллектив редакторов. В этот десятилетний период журнал совершил качественный скачок: провел все необходимые регистрационные процедуры, сформировал новый состав редколлегии, разработал редакционную политику и перешел к внедрению лучших практик и издательских стандартов.

Таким образом, экосистема журнала в целом была сформирована. Изначально созданный

преимущественно для опубликования результатов НИР отдельно взятого государственного экспертного учреждения журнал перешел из разряда «домашних» в сферу общероссийских специализированных научных изданий, прочно заняв свое место в научно-публикационной сфере. А включение в базы RSCI (Russian Science Citation Index), CAS (Chemical Abstracts Service), BASE и DOAJ (Directory of Open Access Journals) создало хорошие условия для интеграции и продвижения журнала в международное информационное пространство.

Совершенствование (начиная с 2021 г.). Глобальные вызовы в сфере российской научной периодики стали мощным стимулом для развития большинства научных изданий, в том числе журнала «Ведомости НЦЭСМП». По времени это совпало с приходом к руководству учреждением В.В. Косенко.

Очень скоро стало понятно, что название «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» полностью себя исчерпало. На основании анализа всех предложений, поступивших от научных редакторов и членов редколлегии, было принято решение дать журналу новое имя – «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», более точно отражающее тематическую направленность, а также цели и задачи издания. В течение последних двух лет оно используется в качестве дополнительного названия. Официальное решение об окончательном переименовании журнала будет принято в ближайшее время.

В последние два года под руководством главного редактора В.В. Косенко журнал заметно изменился: объем выпуска увеличился с 74 до 120 полос, возросла периодичность (с 4 до 6 выпусков в год), обновился дизайн журнала, внедрен принцип тематического планирования номеров,

значительно возросло количество представленных для опубликования рукописей от внешних авторов, пересмотрены принципы формирования редакционной коллегии и активно внедряется переход от формального к конструктивному взаимодействию с каждым ее членом.

Одновременно значительно повысились требования к качеству представляемых рукописей и укрепился научный статус журнала: в апреле 2023 г. он включен в основной список Перечня ВАК, в декабре 2023 г. отнесен к категории К1 (журналы-лидеры).

Но жизнь едва ли не ежедневно ставит перед редакцией новые задачи. Что ждет нас в обозримом будущем? Очевидно, переход на сетевую форму издания как более мобильную; открытая форма рецензирования рукописей (что повысит ответственность как авторов, так и рецензентов); выявление использования искусственного интеллекта при формировании рукописей; совершенствование информатизации издательского процесса; выстраивание новых международных связей с переориентацией с Запада на Восток для повышения видимости и привлекательности журнала для международной аудитории.

Мы должны встроиться в существующую реальность. Возможно, как раз сейчас наступил момент осознания, что журнал должен выйти на новый качественный уровень и стать основным носителем наиболее ценных научных и прикладных знаний в таких сферах деятельности, как регуляторные исследования, экспертиза и регистрация лекарственных средств. Эти обстоятельства диктуют необходимость выработки новых подходов к дальнейшему развитию журнала, пересмотра его стратегических целей и принятия программы по достижению этих целей.

Не столько для привлечения международной аудитории, сколько для российского научного сообщества.



В.А. Меркулов¹
Р.И. Ягудина¹
В.Г. Серпик²

Глобальный спектр разработки инновационных лекарственных препаратов: описательный обзор

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

✉ Ягудина Роза Исмаиловна; yagudina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Быстрый рост ассортимента лекарственных средств глобального фармацевтического рынка предопределяет актуальность периодического обзора спектра инновационных лекарственных средств и продуктов, находящихся на различных стадиях разработки.

ЦЕЛЬ. Определение основных тенденций глобальных разработок инновационных лекарственных средств.

ОБСУЖДЕНИЕ. Представлены данные, характеризующие ценность и терапевтический эффект инновационных лекарственных препаратов, отражены современные подходы к регистрации и проблемы роста стоимости инновационных лекарственных препаратов. Описательный обзор проведен с использованием методов информационного поиска, контент-анализа и сканирования горизонтов. Дано описание глобального фармацевтического пайплайна как в целом, так и по отдельным направлениям по состоянию на II полугодие 2023 г. Выявлено, что в разработке находятся более 21 тыс. фармацевтических продуктов, из которых на поздних стадиях разработки (от клинических исследований III фазы до регистрации) находится около 23%, среди показаний к применению преобладает направление «Онкология и онкогематология». Отдельно рассмотрены инновации в области лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера, а также генной, клеточной и РНК-терапии.

ВЫВОДЫ. Значительный объем инновационных лекарственных препаратов, находящихся на различных этапах разработки, с высокой вероятностью может изменить существующие подходы к терапии, профилактике и диагностике заболеваний, что с учетом возрастающей стоимости инновационных лекарственных препаратов подчеркивает важность внедрения в отечественную систему здравоохранения прогнозирования, например с использованием метода сканирования горизонтов.




Ключевые слова: инновационные лекарственные препараты; стоимость лекарственных препаратов; ценность лекарственных препаратов; пайплайн; болезнь Альцгеймера; генная терапия; клеточная терапия; РНК-терапия

Для цитирования: Меркулов В.А., Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Глобальный спектр разработки инновационных лекарственных препаратов: описательный обзор. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):14–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-14-28>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200093-9).

Конфликт интересов. Р.И. Ягудина – член редколлегии журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© В.А. Меркулов, Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, 2024

Vadim A. Merkulov¹ 
 Roza I. Yagudina¹ 
 Vyacheslav G. Serpik² 

Global Pipeline of Innovative Medicinal Products: A Narrative Review

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

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

✉ **Roza I. Yagudina;** yagudina@expmed.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. The rapid expansion of the range of medicines in the global pharmaceutical market determines the importance of periodically reviewing the range of innovative medicines and products at various stages of development.

AIM. This study aimed to determine the main trends in the development of innovative medicines.

DISCUSSION. This review presents information on the therapeutic effects and value of innovative medicinal products, outlines current approaches to their authorisation, and addresses the increase in their costs. The authors used information search, content analysis, and horizon scanning methods to prepare this narrative review. The review describes the global pharmaceutical pipeline for the second half of 2023, both generally and by specific aspects. The authors determined that over 21,000 pharmaceutical products were in development at the time, with approximately 23% of those in the later stages of development (from phase III clinical trials to the registration stage). The predominant indications for use were cancers. The authors separately reviewed innovations in the treatment of Alzheimer's disease, as well as gene, cell, and RNA therapies.

CONCLUSIONS. A significant number of innovative pipeline medicines have a high likelihood of changing the landscape of current approaches to disease treatment, prevention, and diagnosis. With the rising costs of innovative medicinal products, the potential for change underscores the importance of introducing predictive tools, such as horizon scanning, into the national healthcare system.

Keywords: innovative medicinal products; cost of medicinal products; value of medicinal products; pipeline; Alzheimer's disease; gene therapy; cell therapy, RNA therapy

For citation: Merkulov V.A., Yagudina R.A., Serpik V.G. Global pipeline of innovative medicinal products: a narrative review. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):14–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-14-28>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022200093-9).

Disclosure. Roza I. Yagudina has been a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Здравоохранение как область человеческой деятельности характеризуется нарастающим инновационным потенциалом, изменяющим не только ландшафт клинической практики, течение и исходы заболевания, но и образ жизни и среду обитания человека. Разработка и ввод инновационных технологий в практику здравоохранения получили «космическое» ускорение в конце XX столетия: вход в эру стратифицированной медицины, ознаменовавшуюся генотипированием злокачественных новообразований и регистрацией таргетных лекарственных препаратов; цифровизация здравоохранения, обеспечившая

доступность работы с большими данными и использование данных реальной клинической практики вместе с возможностями искусственного интеллекта; создание медицинских изделий высокой точности; секвенирование генома человека, предопределившее развитие геномных и генетических технологий, фармакогеномики и в итоге внедрение в практику высокоточной и персонализированной медицины – это далеко не все технологические прорывы, которые произошли за эти десятилетия.

Под стать технологиям здравоохранения развиваются и пересматриваются организационные механизмы лекарственного обеспечения на всех

его этапах: от разработки, доклинических (ДКИ) и клинических (КИ) исследований до регистрации и обеспечения доступности лекарственных препаратов. В этой связи становится очевидной важность ориентирования в быстро расширяющемся поле инноваций технологий здравоохранения.

В российском национальном законодательстве и законодательстве Евразийского экономического союза в настоящее время отсутствует определение термина «инновационный лекарственный препарат». Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) определяет инновационный лекарственный препарат (ЛП) как ЛП, который содержит действующее вещество или комбинацию действующих веществ, которое(ая) ранее не было(а) зарегистрировано(а)¹. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) под инновационным ЛП понимает новые возможности терапии и улучшения в здравоохранении для населения².

Цель работы – определение основных тенденций глобальных разработок инновационных лекарственных средств. Задачи исследования – анализ факторов, определяющих инновационный потенциал, ценность и стоимость инноваций, описание основных инновационных лекарственных средств, находящихся на разных стадиях разработки, изучение глобального фармацевтического пайплайна³.

Материалы и методы

Описательный обзор проведен с использованием методов информационного поиска, контент-анализа и сканирования горизонтов. Поиск проводили посредством универсальных поисковых систем (Google, Yandex) в сети Интернет, на интернет-порталах профильных ассоциаций и компаний-производителей, а также в специализированных отечественных и международных базах данных: eLIBRARY.RU, Pubmed®, Cochrane.

Метод сканирования горизонтов, использованный для проведения анализа, является особенно востребованным с ростом числа, сложности и стоимости разрабатываемых инновационных ЛП. В полном своем применении этот инструмент прогнозирования подразумевает заблаговременный (за несколько лет до планируемой даты

регистрации) регулярный сбор и анализ доступной информации об инновационных ЛП, главным образом, об эффективности, безопасности, планируемой численности пациентов, которым показан данный препарат, особенностях его применения и стоимости, с целью подготовки системы здравоохранения к оптимальному использованию инновационного ЛП к моменту его регистрации и прогнозирования долгосрочных последствий его применения [1]. Как правило, сканирование горизонтов проводится ассоциированными со структурами системы здравоохранения агентствами, промежуточные закрытые данные им представляют компании-производители; при этом возможна обратная связь. Результатом сканирования горизонтов является регулярно обновляемый отчет, в котором детально описываются и оцениваются представленные данные, формулируется социально-экономическое бремя рассматриваемой нозологии, разрабатываемая терапия сопоставляется с существующими методами лечения, определяются оптимальные точки приложения инновации.

Практическая значимость применения метода сканирования горизонтов в сфере прогнозирования глобального рынка и потребностей здравоохранения состоит в следующем. Система здравоохранения имеет возможность наилучшим образом внедрить в практику инновационный ЛП, располагая к моменту регистрации информацией о численности пациентов, объеме необходимого финансирования, ожидаемом эффекте терапии и понимании клинических специалистов, как этот препарат надлежащим образом применять. Компания-производитель может снизить риски при планировании коммерческой деятельности благодаря обратной связи от агентства и пониманию отношения регуляторных органов к продукту. Для пациентов этот инструмент, оптимизируя поздние этапы разработки ЛП, обеспечивает скорейший доступ к инновационному ЛП.

В нашем исследовании использован инструмент сканирования горизонтов для общего описания глобального пайплайна и нескольких отдельных направлений, а также ряда значимых инновационных ЛП, зарегистрированных в 2023 г., но без детализации объема и значения доказательной базы и последствий их внедрения.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/innovative-medicine#:~:text=A%20medicine%20that%20contains%20an,has%20not%20been%20authorised%20before>

² New drugs at FDA: CDER's new molecular entities and new therapeutic biological products. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products>

³ Пайплайн – совокупность разрабатываемых лекарственных средств.

Ценность и цена инноваций

Ценность инновационных ЛП может рассматриваться со многих точек зрения. Один из наиболее очевидных путей представления ценности инновационных ЛП – оценка их вклада в снижение смертности и увеличение продолжительности жизни. В этой связи невозможно не отметить одну из самых значимых и успешных фармацевтических инноваций в истории – создание препаратов на основе пенициллина, открывшего новую эру в медицине. Благодаря применению пенициллина и последовавших за ним антибактериальных ЛП в развитых странах качественно изменилась структура смертности: инфекционные заболевания, до того момента исторически занимавшие лидирующие позиции в качестве причины смертности, уступили место неинфекционным болезням и, в частности, сердечно-сосудистым заболеваниям⁴ [2].

J.D. Vuxbaum и соавт. [3], оценившие вклад различных факторов в рост ожидаемой продолжительности жизни в США, показали, что с 1990 по 2015 г. продолжительность жизни увеличилась на 3,3 года, вклад инновационных ЛП в это достижение в целом составляет 35%, а в таких подгруппах, как ВИЧ-инфекция, онкология и кардиология, – 76, 60 и 52% соответственно. Исследование профессора Колумбийского университета F.R. Lichtenberg, который на протяжении десятилетий изучает демографические и социально-экономические эффекты инновационных ЛП, проведенное на основе данных по 26 развитым странам, показывает, что инновационные ЛП обеспечили 73% роста продолжительности жизни, наблюдаемого между 2006–2016 гг. [4]. В рамках другого анализа [5] было установлено, что в популяции пациентов с редкими заболеваниями в период 1999–2007 гг. преждевременная смертность в группе до 65 лет снижалась в среднем ежегодно на 3,3%, тогда как в случае отсутствия инновационных орфанных ЛП она могла бы увеличиться на 0,9%.

Статистически значимый вклад в снижение смертности от онкологических заболеваний инновационных ЛП был определен в работе J. MacEwan и соавт. [6]: за период 2000–2016 гг. смертность от онкологических заболеваний в США снизилась на 24%, а проведенный анализ показал, что благодаря использованию инновационных ЛП в 2016 г. удалось избежать около

5 тыс. смертей от колоректального рака, 34 тыс. смертей от рака легкого, более 11 тыс. смертей от рака молочной железы. Рассматривая вклад отдельных онкологических ЛП в увеличение выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями, можно выделить начало применения в 2000-х гг. ЛП класса ингибиторов тирозинкиназ (первым представителем которого был иматиниб): в сравнении с предшествующим периодом традиционной химиотерапии общая выживаемость пациентов с хроническим миелоидным лейкозом увеличилась с 6 до 22 лет, а пациентов с гастростромальными интерстициальными опухолями – с 1–1,5 до 5 лет⁵. Ярким примером достижений использования инновационных ЛП в онкологии является лечение немелкоклеточного рака легкого, при котором продолжительность терапии, а значит и жизни пациентов, в 2011 г. не превышала и года, а в 2021 г. достигла почти трех лет⁶.

В 2020 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена Х. Альтеру, М. Хотону и Ч. Райсу за исследование вируса гепатита С, результаты которого были положены в основу разработки ЛП прямого противовирусного действия [7]. Использование таких препаратов, внедренных в 2010-х, позволило к настоящему времени довести эффективность лечения, выражаемую в количестве пациентов, достигших устойчивого вирусного ответа (необнаружения вируса в крови через 24 недели после проведенной противовирусной терапии), практически до 100%, тогда как первые схемы лечения гепатита С на основе интерферона, применяемые с середины 1990-х, были эффективны не более чем у 6–30% пациентов (рис. 1) [8].

Антиретровирусная терапия позволила к 2022 г. снизить смертность от ВИЧ-инфекции на 69% с 2004 г. (более чем 2 млн смертей в год)⁷.

Еще одним ярким примером эффективности применения инновационных ЛП являются редкие заболевания, и, в частности, спинальная мышечная атрофия (СМА) – жизнеугрожающее врожденное заболевание, характеризующееся поражением и гибелью двигательных нейронов, что проявляется нарастающей мышечной слабостью и при тяжелых формах приводит к гибели из-за дыхательной недостаточности в течение первых лет жизни. Первым орфанным ЛП, разработанным для лечения СМА и одобренным

⁴ Gottfried J. History repeating? Avoiding a return to the pre-antibiotic age. <https://dash.harvard.edu/handle/1/8889467>

⁵ Jansen C, Amesz B. Vintura. Innovation for sustainable cancer care. Vintura; 2023.

⁶ Global Oncology Trends 2022: Outlook to 2026. IQVIA Institute for Human Data Science; 2022.

⁷ Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet. UNAIDS. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>

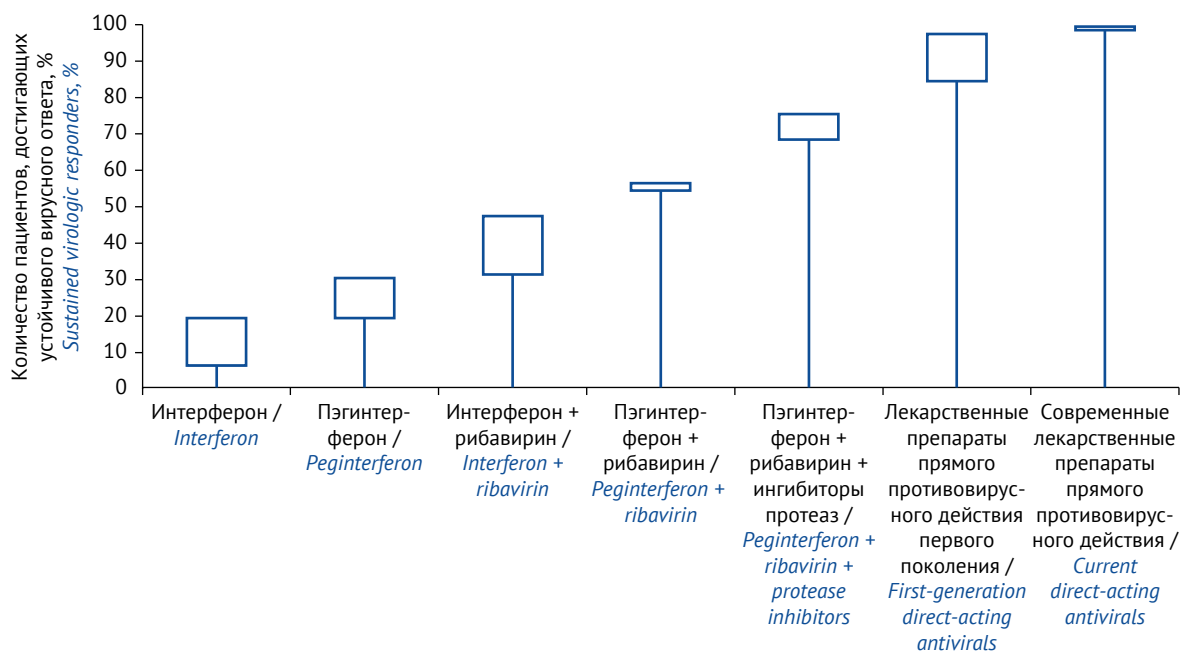


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Эволюция противовирусной фармакотерапии в лечении гепатита С (по данным [8]). Нижние и верхние границы прямоугольников отражают диапазон эффективности терапии

Fig. 1. Evolution of hepatitis C antiviral therapy (according to [8]). The upper and lower sides of the boxes show treatment efficacy ranges

к применению в 2016 г.⁸, был генотерапевтический препарат нусинерсен, представляющий собой антисмысловой олигонуклеотид, воздействующий на ген выживаемости мотонейронов-2, и, таким образом, относящийся к генной терапии. Данные реальной клинической практики показывают, что нусинерсен статистически значительно увеличил выживаемость у пациентов [9, 10]. Вслед за нусинерсеном был зарегистрирован еще ряд орфанных ЛП, в том числе один из первых ЛП, корректирующих генные нарушения, — онасемногена абепарвовек⁹, который теоретически имеет возможность излечивать заболевания благодаря замещению дефектных генов их правильными последовательностями. Однако заявлять о реальной эффективности этого инновационного ЛП, равно как и любых других инноваций, можно будет только с течением времени, когда накопится достаточный опыт его применения.

Понимание ценности инновационных ЛП находит свое отражение и в особом подходе к их регистрации регуляторными органами:

во многих странах для прорывных инноваций, открывающих новую возможность в лечении пациентов и решающих проблему их неудовлетворенной потребности в эффективной терапии, предусматриваются особые процедуры регистрации. Так, FDA разработало 4 опции для подобных случаев¹⁰:

- *Приоритетный обзор* (Priority review) предполагает ускоренный (до 6 мес., тогда как в случае стандартной процедуры 10 мес.) предварительный анализ предоставляемой агентству информации о ЛП.
- *Ускоренная регистрация* (Accelerated approval) заключается в возможности получения (временной) регистрации ЛП на основании промежуточных данных по эффективности или оценки эффективности на основе суррогатных точек. Получение ускоренной регистрации ЛП не снимает с производителя обязанности по предоставлению FDA полноценного досье на ЛП с учетом результатов регистрационных КИ. В случае если финальные данные по эффективности не отвечают

⁸ Spinraza (nusinersen) Centerwatch. <https://www.centerwatch.com/directories/1067-fda-approved-drugs/listing/4207-spinraza-nusinersen>

⁹ Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi). Centerwatch. <https://www.centerwatch.com/directories/1067-fda-approved-drugs/listing/4522-zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-xioi>

¹⁰ Fast track, breakthrough therapy, accelerated approval, priority review. FDA. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>
 Emergency use authorization. FDA. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>

предъявляемым требованиям, регистрация, полученная по данной процедуре, отзывается. Последнее не является чем-то исключительным: за время действия ускоренной регистрации у нескольких десятков ЛП, прошедших по данной процедуре, регистрация была отозвана¹¹ [11]. Чаще всего отзывается регистрация ЛП по отдельным показаниям. Среднее время отзыва регистрации в случае установленной недостаточной эффективности ЛП, получившего разрешение на временное обращение на рынке по процедуре ускоренной регистрации, составляет около 4 лет¹².

- *Ускоренный путь (Fast track) и показание Прорывной терапии (Breakthrough therapy)* введены для ЛП, которые имеют потенциал для решения проблемы неудовлетворенной медицинской потребности для пациентов, относятся к жизненно важным ЛП или обладают значительным преимуществом над существующей терапией в плане эффективности и безопасности лечения тяжелых заболеваний, открывая возможность ЛП пройти по вышеуказанным процедурам приоритетного обзора и ускоренной регистрации. При этом для получения показания прорывной терапии производитель должен предоставить FDA предварительные результаты по эффективности и безопасности, доказывающие превосходство подаваемого на регистрацию ЛП над существующими альтернативами, тогда как процедура ускоренного пути такого требования не содержит.

Все перечисленные опции являются рутинными процедурами и применяются к ЛП, соответствующим определенным критериям. Для экстренных случаев предлагается отдельная процедура (например, как в случае с коронавирусной инфекцией): *разрешение для экстренного использования (Emergency use authorisation)* ЛП без регистрации или не по зарегистрированному показанию.

В рамках обсуждения ценности инноваций нельзя не отметить тенденцию к ее более широкому и глубокому пониманию на пострегистрационном этапе, что становится особенно важно как для прорывных инновационных ЛП, характеризующихся неопределенностью в доказательной базе, так и для инноваций,

направленных на лечение пациентов на тяжелых стадиях заболеваний в качестве поздних линий терапии, сама природа которых подразумевает снижающийся градиент добавленной эффективности [12]¹³. Примером такого мультикритериального подхода к определению ценности инновационных ЛП является учет фактора тяжести заболевания как фактора, предопределяющего инновационный потенциал ЛП при принятии решений о возмещении его стоимости системой здравоохранения [13]. В онкологии терапия спасения может добавлять лишь недели жизни, тогда как для ЛП первой линии терапии данный показатель исчисляется месяцами и даже годами. Вместе с тем для пациентов в тяжелом состоянии это может быть очень важно, что обосновывает необходимость расширения понятия ценности таких инноваций. Так, при принятии решений о возмещении системой здравоохранения для пациентов затрат на инновационные ЛП предлагается учитывать такие критерии, как: «ценность надежды» (вероятность того, что ЛП окажется эффективным для конкретного пациента) или «ценность доступной терапии», которая отражает факт возможности для пациента, получающего существующую инновационную терапию, дожить до разработки более эффективных ЛП [12]. При этом необходимо законодательное установление четких критериев «терапии спасения» или «терапии последнего шанса», которые в настоящее время в национальном законодательстве России и ЕАЭС отсутствуют.

В равной степени важен комплексный подход к определению ценности инновационных ЛП, предназначенных для лечения хронических заболеваний. В терапии хронических заболеваний критическое значение для достижения целей лечения приобретает приверженность пациентов приему назначенных ЛП. Так, установлено, что высокая приверженность пациентов лечению сопровождается снижением затрат системы здравоохранения, например, на 29% для гиперхолестеринемии, 27% для сахарного диабета, 9% для хронической сердечной недостаточности, 7% для артериальной гипертензии [13–18]. Сложно переоценить комплаентность назначенной терапии и при лечении ВИЧ-инфекции, когда нарушение распорядка приема ЛП может привести к необходимости смены терапии [19].

¹¹ Withdrawn | Cancer Accelerated Approvals. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/withdrawn-cancer-accelerated-approvals>

¹² Stark K. It takes the FDA 46 months to withdraw a failed drug with accelerated approval. <https://idi.upenn.edu/our-work/research-updates/it-takes-the-fda-46-months-to-withdraw-a-failed-drug-with-accelerated-approval/>

¹³ Cong Z. Value of pharmaceutical innovation. The access effects, diffusion process and health effects of new drugs. 2009. https://www.rand.org/pubs/rqgs_dissertations/RGSD242.html

Инновационные ЛП характеризуются не только ценностью, но и разносторонним экономическим эффектом [20], который, с одной стороны, проявляется позитивно, так как разработка и выпуск новых ЛП отражают продуктивность и обеспечивают дальнейшее развитие фармацевтической отрасли экономики и экономики в целом. При этом инновации увеличивают продолжительность и качество жизни и, снижая бремя заболеваний, опосредованно повышают производительность труда. С другой стороны, растущая стоимость разработки самих инновационных ЛП и в итоге их цена становятся риском доступности инноваций для пациентов.

Ретроспективный обзор зарегистрированных предельных отпускных цен на инновационные ЛП разных лет наглядно демонстрирует тренд роста их стоимости, кардинально поменяв наше понимание дорогостоящей терапии. ЛП на основе моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназ, фактически открывшие эру стратифицированной медицины и таргетной терапии в онкологии – бевацизумаб, трастузумаб и иматиниб, характеризовались в начале 2010-х ценой упаковки в пределах 100 тыс. руб., а курсовой стоимостью в пределах 2 млн руб. [21–23]. Последовавший за этим интенсивный выход орфанных ЛП заставил по-новому посмотреть на возможную стоимость инновационных ЛП. Так, годовая стоимость экулизумаба достигала почти 26 млн руб. [24], а сегодня за счет средств фонда «Круг добра» для нужд пациентов со спинальной мышечной атрофией закупается ЛП генной терапии онасемногена абепарвовек, стоимость курса лечения которого достигает 95 млн руб. в расчете на одного пациента¹⁴. Самым же дорогим ЛП в мире по состоянию на июнь 2023 г. являлся орфанный препарат генной терапии, предназначенный для лечения гемофилии В, этранакоген дезапарвовек, стоимость лечения которым достигала 3,5 млн долларов США в расчете на одного пациента¹⁵.

Нельзя не подчеркнуть тот факт, что два последних ультрадорогих ЛП относятся к генно-терапевтическим препаратам, курс лечения

которыми состоит из одной инъекции. С учетом малой численности пациентов с указанными редкими заболеваниями компании-производители устанавливают чрезмерно высокие цены на свои продукты, чтобы возместить затраченные при их разработке средства. Средняя стоимость разработки нового ЛП с учетом экономических потерь, затраченных на изучение препаратов-кандидатов, отклоненных в процессе создания, в 2022 г. оценивалась в 2,3 млрд долларов США¹⁶ (тогда как 20 лет назад эта сумма составляла не более 1 млрд долларов США [25]), а в крайних случаях – до 4,5 млрд долларов США [26], при этом срок разработки нового ЛП может превышать 10 лет. Вероятность успеха при разработке ЛП не превышает 5%: так, из 146 препаратов-кандидатов для лечения болезни Альцгеймера, разрабатываемых в период с 1998 по 2017 г., регистрацию получили только 4 ЛП¹⁷. Считается, что до половины всех затрат на создание нового ЛП приходится на проведение КИ и больше 1/5 – на процедуру регистрации, при этом вероятность достигнуть возврата инвестиций составляет около 30%¹⁸. Расходы на разработку лекарственных препаратов в мире в 2023 г. могут достигнуть 240 млрд долларов США¹⁹.

Однако все это не оправдывает тенденции к росту стоимости инновационных ЛП и не решает проблемы справедливости цен, устанавливаемых производителями на свои продукты, а заявления о необходимости их более строгого обоснования не утихают [27, 28]. Причиной таких дискуссий является стремительный рост цен на новые ЛП, за которым не поспевает увеличение финансирования систем здравоохранения в мире, в связи с чем возникает угроза снижения доступности инновационных ЛП для пациентов. Как следствие, это приводит, например, к появлению такого термина, как «финансовая токсичность ЛП» [29, 30], который подразумевает вынужденную необходимость для пациента и его семьи оплачивать дорогостоящее лечение (прежде всего в онкологии) за свой счет, что нередко приводит такие семьи к банкротству и разорению.

¹⁴ Прохорчук С. ФКУ Минздрава закупит Золгенсму для «Круга добра» по сниженной цене. Vademecum. 22.12.2023. <https://vademec.ru/news/2022/12/29/fku-minzdrava-zakupit-zolgensmu-dlya-kruga-dobra-po-snizhennoy-tsene-/?ysclid=lbhfrsj2426061778>

¹⁵ Corona A. Most expensive prescription drugs in 2023. Pharma manufacturing. <https://www.pharmamanufacturing.com/development/drug-approvals/article/33006956/most-expensive-drugs>

¹⁶ Deloitte. <https://www2.deloitte.com/us/en/pages/about-deloitte/articles/press-releases/deloittes-thirteenth-annual-pharmaceutical-innovation-report-pharma-r-and-d-return-on-investment-falls-in-post-pandemic-market.html>

¹⁷ Researching Alzheimer's medicines: Setbacks and stepping stones. PHRMA; 2018

¹⁸ The pharmaceutical industry and global health. Facts and figures 2021. IFPMA. 2022.

¹⁹ Leading 15 pharmaceutical companies worldwide by size of R&D pipeline as of 2023. Statista. <https://www.statista.com/statistics/791306/top-pharma-companies-by-randd-pipeline-size/>

Факторы, определяющие инновационный потенциал

Немаловажным аспектом при обзоре инновационных ЛП является их неравномерное распределение между различными нозологическими областями [31]. Действительно, на протяжении последней четверти XX века и по настоящее время отчетливо выявляются группы заболеваний, для лечения которых фармацевтические компании активно разрабатывают и выводят на глобальный рынок новые ЛП. К таким нозологическим направлениям относятся, в первую очередь, онкология и онкогематология, редкие заболевания, ревматология, сахарный диабет, отдельные инфекционные заболевания (СПИД, гепатит С), ожидается выход целого ряда инновационных ЛП для лечения различных форм деменции и болезни Альцгеймера. С другой стороны, такие социально значимые направления, как лечение сердечно-сосудистых и инфекционных бактериальных заболеваний, испытывают выраженную нехватку фармацевтических инноваций [32–35].

Существующая диспропорция является следствием действующей модели разработки ЛП, когда компания стремится разрабатывать ЛП в первую очередь для самых «актуальных» нозологических областей, характеризующихся высокой вероятностью достижения коммерческого успеха. При этом фактор «актуальность» несмотря на то, что, как правило, ассоциирован с восприятием общества социально-экономической значимости, фактора тяжести и жизнеугрожающего статуса заболевания, может не всегда коррелировать с истинными вызовами здравоохранению. Подтверждением этому могут являться данные, представленные в следующем разделе настоящей публикации, которые свидетельствуют, что по объему продуктов в глобальном пайплайне показание «лечение коронавирусной инфекции» находится на шестом месте, а если к нему добавить разрабатываемые ЛП для профилактики COVID-19 и лечения его осложнений, то это интегральное показание займет первое место. Несмотря на то что мир пандемию коронавирусной инфекции уже прошел, ее эффект продолжается до сих пор.

Таким образом, инновационный потенциал нозологического направления зависит как от отношения общества к проблеме, которая представляется вызванной заболеванием (и, соот-

ветственно, готовности системы здравоохранения оплачивать инновацию), так и от сложности разработки инновации для конкретного заболевания (технологический аспект), коммерческой привлекательности нозологии (например, численности пациентов с данной нозологией, конкурентного окружения, стоимости проведения КИ) и стимулирующих мер от регуляторов. При этом последний из перечисленных факторов может сыграть решающую роль, что подтверждает пример редких заболеваний: изобилию орфанных ЛП, наблюдаемых в настоящее время, мы обязаны десятилетиям работы по формированию комплекса стимулирующих мер со стороны регуляторных органов США и ЕС, например таких, как увеличение сроков эксклюзивности (патентной защиты), ускоренные процедуры регистрации, дисконт для регистрационных сборов и т.п. [36, 37]. В настоящее время активно обсуждается необходимость введения стимулирующих мер для разработки антибактериальных ЛП [38].

Сканирование горизонтов

Общая характеристика глобального фармацевтического пайплайна

В формировании глобального фармацевтического пайплайна на начало 2023 г. участвовало свыше 5,2 тыс. фармацевтических и биотехнологических компаний. При этом в течение последних 13 лет сохраняется тренд на снижение доли вклада крупных фармацевтических компаний в мировой пайплайн за счет роста числа и эффективности работы стартапов и небольших компаний с собственным пайплайном из 1–2 продуктов²⁰.

По состоянию на май 2023 г. в мире на различных стадиях разработки находилось более 21 тыс. потенциальных ЛП. Из них свыше 11 тыс. объектов проходили доклинический этап разработки, для свыше 6 тыс. препаратов-кандидатов проводятся КИ I и II фазы, более 1,2 тыс. продуктов были доведены до III фазы КИ, на предрегистрационной ступени находилось 250 и в процессе регистрации – 140 продуктов (рис. 2). Предварительные оценки показали, что в 2023 г. в мире было выведено на рынок более 1,2 тыс. ЛП. Ретроспективный анализ показал постоянный рост глобального фармацевтического пайплайна на протяжении последних 15 лет²¹.

²⁰ Pharma R&D Annual Review 2023. Citeline Clinical. https://pages.pharmaintelligence.informa.com/LDG_R-D_Review_2023
Jung EH, Engelberg A, Kesselheim AS. Do large pharma companies provide drug development innovation? Our analysis says no. Stat. <https://www.statnews.com/2019/12/10/large-pharma-companies-provide-little-new-drug-development-innovation/>

²¹ Pharma R&D Annual Review 2023. Citeline Clinical. https://pages.pharmaintelligence.informa.com/LDG_R-D_Review_2023



Рисунок подготовлен авторами по данным Pharma R&D Annual Review 2023 / This figure is prepared by the authors using the Pharma R&D Annual Review 2023

Рис. 2. Распределение глобального фармацевтического пайплайна по стадиям разработки

Fig. 2. Global pharmaceutical pipeline distribution by development phase



Рисунок подготовлен авторами по данным Pharma R&D Annual Review 2023 / This figure is prepared by the authors using the Pharma R&D Annual Review 2023

Рис. 3. Распределение глобального фармацевтического пайплайна по нозологическим областям

Fig. 3. Global pharmaceutical pipeline distribution by nosological group

Практически половина всего глобального пайплайна (около 8,5 тыс. продуктов) была сосредоточена в онкологии и онкогематологии, за ними следовали неврология (3,5 тыс. продуктов), по 3 тыс. потенциальных ЛП разрабатывалось для терапии заболеваний органов пищеварения и нарушений обмена веществ и инфекционных заболеваний, около 2 тыс. продуктов присутствовали в пайплайне терапии заболеваний скелетно-мышечного аппарата, проводились исследования примерно по 1 тыс. продуктов в таких областях, как иммунология, дерматология, заболевания органов чувств, органов дыхания, сердечно-сосудистые заболевания (рис. 3). По состоянию на 2022 г. в мире разрабатывались орфанные ЛП для лечения 700 редких заболеваний²², при этом почти 40% из них — это различные формы злокачественных новообразований. Процесс пополнения числа

редких заболеваний посредством выделения отдельных форм и «моделей пациентов» с онкологическими заболеваниями напрямую связывают с действующей в ряде стран политикой по стимулированию фармацевтических производителей к разработке орфанных ЛП, которая оказалась настолько эффективной и привлекательной для компаний, что при возможности они стремятся подвести показания к применению разрабатываемых ими ЛП под орфанный статус [39].

Детализируя обзор распределения глобального пайплайна по нозологическим направлениям, представляется интересным выделить отдельные показания, по которым предполагается применение разрабатываемых ЛП. В соответствии с нозологическим распределением в показаниях преобладали различные формы онкологических заболеваний: лидировали по числу препаратов

²² В данном случае условия отнесения заболевания к редкому — распространенность не более чем 1 на 2000 чел. населения в Европе или 1 на 1600 чел. в США.

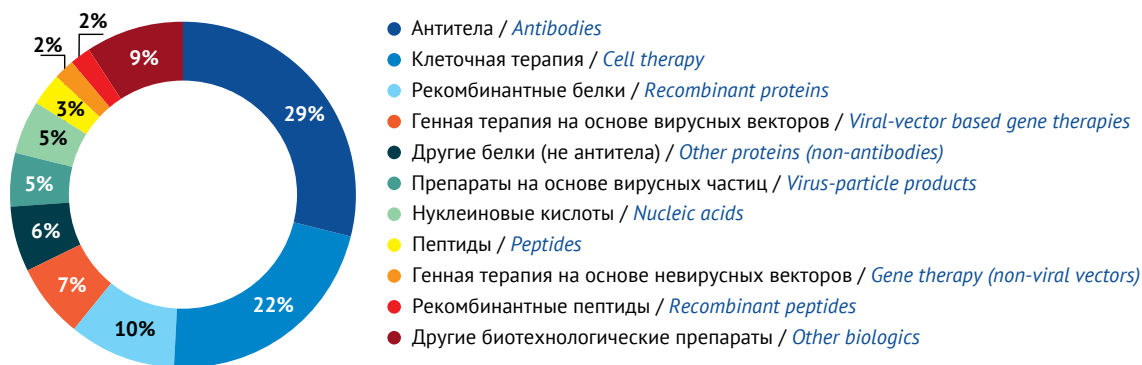


Рисунок подготовлен авторами по данным Pharma R&D Annual Review 2023 / This figure is prepared by the authors using the Pharma R&D Annual Review 2023

Рис. 4. Распределение биологических лекарственных препаратов в глобальном фармацевтическом пайплайне по типам

Fig. 4. Global biopharmaceutical pipeline distribution by product type

рак молочной железы, за ним следовал немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы. Пятую позицию по числу разработок занимало лечение коронавирусной инфекции, за которой располагались рак яичников, рак мозга, болезнь Альцгеймера, рак предстательной железы. Из онкологических показаний с широким пайплайном можно выделить также сахарный диабет II типа, ревматоидный артрит, болезнь Паркинсона, псориаз и бронхиальную астму.

Около 8,5 тыс. продуктов относились к биологическим ЛП, порядка 11 тыс. – к продуктам химического синтеза и около 350 – к продуктам животного или растительного происхождения. В разработке биологических ЛП более 25% приходилось на антитела, 22% – на клеточные технологии, 10% – на рекомбинантные белки, 9% – на генотерапевтические препараты на основе вирусных и невирусных векторов, в основе 6% лежат вирусные частицы, 5% – нуклеиновые кислоты (рис. 4).

Взгляд на глобальный фармацевтический пайплайн в разрезе путей введения ЛП показал, что более 60% разрабатываемых ЛП имели инъекционный путь введения, около 30% – пероральный, по 3% ингаляционный и формы для местного применения, 2% – офтальмологические лекарственные формы и по 1% – трансдермальный путь введения и импланты.

Сканирование горизонтов по отдельным направлениям

Болезнь Альцгеймера. Рост продолжительности жизни населения за последние десятилетия, достигнутый не в последнюю очередь благодаря инновационным ЛП, и следующий за ним рост доли пожилого населения приводят

к изменению картины глобального бремени болезни, актуализируя борьбу с такими проявлениями, как деменция, с целью продления активного долголетия [40]. Более всего деменция распространена при болезни Альцгеймера, охват заболеванием которой составляет около 50 млн чел во всем мире [41]. На текущий момент не существует эффективной терапии болезни Альцгеймера, что во многом обусловлено неустановленной природой самого заболевания, более того, существует лишь небольшое количество ЛП, используемых преимущественно для симптоматического лечения этого заболевания. Все перечисленные факты сформировали выраженную неудовлетворенную потребность в эффективной терапии в данной нозологии. В 2016 г. С.О. Бачуриным [42] проводилось сканирование горизонтов лечения болезни Альцгеймера, однако вышедшие за последние годы и ожидающие выхода инновации изменили ландшафт возможных доступных ЛП и вновь сделали востребованным обзор этого направления.

Глобальный фармацевтический пайплайн по показанию «болезнь Альцгеймера» на 2023 г. был представлен 141 продуктом, из которых 31 находились на I фазе КИ, 87 – на II фазе КИ, а 36 проходили КИ III фазы [43]. В связи с неустановленной природой заболевания и многообразием патофизиологических процессов, вносящих в него вклад, разработана классификация потенциальных мишеней для ЛП против болезни Альцгеймера CADRO (Common Alzheimer's Disease Research Ontology), включающая следующие основные группы воздействия на: образование отложений бета-амилоида; тау-белки; эпигенетику заболевания (прежде всего регуляцию работы генов, вызывающих процессы образования бета-амилоида и тау-белков [43]);

воспалительные процессы / аутоиммунные процессы; метаболизм / биоэнергетические процессы; нейрогенез; рецепторы к нейромедиаторам; оксидативный стресс; сосуды головного мозга; протеостаз/протеинопатии; синаптическую пластичность; циркадные ритмы и др.

Из 36 продуктов (включая существующие ЛП по новому показанию), прошедших КИ III фазы, 31% воздействуют на рецепторы к нейромедиаторам; мишенью для 19% разработок является образование бета-амилоида, 17% должны оказывать влияние на синаптическую пластичность, по 8% – на оксидативный стресс и метаболизм или энергетические процессы в нейронах, по 6% – на патогенез через тау-белок и воспаление, по 3% – на протеостаз и циркадные ритмы [41]. Зарегистрированные в последние годы инновационные ЛП, применяющиеся при лечении болезни Альцгеймера, представлены двумя ЛП: адуканумабом (в 2021 г. по процедуре ускоренной регистрации) и леканемабом (в 2023 г. по процедуре ускоренной регистрации)²³. Оба ЛП предотвращают образование бета-амилоидных бляшек, являясь моноклональными антителами гуманизованного иммуноглобулина гамма-1 к бета-амилоиду. Также в ближайшее время ожидается пополнение данного класса ЛП еще одним препаратом – донанемабом²⁴.

Таким образом, в недалекой перспективе ожидается существенное расширение арсенала ЛП для лечения болезни Альцгеймера.

Генная, клеточная и РНК-терапия. Генная, клеточная и РНК-терапия входят в инновационный потенциал персонализированной медицины. В 2023 г. в мире в разработке находилось около 3,9 тыс. продуктов по данному направлению, из которых наибольшую долю занимали кандидаты в ЛП генной терапии – 54% (включая генетически модифицированные клетки, такие как CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) клетки), на РНК-продукты приходилось около 24%, а на препараты клеточной терапии (без генетической модификации) – 22%. Отметим, что в рамках настоящего обзора мы используем данные и классификацию американского общества генной и клеточной терапии (American Society of Gene & Cell Therapy, ASGCT)²⁵.

В соответствии с терминологией ASGCT под генной терапией понимают интервенции, которые предполагают введение в клетки, являющиеся целью для терапии, *in vivo* или *ex vivo* генетической последовательности посредством специального вектора. Примером генной терапии *in vivo* может служить терапия с применением онасемногена абепарвовека, представляющего собой вектор аденоассоциированного вируса с функциональной копией гена *SMN1*, введение которого в организм ребенка заменяет собственный отсутствующий или дефектный ген.

Примером генной *ex vivo* терапии является CAR-T терапия, при которой у пациента осуществляется забор его собственных клеток-лимфоцитов. В условиях *ex vivo* отобранные клетки генетически модифицируют посредством введения ретровирусного/лентивирусного вектора, содержащего генетическую последовательность, обеспечивающую экспрессию на поверхности лимфоцита новых химерных рецепторов антигена. Эти рецепторы связываются с антигеном клеток-мишеней (например, опухоли) и одновременно содержат домен, активирующий Т-лимфоциты (запускающие иммунный ответ) в отношении указанных клеток-мишеней; после указанной процедуры генетически измененные лимфоциты вводятся обратно пациенту, обеспечивая терапевтический эффект – запуск собственной иммунной системы на борьбу с новообразованием.

Также генная терапия представлена литически вирусами: генетически модифицированными вирусами, которые лизируют заданные патогенные клетки в организме (например, клетки опухоли), а для здоровых клеток безвредны.

По классификации ASGCT к клеточной терапии относится, например, лечение стволовыми клетками; терапия опухоль-инфильтрующими лимфоцитами, представляющая собой отбор, экспансию и введение обратно в организм пациента лимфоцитов, которые могут распознавать широкий перечень уникальных антигенов опухолевых клеток пациента; другие клеточные технологии.

В рамках РНК-терапии выделяют ЛП на основе м-РНК, РНК интерференции, терапию антисмысловыми олигонуклеотидами и ЛП

²³ Aduhelm (aducanumab-avwa). Centerwatch. <https://www.centerwatch.com/directories/1067-fda-approved-drugs/listing/4716-aduhelm-aducanumab-avwa>

Leqembi (lecanemab-irmb) injection. Centerwatch. <https://www.centerwatch.com/directories/1067-fda-approved-drugs/listing/4831-leqembi-lecanemab-irmb-injection>

Оба лекарственных препарата по состоянию на 18.08.2023 не зарегистрированы в Российской Федерации.

²⁴ Lilly's donanemab significantly slowed cognitive and functional decline in phase 3 study of early Alzheimer's disease. Eli-Lilly. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-donanemab-significantly-slowed-cognitive-and-functional>

²⁵ Gene, Cell, +RNA Therapy Landscape Report. Q2 2023. ASGCT & Citeline; 2023.



Рисунок подготовлен авторами по данным Gene, Cell, +RNA Therapy Landscape Report / This figure is prepared by the authors using the Gene, Cell, +RNA Therapy Landscape Report

Рис. 5. Распределение разрабатываемых генотерапевтических препаратов по нозологическим направлениям

Fig. 5. Global gene therapy pipeline distribution by nosological group

на основе олигонуклеотидов, не относящиеся ни к одной из перечисленных ранее групп. РНК-интерференция позволяет отключать экспрессию определенных генов посредством специальных малых интерферирующих РНК (siRNA; small interfering RNA); антисмысловые олигонуклеотиды могут как активировать, так и подавлять экспрессию определенного гена; препарат на основе м-РНК в составе вектора²⁶ или без него вводится в клетку, вызывая в ней синтез заданных соединений (белков) [44–46].

Из более чем 2 тыс. продуктов генной терапии в глобальном пайплайне по состоянию на конец II квартала 2023 г. на этапе ДКИ находились 1,5 тыс. продуктов, проходили КИ I, II и III фазы соответственно 240, 260 и 30 препаратов-кандидатов, на предрегистрационной стадии находилось 6 продуктов. Генетическая модификация в 70% разработок осуществлялась *ex vivo* и в 30% – *in vivo*. Терапия на основе технологии химерных антигенных рецепторов (CAR-T терапия) занимала лидирующую позицию по объему пайплайна в генной терапии – 46% всех продуктов в разработке, за ней следовала TCR-T, при которой пациенту вводят генетически модифицированные Т-лимфоциты, экспрессирующие Т-клеточные рецепторы (TCR, T-cell receptor), специфичные к определенным опухолевым антигенам пациента (11%), терапия генетически модифицированными CAR натуральными киллерами CAR-NK (7%) и другие виды адоптивной иммунотерапии (макрофаги, экспрессирующие CAR – CAR-M, Т-клетки с химерным рецептором антигена, который перенаправляет эндогенный TCR на опухолевую мишень

через внеклеточный антигенсвязывающий домен для индуцирования активации и онколиза (T-Cell Antigen Coupler, TAC-T)) и т.п. [47, 48].

Обращение исследователей к иммунным клеткам помимо лимфоцитов обусловливается тем, что генная терапия на основе лимфоцитов показала эффективность в лечении онкогематологических заболеваний, но не в терапии солидных опухолей, так как лимфоциты обладают слабой способностью в них проникать, тогда как генетически измененные натуральные киллеры и фагоциты потенциально могут быть в отношении солидных опухолей более эффективными [49, 50]. Такой фокус на онкологических и онкогематологических заболеваниях неслучаен, потому что подавляющее число продуктов генной терапии разрабатывается именно по этим направлениям, и лишь небольшой объем пайплайна генной терапии имеет показания к лечению склеродермии, ВИЧ-инфекции и аутоиммунных заболеваний (рис. 5).

В 2023 г. в мире было зарегистрировано два ЛП генной терапии, при которой введение вектора осуществляется *in vivo*: деландистрогена моксепаровек для лечения болезни Дюшенна и беремагена геперпавек с показанием лечения дистрофического буллезного эпидермолиза, доведя, таким образом, общее количество зарегистрированных ЛП данного типа до 11 международных непатентованных наименований (МНН)²⁷. В России зарегистрированы два ЛП генной терапии *in vivo*: воретигена непарво-век (показание: терапия наследственной дистрофии сетчатки, вызванной мутациями гена RPE65) и онасемногена абепарво-век (показание:

²⁶ В рамках используемой классификации ASGCT такие продукты относятся к генной терапии.

²⁷ Gene, Cell, +RNA Therapy Landscape Report. Q2 2023. ASGCT & Citeline; 2023.

терапия СМА)²⁸. Оба ЛП не входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. В апреле 2023 г. в России был зарегистрирован первый ЛП CAR-T терапии – тисагенлеклейцел по показанию «лечение острого лимфобластного лейкоза и рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы», общее же число ЛП этого типа в мире составляло 10 МНН²⁹.

Из почти 600 клеточных продуктов, находившихся в разработке, более половины были предназначены для использования в онкологии, 36 – для лечения артрита, 32 – диабета I типа, 30 – болезни Паркинсона, 21 – сердечной недостаточности, 15 – болезни Альцгеймера.

По состоянию на второе полугодие 2023 г. в мире было зарегистрировано 3 новых ЛП РНК-терапии, из которых два – вакцины против коронавирусной инфекции, а один ЛП – тоферсен – для лечения бокового амиотрофического склероза. Всего в мире зарегистрировано 16 ЛП РНК-терапии и около 10 м-РНК вакцин (против коронавирусной инфекции). В России по состоянию на август 2023 г. зарегистрировано 3 ЛП, относящихся к РНК-терапии: нусинерсен (показание: лечение СМА), инклизирин (показание: лечение гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии) и синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота

(миРНК) [двухпочечная] (показание: лечение новой коронавирусной инфекции)³⁰.

Заключение

В проведенном описательном обзоре, посвященном значению инновационных ЛП и состоянию современного глобального фармацевтического пайплайна, показаны положительные эффекты влияния инновационных ЛП на индикаторы продолжительности жизни и снижения смертности, а также возможность благодаря инновационным ЛП излечивать пациентов с заболеваниями, которые до выхода этих ЛП рассматривались как неизлечимые. Представляются открытыми вопросы определения справедливой стоимости инновационных ЛП, которая неуклонно растет, манифестируя угрозу доступа пациентов к инновационным ЛП. Внушительный объем пайплайна – более 21 тыс. продуктов в разработке – позволяет надеяться на продолжение и даже увеличение положительных эффектов от инновационных ЛП – как в рамках повышения эффективности для нозологий, для которых уже имеются свои схемы лечения, так и для заболеваний, для которых в настоящий момент отсутствует эффективная терапия, как, например, в случае болезни Альцгеймера. Использование генной терапии, клеточной терапии и РНК-терапии может привести к кардинальным изменениям в практике здравоохранения и нашем отношении к заболеваниям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vignali V, Hines PA, Cruz AG, Ziętek B, Herold R. Health horizons: future trends and technologies from the European Medicines Agency's horizon scanning collaborations. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1064003. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1064003>
2. Adedeji WA. The treasure called antibiotics. *Ann Ib Postgrad Med*. 2016;14(2):56–7. PMID: 28337088
3. Buxbaum JD, Chernen ME, Fendrick AM, Cutler DM. Contributions of public health, pharmaceuticals, and other medical care to US life expectancy changes, 1990–2015. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39(9):1546–56. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.00284>
4. Lichtenberg FR. The effect of pharmaceutical innovation on longevity: evidence from the U.S. and 26 high-income countries. *Econ Hum Biol*. 2022;46:101124. <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2022.101124>
5. Lichtenberg FR. The impact of new (orphan) drug approvals on premature mortality from rare diseases in the United States and France, 1999–2007. *Eur J Health Econ*. 2013;14(1):41–56. <https://doi.org/10.1007/s10198-011-0349-4>
6. MacEwan JP, Dennen S, Kee R, Ali F, Shafrin J, Batt K. Changes in mortality associated with cancer drug approvals in the United States from 2000 to 2016. *J Med Econ*. 2020;23(12):1558–69. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1834403>
7. Manns MP, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(8):533–50. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00608-8>
8. Campollo O, Amaya G, McCormick PA. Milestones in the discovery of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2022;28(37):5395–402. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i37.5395>
9. Krupa D, Czech M, Chudzyńska E, Koń B, Kostera-Pruszyk A. Real world evidence on the effectiveness of nusinersen within the national program to treat spinal muscular atrophy in Poland. *Healthcare*. 2023;11(10):1515. <https://doi.org/10.3390/healthcare11101515>
10. Berglund A, Berkö S, Lampa E, Sejersen T. Survival in patients diagnosed with SMA at less than 24 months of age in a population-based setting before, during and after introduction of nusinersen therapy. Experience from Sweden. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;40:57–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.07.005>
11. Beakes-Read G, Neisser M, Frey P, Guarducci M. Analysis of FDA's accelerated approval program performance

²⁸ Воретиген непарвовек. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13c77542-9ac7-4153-a972-c9bf453aa7c1
Онасемноген абепарвовек. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b88ec4cb-856d-4515-9789-f97b1e731218

²⁹ Тисагенлеклейцел. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=86c5301d-673e-490b-950e-c99493ddd64a3

³⁰ Нусинерсен. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=49e34734-3084-4cb1-bee3-95f5e56dea61
Инклизирин. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6288960-8c95-4b90-904d-69bb8322b4a5

- December 1992 – December 2021. *Ther Innov Regul Sci*. 2022;56(5):698–703.
<https://doi.org/10.1007/s43441-022-00430-z>
12. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP Jr, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining elements of value in health care – A health economics approach: An ISPOR Special Task Force Report. *Value Health*. 2018;21(2):131–9.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.007>
 13. Franken M, Stolk E, Scharringhausen T, de Boer A, Koopmanschap M. A comparative study of the role of disease severity in drug reimbursement decision making in four European countries. *Health Policy*. 2015;119(2):195–202.
<https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.10.007>
 14. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1588–96.
<https://doi.org/10.2337/dc16-1925>
 15. van Boven JF, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Mölken MP, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med*. 2014;108(1):103–13.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.044>
 16. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5641.
<https://doi.org/10.1097/md.00000000000005641>
 17. Ruppap TM, Cooper PS, Mehr DR, Delgado JM, Dunbar-Jacob JM. Medication adherence interventions improve heart failure mortality and readmission rates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6):e002606.
<https://doi.org/10.1161/jaha.115.002606>
 18. Du L, Cheng Z, Zhang Y, Li Y, Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(9):962–70.
<https://doi.org/10.1177/2047487317695628>
 19. Lai H, Li R, Li Z, Zhang B, Li C, Song C, et al. Modeling the impact of treatment adherence on the transmission of HIV drug resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(8):1934–43.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkad186>
 20. Zozaya N, Alcalá B, Galindo J. The offset effect of pharmaceutical innovation: a review study. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2019;2019(5):228424031987510.
<https://doi.org/10.1177/2284240319875108>
 21. Тихомирова АВ, Ягудина РИ. Фармакоэкономический анализ прямых медицинских затрат при лечении метастатического колоректального рака режимами XELOX или FOLFOX4 в сочетании с бевацизумабом или без него в качестве терапии первой линии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2010;3(2):22–7.
 Тихомирова АВ, Ягудина РИ. Pharmacoeconomic analysis of direct medical costs of metastatic colorectal cancer as the 1st line treatment regimes XELOX or FOLFOX and XELOX + BV OR FOLFOX + BV. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2010;3(2):22–7 (In Russ.).
 EDN: **MUDQUX**
 22. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Комаров ИА. Анализ «затраты–эффективность» лечения пациентов, которым за последние 6 месяцев был поставлен диагноз хронический миелолейкоз в хронической фазе, лекарственными средствами группы ингибиторов тирозинкиназы–нилотиниба в сравнении с иматинибом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013;6(2):42–7.
 Ягудина РИ, Куликов АЮ, Комаров ИА. Cost-effectiveness analysis over use of tyrosine kinase inhibitors (tasigna and gleevec) for treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase as first-line therapy for *de novo* patients. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2013;6(2):42–7 (In Russ.).
 EDN: **RNKORX**
 23. Куликов АЮ, Нгуен Т. Фармакоэкономический анализ одногодичной адъювантной терапии трастузумабом при HER2-положительном раке молочной железы ранней стадии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2010;3(4):28–34.
 Kulikov AYU, Nguen T. Pharmacoeconomic analysis of 1-yearly adjuvant therapy of trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2010;3(4):28–34 (In Russ.).
 EDN: **NXZQIJ**
 24. Серпик ВГ. Фармакоэкономическая оценка терапии редких заболеваний на примере лечения первичного миелофиброза препаратом руксолитиниб. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015;3(2):20–3.
 Serpik V.G. Pharmacoeconomic evaluation of rare disease management in primary myelofibrosis treatment with ruxolitinib. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2015;3(2):20–3 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30809/phe.2.2015.10>
 25. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016;47:20–33.
<https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
 26. Schlander M, Hernandez-Villafuerte K, Cheng CY, Mestre-Fernandez J, Baumann M. How much does it cost to research and develop a new drug? A systematic review and assessment. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(11):1243–69.
<https://doi.org/10.1007/s40273-021-01065-y>
 27. Moon S, Mariat S, Kamae I, Pedersen HB. Defining the concept of fair pricing for medicines. *BMJ*. 2020;368:l4726
<https://doi.org/10.1136/bmj.l4726>
 28. Angelis A, Polyakov R, Wouters OJ, Torreele E, McKee M. High drug prices are not justified by industry's spending on research and development. *BMJ*. 2023;380:e071710.
<https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071710>
 29. Chan K, Sepassi A, Saunders IM, Goodman A, Watanabe JH. Effects of financial toxicity on prescription drug use and mental well-being in cancer patients. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2022;6:100136.
<https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2022.100136>
 30. Hussaini SMQ, Gupta A, Dusetzina SB. Financial toxicity of cancer treatment. *JAMA Oncol*. 2022;8(5):788.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.7987>
 31. Jung YL, Hwang J, Yoo HS. Disease burden metrics and the innovations of leading pharmaceutical companies: a global and regional comparative study. *Global Health*. 2020;16:80.
<https://doi.org/10.1186/s12992-020-00610-2>
 32. The Lancet Respiratory Medicine. Where are the innovations in tuberculosis drug discovery? *Lancet Respir Med*. 2017;5(11):835.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30376-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30376-4)
 33. Abdelsayed M, Kort EJ, Jovinge S, Mercola M. Repurposing drugs to treat cardiovascular disease in the era of precision medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(11):751–64.
<https://doi.org/10.1038/s41569-022-00717-6>
 34. Van Norman GA. Overcoming the declining trends in innovation and investment in cardiovascular therapeutics: beyond EROOM's law. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(5):613–25.
<https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.09.002>
 35. Klug DM, Idris FIM, Blaskovich MAT, von Delft F, Dowson CG, Kirchhelle C, et al. There is no market for new antibiotics: this allows an open approach to research and development. *Wellcome Open Res*. 2021;6:146.
<https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16847.1>

36. Miller KL, Fermaglich LJ, Maynard J. Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):265. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01901-6>
37. Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy.* 2010;95(2-3):216-28. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2009.12.001>
38. Årdal C, Lacotte Y, Ploy MC. Financing pull mechanisms for antibiotic-related innovation: opportunities for Europe. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1994-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa153>
39. Проценко МВ, Серпик ВГ. Обзор международной классификации редких заболеваний. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2021;9(2):18-20. Protsenko MV, Serpik VG. Review of the international classification of rare diseases. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice.* 2021;9(2):18-20 (In Russ). <https://doi.org/10.30809/phe.2.2021.3>
40. Ding C, Wu Y, Chen X, Chen Y, Wu Z, Lin Z, et al. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: the Global Burden of Disease study 1990-2019. *Front Public Health.* 2022;10:952161. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.952161>
41. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (NY).* 2023;9(2):e12385. Erratum: *Alzheimers Dement (NY).* 2023;9(2):e12407. <https://doi.org/10.1002/trc2.12385>
42. Бачурин СО. Препараты для лечения болезни Альцгеймера по данным клинических испытаний и основные тенденции в подходах к поиску новых лекарственных средств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(8):77-87. Bachurin SO. A review of drugs for treatment of Alzheimer's disease in clinical trials: main trends. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(8):77-87 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168177-87>
43. Rabaneda-Bueno R, Mena-Montes B, Torres-Castro S, Torres-Carrillo N, Torres-Carrillo NM. Advances in genetics and epigenetic alterations in Alzheimer's disease: a notion for therapeutic treatment. *Genes (Basel).* 2021;12(12):1959. <https://doi.org/10.3390/genes12121959>
44. Sasso JM, Ambrose BJB, Tenchov R, Datta RS, Basel MT, DeLong RK, Zhou QA. The progress and promise of RNA medicine – an arsenal of targeted treatments. *J Med Chem.* 2022;65(10):6975-7015. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00024>
45. Yu AM, Choi YH, Tu MJ. RNA drugs and RNA targets for small molecules: principles, progress, and challenges. *Pharmacol Rev.* 2020;72(4):862-98. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019554>
46. Boada C, Sukhovshin R, Pettigrew R, Cooke JP. RNA therapeutics for cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(3):256-63. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000850>
47. Biernacki MA, Brault M, Bleakley M. T-cell receptor-based immunotherapy for hematologic malignancies. *Cancer J.* 2019;25(3):179-90. <https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000378>
48. Helsen CW, Hammill JA, Lau VWC, Mwawasi KA, Afsahi A, Bezverbnaya K, et al. The chimeric TAC receptor co-opts the T cell receptor yielding robust anti-tumor activity without toxicity. *Nat Commun.* 2018;9(1):3049. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05395-y>
49. Chen Y, Yu Z, Tan X, Jiang H, Xu Z, Fang Y, et al. CAR-macrophage: a new immunotherapy candidate against solid tumors. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111605. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111605>
50. Wrona E, Borowiec M, Potemski P. CAR-NK cells in the treatment of solid tumors. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5899. <https://doi.org/10.3390/ijms22115899>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Р.И. Ягудина* – концепция работы, анализ данных, написание текста рукописи; *В.Г. Серпик* – сбор литературы, анализ данных; *В.А. Меркулов* – критическое обсуждение и окончательное утверждение текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Roza I. Yagudina* conceptualised the study, analysed data, and drafted the manuscript. *Vyacheslav G. Serpik* collected literature and analysed data; *Vadim A. Merkulov* participated in the critical discussion of the manuscript and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>
Merkulov@expmed.ru

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9080-332X>
yagudina@expmed.ru

Серпик Вячеслав Геннадьевич, канд. фарм. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6896-2842>
Serpik.vyacheslav@gmail.com

Поступила 31.08.2023

После доработки 23.11.2023

Принята к публикации 23.11.2023

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>
Merkulov@expmed.ru

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9080-332X>
yagudina@expmed.ru




Vyacheslav G. Serpik, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6896-2842>
Serpik.vyacheslav@gmail.com

Received 31 August 2023

Revised 23 November 2023

Accepted 23 November 2023



Е.В. Мельникова¹ 
В.А. Меркулов^{1,2} 
О.В. Меркулова¹ 

Регуляторные механизмы внедрения генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии

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

✉ Мельникова Екатерина Валерьевна; MelnikovaEV@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. В Российской Федерации в настоящее время недостаточно проработано нормативно-правовое поле для применения препаратов генной и клеточной терапии (ГКТ), отсутствуют нормы, регулирующие проведение клинических исследований не для целей государственной регистрации. В то же время в мировой практике помимо государственной регистрации, в том числе на основе неполных данных с установлением пострегистрационных мер, существуют регуляторные механизмы применения незарегистрированных препаратов ГКТ (например, в рамках механизмов «исключений для больничного производства», «расширенного доступа» или «сострадательного использования» в странах Европейского союза и США). В странах Восточной Азии относительно недавно были проведены реформы в этой области.

ЦЕЛЬ. Анализ регуляторных механизмов транслирования препаратов генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии для оценки возможности переноса элементов зарубежного опыта в российскую практику.

ОБСУЖДЕНИЕ. В странах Восточной Азии законодательно введены требования к производству и использованию препаратов ГКТ в медицинской практике: обязательное наличие лицензии на производство в соответствии с правилами надлежащей производственной практики, рассмотрение обоснования применения препаратов регуляторными органами или специальными комитетами, классификация исследовательских препаратов ГКТ по степени опасности, утвержденные реестры медицинских учреждений для применения, необходимый мониторинг и контроль за пациентами после применения. Установлено, что в рамках медицинских технологий (Япония, Китай, Тайвань) или услуг (Республика Корея) применяются только инновационные препараты на основе клеток, в том числе генетически модифицированных, препараты генной терапии *in vivo* могут применяться только в рамках клинических исследований, инициированных исследователями.




ВЫВОДЫ. Наиболее востребованным для Российской Федерации является опыт введения в медицинскую практику препаратов ГКТ в странах Восточной Азии, особенно в плане их применения на основе накопленного клинического опыта по конкретным показаниям. Отмечена целесообразность закрепления в отечественном национальном законодательстве легального проведения исследовательских клинических исследований.

Ключевые слова: генная и клеточная терапия; незарегистрированные препараты; исключения для больничного производства; расширенный доступ; сострадательное использование; медицинские технологии; биомедицинский клеточный продукт для индивидуального медицинского применения

Для цитирования: Мельникова Е.В., Меркулов В.А., Меркулова О.В. Регуляторные механизмы внедрения генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(1):29–41. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-29-41>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200093-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ekaterina V. Melnikova¹ ✉ 
Vadim A. Merkulov^{1,2} 
Olga V. Merkulova¹ 

Regulation for the Translation of Gene and Cell Therapy into Medical Practice in East Asian Countries

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

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

✉ Ekaterina V. Melnikova; MelnikovaEV@expmed.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Currently, the Russian Federation lacks a comprehensive regulatory framework for the use of gene and cell therapy (GCT) products. There is no standard for conducting clinical trials for purposes other than marketing authorisation in Russia. In contrast, international practice shows that, in addition to marketing authorisation, including approval based on incomplete data with post-approval commitments, there are regulatory mechanisms for the use of unregistered GCT products, such as hospital exemptions, expanded access, or compassionate use in the European Union and the USA. Relatively recently, this framework has been reformed in East Asian countries.

AIM. This study aimed to analyse the regulatory mechanisms for translating GCT products into medical practice in East Asian countries and to assess the possibility of transferring elements of international experience to Russian practice.

DISCUSSION. East Asian countries have adopted legislation on requirements for the manufacturing and medicinal use of GCT products. These requirements include having a mandatory license for production in accordance with Good Manufacturing Practice, consideration of the rationale for the use of GCT products by regulatory authorities or special committees, risk classification of investigational GCT products, approved registries of medical institutions authorised to use GCT products, and necessary monitoring and control of patients after GCT administration. Only cell-based innovative medicines, including genetically modified cells, are used within the framework of medical technologies (Japan, China, and Taiwan) or services (Republic of Korea), and *in vivo* gene therapy products can be used only in investigator-initiated clinical trials.

CONCLUSIONS. The East Asian experience in translating GCT products into medical practice would be extremely useful for the Russian Federation, especially in terms of GCT use for specific indications based on accumulated clinical experience. The review suggests that it would be appropriate to establish legal provisions for investigator-initiated clinical research in Russian national legislation.

Keywords: gene and cell therapy; unregistered medicinal products; hospital exemption; expanded access; compassionate use; medical technologies; biomedical cell product for individual medical use

For citation: Melnikova E.V., Merkulov V.A., Merkulova O.V. Regulation for the translation of gene and cell therapy into medical practice in East Asian countries. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):29–41. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-29-41>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022200093-9).

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Генная и клеточная терапии (ГКТ) – направления трансляционной медицины, движущими силами которой являются передовые достижения в области биологии человека, молекулярной биологии, генетической инженерии и биотехнологии. Лидирующие позиции в области разработки и государственной регистрации препаратов ГКТ принадлежат США, странам ЕС, Республике Корея, Японии и Китаю (табл. 1).

В странах ЕС и США с 2017 г. наблюдается значительный рост вывода на рынок препаратов генной терапии как на основе генетически модифицированных клеток, так и на основе вирусных векторов: в настоящее время разрешены к применению 6 препаратов на основе химерных антигенных рецепторов, 9 препаратов для *in vivo* генной терапии (табл. 1). Однако высокая стоимость зачастую определяет отсутствие интереса к данному виду лечения. Так, например, препараты компании Bluebird Bio Inc. – Zynteglo® и Skysona®, получившие регистрацию в ЕС в 2019 и в 2021 гг., соответственно, уже к концу 2021 г. были отозваны с рынка производителем ввиду несогласования механизма возмещения затрат на лечение с государственными органами стран ЕС. В 2022 г. эти препараты получили регистрацию в США.

За последние несколько лет в Китае, Республике Корея и Японии законодательство в области инновационных препаратов было реструктурировано и гармонизировано с нормативно-правовой базой и руководствами США и ЕС для отдельных типов ЛП, внедрены новые механизмы ускоренного утверждения, приоритетного и ускоренного рассмотрения (fast track, priority and expedited review), консультирование и приняты новые законодательные акты [2]. В Республике Корея регуляторная реформа была проведена в 2020 г., затем в течение 2021 г. материалы

регистрационных досье 16 препаратов клеточной терапии и тканевой инженерии, получивших регистрацию ранее, были приведены в соответствие с новыми требованиями, а также получили регистрацию 3 новых генотерапевтических ЛП¹.

В Японии в 2014 г. законодательство в сфере фармацевтической деятельности было пересмотрено, и препараты на основе соматических клеток, препараты тканевой инженерии и генотерапевтические ЛП были отнесены к продуктам для регенеративной медицины, обращение которых регулируется двумя законодательными актами: Законом о безопасности регенеративной медицины (Act on the Safety of Regenerative Medicine, Safety Act) и Законом об обеспечении качества, эффективности и безопасности фармацевтических препаратов, медицинских изделий, продуктов регенеративной и клеточной терапии, продуктов генной терапии и косметики (Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Pharmaceuticals, Medical Devices, Regenerative and Cellular Therapy Products, Gene Therapy Products, and Cosmetics, PMD Act)². Производство и коммерциализация продуктов регенеративной медицины осуществляются согласно PMD Act, в соответствии с которым в настоящее время в Японии разрешены к медицинскому применению 20 препаратов, 18 из которых были зарегистрированы после реформы 2014 г. (4 препарата имеют условную регистрацию).

В Китае вся нормативно-правовая база в области регистрации ЛС кардинально изменилась с января 2020 г. с принятием нового закона об обращении лекарственных средств (Drug Administration Law). В настоящее время известно о четырех разрешенных к медицинскому применению в Китае препаратах на основе технологии химерных антигенных рецепторов³, три из которых,

¹ Ministry of Food and Drug Safety, Republic of Korea. Drug Approval Report, 2023. https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_19/view.do?seq=70438&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1

² Ministry of Health, Labour and Welfare. Institutional Framework for Promoting the Future Implementation of Regenerative Medicine. <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/medical-care/dl/150407-01.pdf> (Ministry of Health, Labour and Welfare). Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Pharmaceuticals, Medical Devices, Regenerative and Cellular Therapy Products, Gene Therapy Products, and Cosmetics. <https://www.japaneselawtranslation.go.jp/en/laws/view/3213/en>

³ Государственное управление по надзору и контролю медикаментов Китая. Реестр лекарственных средств Китая. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html>

Таблица 1. Препараты генной и клеточной терапии, тканевой инженерии, имеющие государственную регистрацию в мире (по данным [1]⁴ с изменениями)**Table 1.** Cell, tissue, and gene therapy products approved worldwide (based on data from [1]⁴)

Страна <i>Country</i>	Препараты на основе соматических клеток, год регистрации <i>Somatic-cell therapy products, year of approval</i>	Препараты генной терапии, год регистрации <i>Gene therapy products, year of approval</i>		Препараты тканевой инженерии, год регистрации <i>Tissue-engineered products, year of approval</i>
		<i>ex vivo</i>	<i>in vivo</i>	
Европейский союз <i>European Union</i>	Provence, 2013 Zalmoxis, 2016 Alofisel, 2018 Ebvallo, 2022	Glybera, 2012 Strimvelis, 2016 Kymriah*, 2018 Yescarta*, 2018 Zynteglo, 2019 Tecartus*, 2020 Libmeldy, 2020 Abecma*, 2021 Skysona, 2021 Breyanzi*, 2022 CARVYKTI*, 2022	Imlygic, 2015 Luxturna, 2018 Zolgensma, 2020 Upstaza, 2022 Roctavian, 2022	ChondroCelect, 2009 MACI, 2013 Holoclar, 2015 Spherox, 2017
США <i>USA</i>	Provence, 2010 Laviv, 2011 OMISIRGE, 2023	Kymriah*, 2017, Yescarta*, 2017 Tecartus*, 2020 Abecma*, 2021 Breyanzi*, 2021, CARVYKTI*, 2022, Skysona, 2022 Zynteglo, 2022 CASGEVY, 2023 LYFGENIA, 2023	Imlygic, 2015 Luxturna, 2017 Zolgensma, 2019 Adstiladrin, 2022 Hemgenix, 2022 Vyjuvek, 2023 Elevidys, 2023 Roctavian, 2023	Gintuit, 2011 MACI, 2016 Rethymic, 2021 StrataGraft, 2021
Республика Корея <i>Republic of Korea</i>	CreaVax-RCC®, 2007 Immuncell-LC, 2007 CureSkin Inj., 2010 Cellgram®, 2011 Cupistem®, 2012 Hearticellgram-AMI, 2011 NEURONATA-R®, 2014 Rosmir®, 2017	Kymriah*, 2021	Zolgensma, 2021 Luxturna, 2021	Chondron™, 2001 Holoderm®, 2002 Kaloderm®, 2005 KeraHeal®, 2006 RMS Ossron™, 2009 CARTISTEM®, 2012 KeraHeal-Allo™, 2015 Cartilife, 2019
Япония <i>Japan</i>	TEMCELL HS, 2015 Stemirac, 2018 Alofisel, 2021	Kymriah*, 2019, Breyanzi*, 2021 Yescarta*, 2021 CARVYKTI*, 2022 Abecma*, 2022	Collategen, 2019 Zolgensma, 2020 Delytact, 2021 Luxturna, 2023	JACE, 2007 JACC, 2012 HeartSheet, 2015 Nepic, 2020 Ocural, 2021 Sakracy, 2022, Vyznova, 2023 JACEMIN, 2023
Китай <i>China</i>	отсутствуют <i>none</i>	Yescarta*, 2021 Carteyva*, 2021 FUCASO*, 2023 Yuan Rui Da*, 2023	Oncorine, 2003 Gencidine, 2005	отсутствуют <i>none</i>
Тайвань <i>Taiwan</i>	отсутствуют <i>none</i>	Kymriah*, 2021	Zolgensma, 2020	отсутствуют <i>none</i>

Таблица составлена авторами на основании данных литературы / The table is prepared by the authors using literature data

Примечание. Красным цветом выделены названия препаратов, регистрационное удостоверение которых отозвано.

* – препараты на основе химерных антигенных рецепторов.

Note. The red font shows the products for which marketing authorisations have been withdrawn.

*, medicinal products based on chimeric antigen receptors.

⁴ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan. List of approved products. New regenerative medical products. <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0002.html>
Ministry of Food and Drug Safety, Republic of Korea. List of approved biological products. https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=71375&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
Food and Drug Administration. USA. Approved cellular and gene therapy products. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
European Medicines Agency. European Union. <https://www.ema.europa.eu/en/>

Carteyva® (JW Therapeutics (Shanghai) Co., Ltd, регистрация в 2021 г.), Fucaso® (IASO Biotherapeutics, регистрация в 2023 г.) и Yuan Rui Da (Juventas Cell Therapy Ltd, регистрация в 2023 г.), разработаны на территории Китая.

Препараты ГКТ преимущественно используются для лечения жизнеугрожающих онкологических, генетических (часто ультраредких), аутоиммунных заболеваний или состояний при отсутствии доступных традиционных препаратов или методов лечения, что ограничивает круг пациентов для их применения; препараты тканевой инженерии применяются в регенеративной медицине также в качестве терапии спасения (например, при глубоких и обширных термических или химических ожогах) или в случае хронического течения процесса (например, долго не заживающие диабетические язвы). Поэтому клинические исследования (КИ) не всегда могут быть проведены при соблюдении статистически достаточной и однородной выборки пациентов для доказательства эффективности и безопасности, необходимых для государственной регистрации (даже при регистрации на основе неполных данных с установлением пострегистрационных мер). Наряду с государственной регистрацией препаратов ГКТ в мире существуют регуляторные механизмы применения в медицинской практике незарегистрированных препаратов этого класса. Традиционно, ранее других регуляторных органов, применение незарегистрированных препаратов ГКТ в рамках транслирования передовых достижений в медицинскую практику было легализовано в США и ЕС:

- в рамках механизма «исключений для больницы производства» (hospital exemption) в странах ЕС, действующего с 2007 г. и регулирующего применение препаратов передовой терапии без регистрации при условии изготовления на нерутинной основе для отдельного пациента и применения в стационаре⁵ [3]. Регламенты применения данного механизма разрабатывались странами – участниками ЕС;
- согласно механизму «расширенного доступа» (expanded access) или «сострадательного

использования» (compassionate use), действующему в ЕС с 2010 г., в США с 2009 г. и предполагающему возможность доступа пациентов с жизнеугрожающими или хроническими заболеваниями к инновационным препаратам, не разрешенным к медицинскому применению, в том числе при невозможности участия пациента в КИ таких препаратов⁶. В ЕС 15 стран-участниц приняли регламенты применения механизма «сострадательного использования»⁷.

Учитывая явную персонализированность препаратов ГКТ, особенности производственного процесса, контроля их качества и короткого срока хранения/применения (главным образом, препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека, в том числе генетически модифицированные) в странах Восточной Азии (Японии, Китае, Республике Корея и на Тайване) определенные типы препаратов этого класса регулируются в рамках медицинских технологий или услуг.

Цель работы – анализ регуляторных механизмов транслирования генной и клеточной терапии в медицинскую практику в странах Восточной Азии для оценки возможности переноса элементов зарубежного опыта в российскую практику.

Япония

В Японии Safety Act регулирует медицинские технологии, использующие клетки, безопасность и эффективность которых еще не установлены для применения в терапевтических или исследовательских целях (КИ, инициированные исследователями – академическими институтами (Investigator Initiated Trials, IIT))⁸ [4]. Разрешение на применение медицинских технологий для продуктов, относящихся к первому классу опасности (аллогенные клетки, индуцированные плюрипотентные клетки, генетически модифицированные и ксеногенные клетки), выдается Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) на основании

⁵ Regulation (EC) No. 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.

⁶ Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union EMEA/72144/2006 (rev). European Medicines Agency, 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-compassionate-use-medicines-european-union_en.pdf

Code of Federal Regulations 21 CFR 312.305. <https://ecfr.io/Title-21/Section-312.305>

⁷ Compassionate_use_program. European Medicines Agency, 2016. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/02-HMA_Strategy_Annual_Reports/08_HMA_Publications/2016_04_HMA_Compassionate_use_program.pdf

⁸ Ministry of Health, Labour and Welfare. Handling of the Act on the Safety of Regenerative Medicine, the Order for Enforcement of the Act on the Safety of Regenerative Medicine, and the Ordinance for Enforcement of the Act on the Safety of Regenerative Medicine, 2014. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000063606.pdf>

предварительного обзора по качеству и доклиническим исследованиям, проведенного специальными сертифицированными комитетами (Certified Special Committees for Regenerative Medicine, CSCRM). Всего в Японии действуют 73 CSCRM для рассмотрения продуктов первого класса. В сферу ответственности этих CSCRM отнесены и продукты, относящиеся ко второму классу опасности (клетки для негомологического использования, суспензии клеток). После CSCRM возможность применения продуктов первого и второго классов подтверждается MHLW. Продукты третьего класса опасности (клетки для гомологического использования или подвергающиеся минимальным манипуляциям, бесклеточные продукты) рассматривают другие сертифицированные комитеты (Certified Committees for Regenerative Medicine, CCRM) без дальнейшего подтверждения MHLW⁹.

По состоянию на 2022 г. подавляющее большинство (97%) заявок на применение медицинских технологий в рамках Safety Act были рассмотрены по препаратам клеточной терапии второго и третьего классов опасности для целей терапевтического применения. Заявки на применение в исследовательских (количество заявок $n=20$) и терапевтических ($n=6$) целях препаратов первого класса рассматривались CSCRM только в 2021–2022 гг. [4]. Необходимо отметить, что за период 2014–2022 гг. в соответствии с Safety Act было одобрено и задокументировано 3467 введений клеток человеку: 117 препаратов относились ко второму классу опасности, 3350 – к третьему классу опасности. [5]. Большинство клеток применялись в стоматологии при пародонтите и имплантации ($n=1513$, из них только 3 препарата второго класса опасности) и при злокачественных новообразованиях ($n=1215$, все препараты третьего класса опасности). Препараты второго класса опасности были все аутологичными и применялись преимущественно в следующих случаях:

- повреждение мышц/сухожилий/связок, остеоартрит, повреждение мягких тканей ($n=27$);
- заболевания кожи (атопический дерматит, атрофия кожи, кожные рубцы, дермальная атрофия и другие) ($n=30$);
- рефрактерная язва, болезнь Бюргера, облитерирующий атеросклероз, ишемия нижних

конечностей / тяжелая ишемия конечностей / заболевание периферических артерий ($n=6$);

- нарушение кровообращения мозга, инсульт, инфаркт головного мозга ($n=5$);
- косметические манипуляции – улучшение состояния кожи / омоложение ($n=41$).

По типам клеток препаратов второго класса опасности наиболее часто применялись фибробласты ($n=37$), адипоциты и стволовые клетки из жировой ткани ($n=32$), мезенхимальные стволовые клетки ($n=23$) [5].

Среди препаратов третьего класса опасности только островки Лангерганса были предназначены для аллогенного применения (в России данные типы клеток отнесены к объектам трансплантации¹⁰). Наиболее часто применяемыми в Японии (главным образом, в ортопедии и стоматологии) в рамках медицинских технологий третьего класса опасности в регенеративной медицине является плазма, обогащенная тромбоцитами (platelet-rich plasma, PRP) [6]. Необходимо обратить внимание, что в России четко статус PRP в настоящее время не определен, однако следует учитывать, что проведение минимальных манипуляций при приготовлении и гомологическое применение позволяют его рассматривать как препарат крови.

Необходимо отметить возможность использования в Японии результатов ИТ, проводимых академическими институтами в соответствии с Safety Act, для получения государственной регистрации согласно PMD Act: известно о шести препаратах ГКТ, имеющих государственную регистрацию на основе ИТ: Stemirac® (Nipro), Ocural® (Japan Tissue Engineering), Delytact (Daiichi Sankyo), Sakracy (Hirosaki LI), Vyznova™ (Aurion Biotech), при расширении показаний к применению: JACE (Japan Tissue Engineering) (таблица 1). В настоящее время генная терапия *in vivo* также рассматривается на предмет включения в сферу действия Safety Act¹¹.

Тайвань

Аналогично законодательству Японии с целью расширения доступа пациентов к клеточной терапии на Тайване в 2016 г. было принято двойное регулирование (регистрация и медицинские технологии) в отношении продуктов ГКТ [7].

⁹ Nishikawa A. Regulatory framework and current status of regenerative medical products in Japan. Global Bio Conference 2023, 1 Sep, 2023.

¹⁰ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской академии наук от 04.06.2015 № 306н/3 «Об утверждении перечня объектов трансплантации».

¹¹ Nishikawa A. Regulatory framework and current status of regenerative medical products in Japan. Global Bio Conference 2023, 1 Sep, 2023.

Нормативно-правовая база для клеточной терапии как медицинских технологий включает «Положение, регулирующее применение специальной техники медицинского обследования и медицинских устройств» (Regulation Governing the Application of Specific Medical Examination Technique and Medical Device, RASMET), также известное как «Специальное регулирование клеточной терапии» (Special Regulation for Cell Therapy, SRCT) в соответствии с «Законом об обращении лекарственных средств регенеративной медицины» (Regenerative Medicinal Product Management Act, RMPMA) [7, 8].

Условиями для применения в медицинском учреждении препаратов клеточной терапии являются:

- сертификация медицинского персонала после прохождения обучающих курсов по правилам применения клеточной терапии, этическим аспектам, управлению подразделением по обработке клеток и сообщению о нежелательных явлениях, наличие опыта участия в КИ конкретного метода клеточной терапии;
- медицинские учреждения обязаны иметь сертификат стандартизированного центра GTP (Good Tissue Practice) или сотрудничать с такими центрами для получения готовых продуктов;
- наличие плана лечения, который должен быть представлен регулирующему органу – Министерству здравоохранения и социального обеспечения (Ministry of Health and Welfare, MoHW).

Согласно SRCT и RMPMA в качестве медицинских технологий клеточной терапии на Тайване определены 6 типов аутологичных продуктов, имеющих низкий риск применения и ожидаемую/предсказуемую эффективность на основе накопленного клинического опыта по конкретным показаниям, которые не требуют клинических доказательств для применения в рамках медицинских технологий (табл. 2). По состоянию на октябрь 2021 г. в общей сложности 79 медицинским учреждениям было выдано разрешение на использование клеточных технологий, большинство из которых (60%) направлены на борьбу с онкологическими заболеваниями; индуцированные цитокинами клетки-киллеры (Cytokine-Induced Killer T-cells, CIK) являлись наиболее используемыми в одобренных медицинских учреждениях. Продукты на основе химерных антигенных рецепторов (как и все

генетически модифицированные клетки, а также клетки, комбинированные с медицинскими изделиями) определены как препараты высокого риска, требующие проведения полного цикла разработки для регистрации (или условной регистрации на основе фазы 2 КИ) [9].

Для получения разрешения на использование аутологичных клеточных продуктов в рамках технологий, не включенных в утвержденный список (табл. 2), требуются клинические доказательства их эффективности и безопасности. Полномочиями по экспертизе, выдаче разрешений на применение и надзору наделяются два комитета MoHW по надзору за использованием продуктов клеточной терапии в медицинской практике. В последние годы в Японии и на Тайване обсуждается возможность использования данных об эффективности, полученных для клеточных препаратов в рамках медицинских технологий, в качестве подтверждающих доказательств для разработки ЛП в целях регистрации [9, 10].

Китай

В Китае ЛП клеточной терапии могут применяться после государственной регистрации, в ходе проведения КИ или в рамках медицинских технологий (препараты на основе стволовых клеток, включая эмбриональные и индуцированные плюрипотентные клетки). Категория препаратов для *in vivo* генной терапии в законодательстве Китая определяется только как лекарственные средства и требует полного цикла разработки для регистрации [11, 12]. Государственная регистрация препаратов ГКТ осуществляется Государственным управлением по надзору и контролю медикаментов (National Medical Products Administration, NMPA) [13], а медицинские технологии входят в круг ответственности Государственного комитета по здравоохранению (National Health Commission of the People's Republic of China, NHC), который в 2015 г. установил основные стандарты клинического применения стволовых клеток¹². Разрешение на клиническое применение технологии стволовых клеток выдается при соблюдении требований, аналогичных предъявляемым к производству и проведению КИ ЛП в целях государственной регистрации: соответствие производства правилам надлежащей производственной практики, установленные меры по предотвращению перекрестной контаминации препаратов в ходе производственного

¹² National Health Commission of the People's Republic of China. Меры по управлению клиническими исследованиями стволовых клеток, 2015. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s3581/201508/28635ef99c5743e294f45e8b29c72309.shtml>

Таблица 2. Перечень типов клеток с низким риском применения, разрешенных для использования в рамках медицинских технологий на Тайване**Table 2.** Types of cell technologies considered low risk and approved for use in Taiwan

Тип клеток <i>Cell type</i>	Показания к применению <i>Indication</i>	Количество медицинских учреждений, получивших разрешение на применение (%) <i>Number of healthcare institutions authorised to use cell technologies (%)</i>
Аутологичная трансплантация CD34 ⁺ стволовых клеток периферической крови <i>Autologous transplantation of CD34⁺-selected peripheral blood stem cells</i>	Гематологические злокачественные новообразования, включая лейкозы (исключая хроническую фазу хронического миелолейкоза), лимфомы и множественную миелому Хронический ишемический инсульт Тяжелая ишемия нижних конечностей <i>Haematological malignancies including leukaemia (excluding the phase of chronic myeloid leukaemia), lymphoma, and multiple myeloma</i> <i>Chronic ischaemic stroke</i> <i>Severe lower limb ischaemia</i>	Нет данных <i>No data</i>
Аутологичная иммунотерапия (CIK, DC, TIL, NK, DC-CIK, гамма-дельта Т-клетки и адоптивная трансплантация Т-клеток) <i>Autologous immunotherapy (CIK, DC, TIL, NK, DC-CIK, gamma-delta T-cells, and adoptive T-cell transplants)</i>	Гематологические злокачественные новообразования, при которых стандартное лечение неэффективно Стадия 1–3 для солидных опухолей, когда стандартное лечение неэффективно Стадия 4 для солидных опухолей <i>Haematological malignancies (when standard treatment is ineffective)</i> <i>Stage 1–3 solid tumours (when standard treatment is ineffective)</i> <i>Stage 4 solid tumours</i>	CIK – 33, DC – 24, NK – 8, DC-CIK – 11
Трансплантация стволовых клеток, полученных из аутологичной жировой ткани <i>Autologous adipose tissue-derived stem cell transplantation</i>	Тяжелая или хроническая рана, не заживающая в течение не менее шести недель Ожоги большой площади или повреждения кожи ≥20 % общей площади поверхности тела Дефекты подкожно-жировой клетчатки и мягких тканей Дегенеративный артрит и дефекты хряща коленного сустава Комбинированная или адъювантная терапия поверхностными минимально инвазивными методами <i>Difficult or chronic wounds persisting for ≥6 weeks</i> <i>Large burns or skin damage of ≥20% of the total body surface area.</i> <i>Subcutaneous and soft tissue defects</i> <i>Degenerative arthritis and knee cartilage defects</i> <i>Superficial minimally invasive combination or adjuvant therapy</i>	9
Аутологичная трансплантация фибробластов <i>Autologous fibroblast transplantation</i>	Дефекты кожи: заполнение и восстановление морщин, неровностей и шрамов Дефекты подкожно-жировой клетчатки и мягких тканей Комбинированная или вспомогательная терапия другими малоинвазивными методами <i>Filling and repair of skin defects such as wrinkles, pits, and scars</i> <i>Subcutaneous and soft tissue defects</i> <i>Other minimally invasive combination or adjuvant therapy</i>	1
Аутологичная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга <i>Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation</i>	Дегенеративный артрит и дефекты хряща коленного сустава Хронический ишемический инсульт Травма спинного мозга <i>Degenerative arthritis and knee cartilage defects</i> <i>Chronic ischaemic stroke</i> <i>Spinal cord injury</i>	8
Аутологичная трансплантация хондроцитов <i>Autologous chondrocyte transplantation</i>	Дефекты хряща коленного сустава <i>Knee cartilage defects</i>	6

Таблица составлена авторами на основании данных [9] с изменениями / The table is adapted by the authors from [9]

Примечание. CIK – цитокин-индуцированные Т-киллеры; DC – дендритные клетки; NK – клетки натуральные киллеры.**Note.** CIK, cytokine-induced killer T-cells; DC, dendritic cells; NK, natural killer cells.

процесса, непрерывное и стабильное производство препаратов с постоянным качеством, прослеживаемость исходного материала, препарата и пациента, наличие системы управления качеством, уполномоченного лица по качеству, хранение всех документальных записей после последнего применения препарата в течение 30 лет, соответствующей квалификации персонала, наличие в медицинском учреждении местного этического комитета и других.

Научным обоснованием применения стволовых клеток должно быть отсутствие эффективных препаратов или методов лечения заболевания, значительные преимущества терапии перед традиционным лечением или неудовлетворенные медицинские потребности для здравоохранения. В ходе процедуры получения разрешения на применение медицинской технологии контроль качества препаратов стволовых клеток и производственный процесс оценивается Центром сбора и обработки клеток (Cell Collection and Research Center) Института по контролю биологических лекарственных препаратов (Institute for Biological Products Control). К 2019 г. около 30 препаратов на основе стволовых клеток прошли экспертизу для применения в рамках медицинских технологий¹³.

К подобному механизму поддержки разработок инновационных лекарственных средств в Китае относятся и ИТ, результаты которых в случае доказательства соответствия условий их проведения правилам надлежащей клинической практики могут являться основанием для получения разрешения на проведение КИ в целях регистрации (Investigational New Drug, IND), например в мае 2022 г. Центром оценки лекарственных средств (Center for Drug Evaluation) NMPA была одобрена заявка IND на основе результатов ИТ препарата на основе технологии химерных антигенных рецепторов equescabtagene autoleucel (IASO Bio) для лечения аутоиммунного заболевания – миелита зрительного нерва [14].

Кроме того, согласно ст. 76 Drug Administration Law в Китае существует механизм применения ЛП (при отсутствии аналогов на рынке), изготавливаемых в медицинских учреждениях, что должно быть одобрено отделом по надзору

за ЛП Центра оценки ЛС и административным управлением конкретной провинции. Такие ЛП не могут продаваться, но могут передаваться и использоваться в назначенных медицинских учреждениях. Кроме того, незарегистрированные ЛП могут применяться по специальным разрешениям в определенных пилотных зонах международного медицинского туризма, а также в специальных медицинских учреждениях материкового Китая могут применяться срочно необходимые ЛП, ранее используемые в провинциях Гонконг и Макао¹⁴.

Республика Корея

Использование минимально манипулированных клеток, как аутологических, так и аллогенных, для гомологичного и негомологичного применения одобрено в клинической практике в Республике Корея. Однако если производство таких клеточных продуктов осуществляется за пределами медицинских учреждений, органы здравоохранения рассматривают минимально манипулированные клетки как продукты, требующие регистрации [15, 16].

В 2020 г. в Республике Корея вступил в силу закон «О безопасности и поддержке передовой регенеративной медицины и передовых биологических препаратов» (Act on the Safety of and Support for Advanced Regenerative Medicine (ARM) and Advanced Biological Products (ABP), ARMA), который регламентирует клиническое применение препаратов ГКТ, помимо целей коммерциализации, в рамках медицинского лечения или медицинских услуг (ARM track)¹⁵. До принятия ARMA препараты генной и клеточной терапии для регенеративной медицины законодательно не определялись как «законные медицинские услуги» [17]. Использование исследуемых препаратов ГКТ в терапевтических целях (медицинское лечение), а также для ИТ возможно при следующих условиях: наличие одобрения на клиническое применение от национальных регуляторных органов, отсутствие на рынке одобренных альтернативных методов лечения по конкретным показаниям и использование исследуемых препаратов для лечения тяжелых заболеваний.

КИ ARM контролируются Министерством здравоохранения и социального обеспечения (Ministry

¹³ National Health Commission of the People's Republic of China. Rules coming for stem cell products. http://en.nhc.gov.cn/2019-04/11/c_74997.htm

¹⁴ Center for Drug Evaluation, NMPA. Drug Administration Law, 2019. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/43c28bd3a5d4eda90ad09d82c1c9d017>

¹⁵ Korean Law Information Center. Act on the safety of and support for advanced regenerative medicine and advanced biological products. https://elaw.klri.re.kr/eng_mobile/viewer.do?hseq=56486&type=part&key=37

Korean Law Information Center. Enforcement decree of the act on the safety of and support for advanced regenerative medicine and advanced biological products. https://elaw.klri.re.kr/eng_mobile/viewer.do?hseq=63691&type=part&key=37

of Health and Welfare), а также должны быть заранее одобрены Комитетом по передовой регенеративной медицине и по пересмотру политики в отношении передовых биологических препаратов (Advanced Regenerative Medicine and Advanced Biological Products Policy Review Committee) [18]. Разрешение на проведение КИ в целях коммерциализации АРР выдается Министерством безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (Ministry of Food and Drug Safety, MFDS). Программа ARM классифицирует методы лечения по степени риска — с низким, умеренным или высоким риском.

Клиническое применение клеток, полученных с использованием передовых технологий, например эмбриональных стволовых клеток, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток и CAR-T-клеток, отнесено к группе высокого риска. КИ высокого риска должны пройти дополнительный этап оценки со стороны MFDS. Как для целей коммерциализации, так и в рамках медицинского лечения только сертифицированные медицинские учреждения могут подавать заявки на КИ клеток этих классов, и только центры обработки клеток, сертифицированные MFDS, могут предоставлять терапевтические клетки. Медицинские учреждения, занимающиеся заготовкой и обработкой клеток для поставки компаниям, занимающимся клеточной терапией, должны иметь специальную лицензию (Management Business for Human Cells, etc.), подтверждающую заготовку и обработку клеток в соответствии с надлежащей производственной практикой (GMP). В свою очередь компаниям, занимающимся клеточной терапией, требуется лицензия для прямой закупки клеток в больницах [2, 18]. С целью поддержки передовых технологий в Республике Корея был создан Фонд по развитию регенеративной медицины (Regenerative Medicine Acceleration Foundation) и определены учреждения по внедрению передовых технологий, которых на середину 2022 г. насчитывалось 43, а сертифицированных на применение препаратов регенеративной медицины медицинских учреждений — 19 [17].

Регулирование применения незарегистрированных препаратов генной и клеточной терапий в Российской Федерации

В России до 2012 г. применение жизнеспособных клеток человека в медицинской практике осуществлялось в рамках новых медицинских

технологий¹⁶. Затем до момента вступления в силу Федерального закона Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (180-ФЗ) и Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «Об утверждении Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», содержащих порядок государственной регистрации препаратов ГКТ (биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) или высокотехнологичных ЛП соответственно), применение / государственная регистрация клеточных препаратов никак не регулировались. С 1 апреля 2024 г. вступают в силу поправки в 180-ФЗ (статья 32.1) в части препаратов на основе жизнеспособных клеток человека. Согласно изменениям в законодательстве производство и применение БМКП для исполнения индивидуального медицинского применения будет осуществляться медицинской организацией на основании разрешения на его производство и применение без государственной регистрации. Эти изменения в национальном законодательстве предусматривают аналогичный механизм применения незарегистрированных препаратов передовой терапии (ГКТ), существующий в ЕС (hospital exemption). Однако в настоящее время никак не регламентировано определение индивидуального БМКП, что затрудняет понимание возможного его клеточного состава и способа применения: индивидуальный БМКП может быть только для аутологичного или и для аллогенного применения.

Кроме того, необходимо обратить внимание и на неопределенность возможности изготовления такого БМКП учреждениями (например, академическими научно-исследовательскими институтами или контрактными производственными площадками), не имеющими клинической базы, и, соответственно, применение медицинскими учреждениями, не имеющими возможности создания площадки по наработке индивидуальных БМКП: возможно ли применение таких БМКП для индивидуального применения на основе партнерского соглашения между этими учреждениями с определенными обязательствами по сохранению качества препарата при транспортировке (обоснованными предварительными исследованиями).

Данная проблема актуальна, например, для продуктов, разработанных еще в конце 1990-х годов в Институте цитологии РАН (Санкт-Петербург) и применяющихся в рамках новых медицинских

¹⁶ Перечень медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике. <http://www.roszdravnadzor.ru/documents/12545>

технологий. «Эквивалент дермальный» и «Пласт кератиноцитов многослойный» для лечения термических поражений, трофических язв и ран другой этиологии были единственными зарегистрированными в России медицинскими изделиями, в которых использовались жизнеспособные клетки кожи человека. Государственная регистрация данных медицинских изделий была произведена на основе проведенных технических и токсикологических исследований, однако срок действия регистрационных удостоверений истек в 2012 г., а новые законодательные нормы Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323 «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации» не содержали понятия «новая медицинская технология» и не позволяли далее применять эти медицинские изделия в рамках медицинских технологий. «Эквивалент дермальный» применялся на базе Военно-медицинской академии, Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» и Городской больницы № 14 (Санкт-Петербург) [19]. Дендритно-клеточные вакцины, разработанные в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, также применялись с 2010 до 2012 г. как новые медицинские технологии¹⁷ [20].

Разработки Института цитологии РАН и ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России являются наглядным примером транслирования научных разработок в медицинскую практику и их эффективного применения в течение почти двух десятков лет. С целью легального внедрения в национальную клиническую практику инновационных препаратов ГКТ, особенно для лечения жизнеугрожающих заболеваний и состояний или отнесенных к неудовлетворенным медицинским потребностям, можно рассмотреть опыт Республики Корея или Тайваня, которые в ходе регуляторных реформ индивидуально рассматривали ранее зарегистрированные (в Республике Корея) или используемые в течение длительного времени аутологичные продукты, по которым имеется определенная база сведений о безопасности и эффективности (Тайвань).

Следует отметить и отсутствие легальной возможности в России получить разрешение и проводить ИТ исследовательских препаратов ГКТ, прежде всего разработанных российскими

академическими центрами и предназначенных для терапии небольшой группы или отдельных пациентов с редкой и (или) особо тяжелой патологией при отсутствии эффективных ЛП и (или) методов лечения (например, при ультраредких генетических заболеваниях, рефрактерных и рецидивирующих онкологических заболеваниях, антибиотикоустойчивых инфекционных заболеваниях и некоторых других). Такая возможность в законодательстве стран Восточной Азии предусматривается.

Заключение

Проведенный анализ нормативно-правовой базы по транслированию последних достижений в области клеточной биологии и генетических технологий в клиническую практику в странах Восточной Азии свидетельствует об изменении в последнее время регуляторных подходов к применению незарегистрированных препаратов ГКТ. Законодательно введены нормы и требования к производству и использованию таких препаратов в медицинской практике: обязательное соответствие требованиям правил надлежущей производственной практики во всех странах и получение лицензии на производство, рассмотрение предварительного обоснования применения незарегистрированных препаратов ГКТ регуляторными органами или специальными комитетами, различные подходы к классификации применения исследовательских препаратов ГКТ по степени опасности, утвержденные реестры медицинских учреждений для применения, необходимый мониторинг и контроль за пациентами после применения.

Следует отметить, что в рамках медицинских технологий (Япония, Китай, Тайвань) или услуг (Республика Корея) применяются только инновационные препараты на основе клеток, в том числе генетически модифицированных или индуцированных плюрипотентных, препараты генной терапии *in vivo* могут применяться только в рамках ИТ.

В России в настоящее время нормативно-правовое поле для применения индивидуальных БМКП только формируется: предстоит разобраться с областью применения и фактическим внедрением в практику изменений в Федеральный закон Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», вступающих в силу с 01.04.2024.

¹⁷ Разрешение Росздравнадзора от 26.10.2010 ФС № 2010/390 «Иммунотерапия костномозговыми предшественниками дендритных клеток, сенсibilизированных фотомодифицированными опухолевыми клетками *in vivo*, больных с диссеминированными солидными опухолями».

Для транслирования отечественных разработок ГКТ в медицинскую практику Российской Федерации может быть использован опыт введения в медицинскую практику препаратов ГКТ в странах Восточной Азии, особенно в плане

применения препаратов на основе накопленного клинического опыта по конкретным показаниям, и возможности закрепления в национальном законодательстве легального проведения исследовательских КИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Горенков ДВ, Хантиминова ЛМ, Гусева СГ, Меркулов ВА. Проблемные аспекты разработки и регистрации генотерапевтических препаратов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(1):6–22.
Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Gorenkov DV, Khantimirova LM, Guseva SG, Merkulov VA. Challenges in development and authorisation of gene therapy products. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(1):6–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-1-6-22>
2. Tanaka T, Karasawa H, Yasumoto M, Choi BH, Chang R, Komuro M, et al. Non-clinical, quality and environmental impact assessments of cell and gene therapy products: Report on the 5th Asia Partnership Conference of Regenerative Medicine – April 7, 2022. *Cytotherapy*. 2023;25(7):683–98. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.03.012>
3. Cuende N, Ciccocioppo R, Forte M, Galipeau J, Ikonomou L, Levine BL, et al. Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products. *Cytotherapy*. 2022;24(7):686–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.03.007>
4. Ikka T, Fujita M, Hatta T, Isobe T, Konomi K, Onishi T, et al. Difficulties in ensuring review quality performed by committees under the Act on the Safety of Regenerative Medicine in Japan. *Stem Cell Reports*. 2023;18(3):613–7. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2023.01.013>
5. Fujita M, Hatta T, Ide K. Current status of cell-based interventions in Japan. *Cell Stem Cell*. 2022;29(9):1294–7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.08.003>
6. Arita A, Tobita M. Current status of platelet-rich plasma therapy under the Act on the Safety of Regenerative Medicine in Japan. *Regen Ther*. 2023;23:37–43. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2023.03.001>
7. Tsai TH, Ling TY, Lee CH. Adoption of regulations for cell therapy development: linkage between Taiwan and Japan. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1045–7. <https://doi.org/10.1111/cts.12813>
8. Chen M. Designing regulatory strategies for accelerating regenerative products innovation and patient access in Taiwan. *Cytotherapy*. 2019;21(5):546–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.03.398>
9. Abolarinwa BA, Shaw MK, Lee CH. Perspectives on challenges to cell therapy development in Taiwan: strengthening evidential standards and ways forward. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:789043. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.789043>
10. Takashima K, Morrison M, Minar J. Reflection on the enactment and impact of safety laws for regenerative medicine in Japan. *Stem Cell Reports*. 2021;16(6):1425–34. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.04.017>
11. Yin Ch, Gao J, Li G, Hu H, Zhou L, Lu Sh, Chen X. Gene and cell therapies in China: booming landscape under dual-track regulation. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):139. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01354-9>
12. Wu W, Wang Y, Tang Z, Gao Y, Huo Y. Regulatory oversight of cell therapy in China: government's efforts in patient access and therapeutic innovation. *Pharmacol Res*. 2020;158:104889. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104889>
13. Jiaqi L, Longchang X, Wei W, Wu H. Advanced therapy medicinal products in China: regulation and development. *MedComm (2020)*. 2023;4(3):e251. <https://doi.org/10.1002/mco2.251>
14. Bai H, Zhang Sh. Challenges of investigator-initiated clinical trials to support the new drug development. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi (Chin J Lung Cancer)*. 2022;25(7):511–6. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.31>
15. Han E, Shin W. Regulation of cell therapy products in Korea. *ISBT Sci Ser*. 2015;10(S1):129–33. <https://doi.org/10.1111/vox.12158>
16. Lim JO. Regulation policy on cell- and tissue-based therapy products in Korea. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(23–24):2791–6. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2014.0429>
17. Kim DS, Bae S. Impact and challenges of enactment for advanced regenerative medicine in South Korea. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:972865. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.972865>
18. Lee SK, Lee JH. Cell and gene therapy regulatory, pricing, and reimbursement framework: with a focus on South Korea and the EU. *Front Public Health*. 2023;11:1109873. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1109873>
19. Блинова МИ, Юдинцева НМ, Александер-Синклер ЭИ, Кухарева ЛВ, Нащекина ЮА, Плещак НМ и др. *Эквивалент дермальный ЭД. Разработка и практика применения*. СПб: Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений; 2022.
Blinova MI, Yudinseva NM, Aleksander-Sinclair EI, Kukhareva LV, Nashchekina YuA, Pleskach NM, et al. *Dermal equivalent (DE). Development and application practice*. Saint Petersburg: Publishing and Printing Association of Higher Educational Institutions; 2022 (In Russ.). EDN: CLZEHG
20. Нехаева ТЛ, Камалетдинова АА, Лутфуллин МФ, Табанская ТВ. Современные подходы к оценке качества, проведению доклинических и клинических исследований дендритно-клеточных вакцин в онкологии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(2):148–61.
Nekhaeva TL, Kamaletdinova AA, Lutfullin MF, Tabanskaya TV. Current approaches to quality assessment, non-clinical and clinical studies of dendritic cell vaccines in oncology. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(2):148–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-2-148-161>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.В. Мельникова* – обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; *О.В. Меркулова* – критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; *В.А. Меркулов* – критическое обсуждение и окончательное утверждение текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ekaterina V. Melnikova* reviewed and analysed literature data and drafted the manuscript. *Olga V. Merkulova* participated in the critical discussion and editing of the manuscript. *Vadim A. Merkulov* participated in the critical discussion of the manuscript and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мельникова Екатерина Валерьевна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-3545>
Melnikovaev@expmed.ru

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>
Merkulov@expmed.ru

Меркулова Ольга Владимировна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7013-0394>
Merkulova@expmed.ru

Поступила 16.01.2024

После доработки 31.01.2024

Принята к публикации 12.02.2024

Ekaterina V. Melnikova, Cand. Sci. (Biol).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-3545>
Melnikovaev@expmed.ru

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>
Merkulov@expmed.ru






Olga V. Merkulova, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7013-0394>
Merkulova@expmed.ru

Received 16 January 2024

Revised 31 January 2024

Accepted 12 February 2024



Е.А. Волкова^{1,2} 
Ю.В. Медведев^{1,2} 
Е.Н. Фишер^{1,2}  
И.Е. Шохин³ 

Биовейвер как вид исследования биоэквивалентности

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² ООО «Лаборатория фармацевтических исследований», Большой б-р, д. 42, стр. 1, Москва, тер. Инновационного центра «Сколково», 121205, Российская Федерация

³ ООО «Центр фармацевтической аналитики», Научный проезд, д. 20, стр. 3, Москва, 117246, Российская Федерация

✉ Фишер Елизавета Николаевна; e.fisher@lphr.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Биовейвер – это процедура, которая позволяет оценить биоэквивалентность воспроизведенных лекарственных средств без проведения исследований *in vivo*. Требования к проведению этой процедуры в разных регуляторных документах могут различаться.

ЦЕЛЬ. Сравнение подходов международных и российских регуляторных органов к проведению биовейвера, основанного на биофармацевтической классификационной системе (БКС), рекомендации по проведению теста сравнительной кинетики растворения и определение перспектив дальнейшего совершенствования соответствующих нормативных документов Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализированы требования к проведению биовейвера, описаны процедуры оценки pH-растворимости и проницаемости лекарственных веществ, выполнения теста сравнительной кинетики растворения в различных средах, моделирующих условия желудочно-кишечного тракта, рассмотрены методики интерпретации полученных результатов. Показана роль вспомогательных веществ, которые оказывают влияние на растворимость и проницаемость действующего вещества.





ВЫВОДЫ. Рекомендован методологический подход к проведению процедуры биовейвера *in vitro* в качестве замены исследования биоэквивалентности *in vivo* в соответствии с актуальной нормативной базой ЕАЭС. Перечислены характеристики лекарственных средств, которые являются ограничениями для проведения биовейвера. Обоснована необходимость гармонизации российских и международных требований и руководств.

Ключевые слова: биофармацевтическая классификационная система; БКС; биовейвер; тест сравнительной кинетики растворения; pH-растворимость; проницаемость; всасываемость

Для цитирования: Волкова Е.А., Медведев Ю.В., Фишер Е.Н., Шохин И.Е. Биовейвер как вид исследования биоэквивалентности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(1):42–52. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-537>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ekaterina A. Volkova^{1,2} 
Yury V. Medvedev^{1,2} 
Elizaveta N. Fisher^{1,2} 
Igor E. Shohin³ 

Biowaiver as a Bioequivalence Study Option

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Laboratory of Pharmaceutical Research,
42/1 Bolshoy Blvd, Moscow 121205, Russian Federation

³ Centre of Pharmaceutical Analytics,
20/3 Nauchny Dr., Moscow 117246, Russian Federation

✉ Elizaveta N. Fisher; e.fisher@lphr.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Biowaiver is a procedure for establishing the bioequivalence of generic and reference products without *in vivo* studies. Regulatory requirements for this procedure, as described in a variety of documents, differ in certain features and aspects. These differences need to be analysed.

AIM. The aim was to compare international and Russian regulatory approaches to the Biopharmaceutics Classification System-based biowaivers, provide recommendations on comparative dissolution testing, and outline opportunities for streamlining the regulatory framework of the Eurasian Economic Union (EAEU).

DISCUSSION. In this article, the authors analyse biowaiver requirements and describe procedures for assessing the permeability and pH-dependent solubility of medicines, comparing dissolution profiles in various media that simulate the gastrointestinal environment, and interpreting test results. This paper shows the role of excipients in the solubility and permeability of an active substance.

CONCLUSIONS. The authors recommend a methodological approach to the biowaiver procedure for replacing *in vivo* bioequivalence studies with *in vitro* tests under the current EAEU regulatory framework and list the characteristics of medicines that limit the applicability of the procedure. In conclusion, this article provides a rationale for harmonising the existing guidelines and requirements.

Key words: Biopharmaceutics Classification System; BCS; biowaiver; comparative dissolution test; pH-dependent solubility; permeability; absorption

For citation: Volkova E.A., Medvedev Yu.V., Fisher E.N., Shohin I.E. Biowaiver as a bioequivalence study option. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2024;14(1):42–52. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-537>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

В Правилах¹, действующих в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), биоэвивер (biowaiver) определяется как процедура оценки биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата (ЛП) *in vitro* без проведения клинических исследований. Использование данной процедуры стало возможным после введения в регуляторную практику биофармацевтической классификационной системы (БКС) в 1995 г. и принятия ее Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)

[1–3]. Согласно БКС фармацевтические субстанции разделены на 4 группы в зависимости от их биофармацевтической растворимости и проницаемости (табл. 1).

При этом следует разделять фармакопейную и pH-растворимость. Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ)² растворимость субстанции определяют в воде при температуре 20±2 °С, pH-растворимость определяют не менее чем в трех буферных растворах, приготовленных в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС³, при pH 1,2; 4,5 и 6,8 (и, по возможности,

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

² ОФС.1.2.1.0005.15 Растворимость. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

³ ОФС 2.2.1.3 Растворы и буферные растворы. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. 2020.

Таблица 1. Характеристики субстанций в соответствии с биофармацевтической классификационной системой (БКС)

Table 1. Active substance characteristics according to the Biopharmaceutics Classification System (BCS)

I класс БКС BCS class I	II класс БКС BCS class II
Высокая биофармацевтическая растворимость Высокая проницаемость (амлодипин [4], вилдаглиптин [5], лакозамид [6, 7] и др.) <i>High biopharmaceutical solubility</i> <i>High permeability</i> (amlodipine [4], vildagliptin [5], lacosamide [6, 7], etc.)	Низкая биофармацевтическая растворимость Высокая проницаемость (диклофенак [8], ибупрофен [9] и др.) <i>Low biopharmaceutical solubility</i> <i>High permeability</i> (diclofenac [8], ibuprofen [9], etc.)
III класс БКС BCS class III	IV класс БКС BCS class IV
Высокая биофармацевтическая растворимость Низкая проницаемость (атенолол [10], анастразол [11], циметидин [12] и др.) <i>High biopharmaceutical solubility</i> <i>Low permeability</i> (atenolol [10], anastrozole [11], cimetidine [12], etc.)	Низкая биофармацевтическая растворимость Низкая проницаемость (дигоксин [13], ципрофлоксацин [14] и др.) <i>Low biopharmaceutical solubility</i> <i>Low permeability</i> (digoxin [13], ciprofloxacin [14], etc.)

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

при значении, соответствующем величине константы кислотности (рKa), если рKa находится в диапазоне 1,0–6,8) при температуре 37±1 °C [15, 16].

Согласно Правилам⁴, биовейвер, основанный на БКС, должен включать:

- 1) экспериментальное изучение рН-растворимости субстанции, использовавшейся для производства воспроизведенного ЛП;
- 2) получение данных о всасывании (проникающей способности);
- 3) проведение теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) в трех средах растворения при рН 1,2; 4,5 и 6,8 для 12 образцов каждой серии оригинального (референтного) ЛП и 12 образцов каждой серии воспроизведенного (исследуемого) ЛП.

Международные требования к данной процедуре не противоречат указанным принципам, однако имеют ряд особенностей, например незначительные отличия диапазона рН, критериев приемлемости результатов ТСКР и др. [17]. Кроме того, до 2021 г. согласно руководству FDA⁵ было рекомендовано изучать рН-растворимость при дополнительных значениях рН, равных рKa±1, однако позже требования были приведены в соответствие с требованиями 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) ICH M9⁶.

В Российской Федерации уже имеется достаточный опыт проведения биовейвера [18–20]. Однако переход на регуляторные требования ЕАЭС подразумевает внесение изменений как в процесс выполнения анализа, так и в порядок документирования исследования.

Цель работы – сравнение подходов международных и российских регуляторных органов к проведению биовейвера, основанного на БКС, рекомендации по проведению теста сравнительной кинетики растворения и определение перспектив дальнейшего совершенствования соответствующих нормативных документов ЕАЭС.

Общие требования к проведению биовейвера, основанного на биофармацевтической классификационной системе

Биовейвер допустимо применять при подтверждении биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств; при внесении изменений в досье, требующих подтверждения фармацевтического подобия; для установления биоэквивалентности как между препаратами, применявшимися в начальных фазах клинических исследований, так и выводимыми на фармацевтический рынок ЕАЭС.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁵ Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2017.

⁶ ICH M9 Biopharmaceutics classification system-based biowaivers. EMA/CHMP/ICH/493213/2018.

Биоэвивер как исследование *in vitro* взамен исследования биоэквивалентности *in vivo* допустимо проводить только для препаратов, содержащих субстанции I и III классов БКС [1]. При этом имеется ряд ограничений и требований как к дозированной лекарственной форме препарата, так и к действующему веществу и скорости его высвобождения в среду растворения. Обычно биоэвивер проводят для таблеток, капсул и суспензий для приема внутрь с немедленным высвобождением. С рядом ограничений также возможно проведение этой процедуры для таблеток, диспергируемых в полости рта, растворов для приема внутрь, комбинированных ЛП, ректальных лекарственных форм, эмульсий, ЛП липидов для внутривенного парентерального питания, мицеллообразующих препаратов⁷. Биоэвивер нельзя применять к подъязычным, защитным лекарственным формам и лекарственным формам с модифицированным высвобождением. Для возможности проведения процедуры биоэвивера в сравниваемых препаратах должны быть одинаковые вспомогательные вещества, способные влиять на биоэквивалентность, в одних и тех же или сопоставимых количествах. Следует отметить, что эти требования в первую очередь относятся к препаратам, содержащим субстанции III класса БКС, а для препаратов, содержащих субстанции I класса, являются рекомендуемыми вследствие меньшего влияния вспомогательных веществ на адсорбцию препарата, однако абсолютно исключить это влияние нельзя. Согласно ICH M9⁸ рекомендуется не превышать 10% различий в составе вспомогательных веществ для препаратов, содержащих субстанции I класса БКС. В документах ЕАЭС указаны более жесткие требования к отклонению содержания вспомогательных веществ в препарате по сравнению с требованиями ICH M9. Сравнение требований приведено в *таблице 2*.

Именно в оценке влияния вспомогательных веществ на абсорбцию заключается вся сложность выполнения регуляторных требований. Совместная работа технологов и фармакологов по выбору вспомогательного компонента, способного влиять на абсорбцию препарата, позволит принять верное решение о возможности

использования процедуры биоэвивера. Для доказательства отсутствия влияния вспомогательных веществ на абсорбцию препарата необходимы данные литературы или собственные эмпирические данные. Так, например, несмотря на то что тальк считается веществом, не влияющим на всасывание, он может снижать абсорбцию хинолонов (налидиксовая кислота, цинкоксалин и др.), фторхинолонов (норфлоксалин, ципрофлоксалин и др.), а также деферипрона, роксадастата и элтромбопага [21–23].

Действующие вещества исследуемого и референтного ЛП также должны быть одинаковыми, допускается использовать субстанции с различием в форме соли только том в случае, если они принадлежат к I классу БКС. Биоэвивер запрещен для субстанций сложных эфиров, стереоизомеров и их смесей, комплексов или производных действующего вещества оригинального (референтного) ЛП и веществ с узким терапевтическим диапазоном. И, наконец, биоэвивер допустимо проводить только для препаратов, обеспечивающих высвобождение равное или более 85% от номинального содержания действующего вещества в среду растворения в течение 15 или 30 мин, то есть характеризующихся как очень быстро или быстро растворимые⁹.

рН-растворимость

В Правилах ЕАЭС и руководстве ICH M9 кратко изложены требования к оценке профиля рН-растворимости, но не приведены примеры ни формата протокола, ни схемы проведения анализа. Более детально подход к определению рН-растворимости описан в руководстве¹⁰ Всемирной организации здравоохранения, однако данный документ имеет разночтения с Правилами ЕАЭС. Поэтому разработка собственного протокола проведения испытания рН-растворимости является задачей лаборатории, выполняющей данный вид исследований.

Фармацевтическая субстанция классифицируется как хорошо растворимая, если ее высшая разовая терапевтическая доза полностью растворяется в 250 мл или менее буферного раствора¹¹.

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁸ ICH M9 Biopharmaceutics classification system-based biowaivers. ЕМА/СНМР/ICH/493213/2018.

⁹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

¹⁰ Protocol to conduct equilibrium solubility experiments for the purpose of Biopharmaceutics Classification System-based classification of active pharmaceutical ingredients for biowaiver. Annex 4, WHO Technical Report Series, No. 1019, 2019.

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Таблица 2. Сравнение критериев сопоставимости препаратов по количественному составу вспомогательных веществ

Table 2. Comparison of similarity criteria for medicinal products based on the quantitative excipient composition

Вспомогательное вещество, тип или наименование <i>Excipient, type or name</i>	Допустимое отличие по содержанию в составе препарата (не более), % от общей массы без учета оболочки <i>Acceptable quantitative difference in excipients (maximum), % of the core weight</i>	
	согласно Правилам ЕАЭС ¹² <i>according to the EAEU requirements¹²</i>	согласно ICH M9 ¹³ <i>according to ICH M9¹³</i>
Наполнители <i>Fillers</i>	±5,0	±10,0
Разрыхлители <i>Disintegrants</i>		
Крахмал <i>Starch</i>	±3,0	±6,0
Другие разрыхлители <i>Other disintegrants</i>	±1,0	±2,0
Связующие вещества <i>Binders</i>	±0,5	±1,0
Смазывающие <i>Lubricants</i>		
Стеарат магния или кальция <i>Magnesium or calcium stearate</i>	±0,25	±0,5
Другие смазывающие <i>Other lubricants</i>	±1,0	±2,0
Скользкие <i>Glidants</i>		
Тальк <i>Talc</i>	±1,0	±2,0
Другие скользкие <i>Other glidants</i>	±0,1	±0,2

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Согласно руководству ICH M9 рекомендуется проводить исследование равновесной pH-растворимости методом встряхивания, причем объем среды растворения может быть и менее 250 мл, если имеющееся оборудование позволяет это выполнить. Наиболее оптимальным является использование либо термостатируемого орбитального шейкера для колб вместимостью 5–10 мл, либо термошейкера для микропробирок типа «Эппендорф». Небольшая вместимость микроцентрифужной пробирки позволяет работать с малыми объемами буферного раствора (от 1 до 5 мл) и небольшой навеской субстанции. Масса навески подбирается исходя

из информации о растворимости субстанции в указанных средах, либо путем анализа данных литературы (например, DrugBank¹⁴ или PubChem¹⁵), либо с помощью инструментов с открытым исходным кодом (например, ChemSpider¹⁶, Virtual Computational Chemistry Laboratory¹⁷ или Swiss ADME¹⁸). Необходимо предусмотреть избыток навески, чтобы обеспечить остаток примерно 30–40% нерастворенного твердого вещества. Следует учитывать, что информация о растворимости в литературе и в расчетных программах обычно указывается для температуры 20 °С, а не 37 °С, поэтому требуется значительный избыток навески.

¹² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

¹³ ICH M9 Biopharmaceutics classification system-based biowaivers. EMA/CHMP/ICH/493213/2018.

¹⁴ База данных лекарственных веществ Университета Альберты (University of Alberta) <https://go.drugbank.com>

¹⁵ База данных химических соединений и смесей Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, NCBI) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

¹⁶ www.chemspider.com

¹⁷ <http://www.vcclab.org>

¹⁸ База данных Швейцарского института биоинформатики (Swiss Institute of Bioinformatics) <http://www.swissadme.ch>

Ни в Фармакопее ЕАЭС¹⁹, ни в ГФ РФ²⁰ не описана методика приготовления буферного раствора рН 1,2, поэтому часто вместо буферного раствора используют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты [24, 25]. Такой раствор не обладает буферной емкостью, поэтому при добавлении фармацевтической субстанции может произойти изменение значения рН. Для определения рН-растворимости важно сохранять избыток фармацевтической субстанции, поэтому компенсаторное добавление HCl или NaOH нежелательно, поскольку приведет к растворению излишка твердого вещества. Исходя из собственной практики, использование среды растворения, приготовленной путем смешения растворов NaCl и HCl согласно рекомендациям Фармакопее ЕАЭС²¹, для ряда фармацевтических субстанций не решает проблему изменения рН при определении рН-растворимости.

Испытания в каждой из сред растворения проводятся в трех повторностях с выдерживанием образцов в термошейкере при постоянной температуре (37 °С) и перемешивании. Продолжительность инкубации не регламентируется ни Правилами ЕАЭС, ни руководством ICH M9, наиболее рациональным будет индивидуальный для каждого препарата подход к выбору временной точки, сопоставимой с периодом нахождения лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте (от 4 до 24 ч). Для определения концентрации вещества в полученном растворе отбирается аликвота надосадочной жидкости и при необходимости разбавляется. Методика количественного определения должна быть валидирована. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) как метод количественного определения предпочтительнее спектрофотометрии, поскольку позволяет оценивать стабильность образцов и детектировать примеси. Для классификации лекарственного вещества по БКС используется значение самой низкой измеренной растворимости в диапазоне рН 1,0–6,8. Если лекарственное вещество нестабильно с разложением >10% относительно свежеприготовленного образца, то растворимость не может быть определена, и, как следствие, лекарственное вещество не может быть классифицировано²².

Отношение дозы субстанции к растворимости (D/S , мл) рассчитывают по формуле:

$$D/S = \frac{D_{\max}}{S}, \quad (1)$$

где D_{\max} – максимальная дозировка лекарственного средства, зарегистрированная в Российской Федерации, мг; S – полученное значение растворимости субстанции, мг/мл.

Для субстанций с высокой рН-растворимостью отношение D/S должно быть ≤ 250 мл.

Проницаемость

Для подтверждения степени всасывания (проникающей способности) согласно требованиям Правил ЕАЭС допускается использовать результаты исследований абсолютной биодоступности лекарственного средства или материального баланса на основании обзора литературы. Однако публикуемые статьи могут не содержать необходимых деталей проведенного исследования, позволяющих судить о качестве полученных результатов. Для ряда лекарственных средств, например введенных на рынок десятилетия назад, подобные исследования не проводились.

Дополнительные данные можно получить *in silico* при помощи, например, инструмента GastroPlus [26] или аналогов [27], однако полученные результаты могут быть использованы исключительно вместе с данными *in vivo* или *in vitro* для скрининга и первичного прогнозирования, но не вместо них, поскольку не оценивают важные физиологические параметры, такие как моторика желудка и кишечника, наличие слизи, влияние белков-переносчиков и др. [28]. Применение механистической модели транзита с улучшенной компартментальной абсорбцией (advanced compartmental absorption and transit, ACAT) для имитации всасывания лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте при пероральном приеме рассматривается в научной литературе [29, 30]. Согласно руководству ICH M9 в случаях недостатка литературных данных предложено изучать проницаемость валидированными и стандартизированными методами *in vitro* с использованием клеток Caco-2 (клеточная линия эпителиального рака толстой кишки человека) [31–33]. При культивировании в виде монослоя клетки Caco-2 дифференцируются с образованием плотных контактов между клетками, что служит моделью парацеллюлярного перемещения соединений через монослой. Более того, клетки Caco-2 экспрессируют белки-транспортёры, белки

¹⁹ ОФС 2.2.1.3 Растворы и буферные растворы. Фармакопее Евразийского экономического союза. Т. 1. 2020.

²⁰ ОФС.1.3.0003.15 Буферные растворы. Государственная фармакопее Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

²¹ ОФС 2.3.9.1 Рекомендации по проведению испытания на растворение. Фармакопее Евразийского экономического союза. Т. 1. 2020.

²² ICH M9 Biopharmaceutics classification system-based biowaivers. EMA/CHMP/ICH/493213/2018.

оттока и ферменты конъюгации фазы II для моделирования различных трансцеллюлярных путей, а также метаболической трансформации тестируемых веществ. Во многих отношениях монослой клеток Caco-2 имитирует эпителий кишечника человека [34].

Монослои клеток Caco-2 обычно культивируют на полупроницаемых пластиковых подложках, которые помещают в лунки многолуночных культуральных планшетов. Затем исследуемые образцы с концентрацией, например, 0,01-, 0,1- и 1-кратной от максимальной дозировки, контрольные соединения с известной доказанной проницаемостью (например, ранитидин как образец низкой проницаемости, кетопрофен или пропранолол как образец высокой проницаемости), контроль транспорта гликопротеина-P (Pgp) (например, родамин 123, дигоксин, паклитаксел, хинидин или винбластин) и ингибитор эффлюкс-транспортера Pgp (например, циклоспорин А) добавляют либо к апикальной (А), либо к базолатеральной (В) сторонам монослоя. Целостность монослоя можно подтверждать измерением сопротивления.

После инкубации из противоположных камер удаляют аликвоты буфера для определения концентрации испытуемых соединений (обычно методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием) и расчета для каждого соединения показателей проницаемости (называемых коэффициентами кажущейся проницаемости, P_{app} , см/с) в обоих направлениях (А→В и В→А), а также для определения отношения между ними как разницы в проницаемости, возникающей из-за активного транспорта. Если отношение P_{app} В→А/А→В меньше 2,0, то вещество не подвергается активному транспорту и не является субстратом Pgp-транспортера. Если при сравнении кажущейся кишечной проницаемости значение P_{app} исследуемой субстанции выше соответствующего значения для внутреннего стандарта, например, ранитидина, и ниже, чем P_{app} пропранолола, это говорит о низкой проницаемости молекулы [33].

Тест сравнительной кинетики растворения

Не менее важным требованием для проведения биовейвера, основанного на БКС, является доказательство немедленного высвобождения действующего вещества из ЛП. Проведение теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) требует той же материально-технической базы, что и проведение фармакопейного теста «Растворение». На этом их сходство

заканчивается и начинаются принципиальные различия, не позволяющие использовать результаты фармакопейного теста и его валидации для процедуры биовейвера [35, 36].

ТСКР для целей биовейвера проводят на 12 образцах не менее двух серий оригинального (референтного) и не менее двух серий воспроизведенного (исследуемого) ЛП в трех средах растворения (фармакопейные буферы pH 4,5 и 6,8, или имитация кишечного сока без ферментов и 0,1 М раствор HCl pH 1,0–1,2, или имитация желудочного сока без ферментов) при температуре 37 ± 1 °С. Объем среды растворения – не более 900 мл. Для проведения исследования используется либо лопастная мешалка со скоростью вращения обычно 50 об./мин, либо вращающаяся корзинка – обычно 100 об./мин.

Критически важно выбрать верную схему отбора проб, обеспечивающую построение корректного профиля растворения ЛП. Несмотря на общую рекомендацию проводить пробоотбор не реже чем через каждые 15 мин, для препаратов, характеризующихся как быстро растворимые (для которых растворение более 85% действующего вещества составляет менее 30 мин), необходимо сократить интервалы пробоотбора до 5 или 10 мин, особенно в период максимального изменения профиля растворения. Обязательными являются точки 15 и 30 мин, поскольку эти данные позволяют классифицировать препарат как очень быстро или быстро растворимый. Таким образом, оптимальной схемой в рамках биовейвера может являться набор точек пробоотбора 5, 10, 15, 20 и 30 мин. Если в течение 15 мин в среду растворения высвободилось более 85% действующего вещества (от номинального количества), то профили растворения признаются эквивалентными без дальнейшей математической оценки. Если в среду растворения высвободилось более 85% действующего вещества в течение 30 мин, то обязательны следующие точки пробоотбора: до истечения 15 мин, на 15-й минуте, точки, когда степень высвобождения составляет около 85% и одна – свыше 85%. Схема 5, 10, 15, 20 и 30 мин удовлетворяет этим требованиям.

Сразу после отбора пробы в качестве превентивной меры возможного сдвига значения pH, изменения объема, концентрации и минимизации отклонений от заданных условий необходимо восполнять отобранный объем среды растворения той же средой и учитывать это в расчетах

степени высвобождения²³. Следует подчеркнуть необходимость контроля pH, особенно если среда растворения обладает низкой буферной емкостью.

Число серий для выполнения ТСКР оригинального и воспроизведенного ЛП в однозначной трактовке указано в п. 14 приложения 4 к Правилам ЕАЭС²⁴: «<...> проводить исследование в отношении более чем 1 серии исследуемых лекарственных препаратов». Под исследуемыми препаратами подразумеваются как оригинальный, так и воспроизведенный. Таким образом, ТСКР в рамках биоэвейвера, основанного на БКС, должно проводиться минимум на двух сериях оригинального и на двух сериях воспроизведенного ЛП.

Сопоставимость получаемых профилей растворения обычно оценивают при помощи фактора сходимости (подобия) f_2 по формуле:

$$f_2 = 50 \times \lg \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} |\bar{R}(t) - \bar{T}(t)|^2}{n}}} \right], \quad (2)$$

где n – количество временных точек; $\bar{R}(t)$ – среднее значение степени высвобождения действующего вещества из референтного ЛП во временной точке t мин, %; $\bar{T}(t)$ – среднее значение степени высвобождения действующего вещества из исследуемого ЛП во временной точке t мин, %.

Профили растворения считаются эквивалентными, если значение f_2 находится в интервале 50,0–100,0. Результат округляют не до целого, а до первого знака после запятой, поскольку физический смысл f_2 заключается в подсчете разницы высвобождения (%) в каждой временной точке, которая должна быть менее 10%. При значении $f_2 < 49,9$ разница составляет более 10%, при значении $f_2 = 49,9$ средняя разница в каждый момент времени составляет ровно 10%, при значении $f_2 > 50$ – менее 10% и при значении $f_2 = 100$ профили считаются идентичными²⁵. Действительно, если значение $|\bar{R}(t) - \bar{T}(t)|^2/n$ из формулы (2) составит ровно 100 (10% в квадрате), то корень квадратный $(1+100)$ будет равен 10,04, отношение $100/10,04$ равно 9,95, десятичный логарифм 9,95 равен 0,998, таким образом $50 \times 0,998 = 49,9$. При значении $f_2 = 49,9$ профили

признаются неэквивалентными, однако округление результата до целого значения 50 приведет к ложноположительному результату [37].

Для расчета $\bar{R}(t)$ и $\bar{T}(t)$ при использовании формулы (2) требуется не менее трех одинаковых временных точек отбора проб для референтного и исследуемого ЛП, не менее 12 результатов определения степени высвобождения действующего вещества (%) для обоих ЛП, не более одного случая превышения уровня 85% для $\bar{R}(t)$ и $\bar{T}(t)$, при этом значение относительного стандартного отклонения (RSD) должно составлять не более 20% для первой временной точки и не более 10% для остальных. Полученные профили должны быть одной формы, не иметь S-образных искривлений, не пересекаться друг с другом [37, 38]. Только при выполнении указанных критериев приемлемости допустимо использовать фактор f_2 как инструмент оценки сопоставимости профилей растворения. В противном случае используются альтернативные методы, наиболее часто – фактор различия f_1 , рассчитываемый по формуле [39]:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^{t=n} |\bar{R}(t) - \bar{T}(t)|}{\sum_{t=1}^{t=n} \bar{Q}_R(t)} \times 100, \quad (3)$$

где $\bar{R}(t)$ – среднее значение степени высвобождения действующего вещества из референтного ЛП во временной точке t мин, %; $\bar{T}(t)$ – среднее значение степени высвобождения действующего вещества из исследуемого ЛП во временной точке t мин, %.

Кроме фактора различия f_1 для оценки сопоставимости профилей растворения применимы функция распределения Вейбулла, многомерный анализ, T^2 -критерий эквивалентности, основанный на расстоянии Махаланобиса, метод бутстреп (bootstrap) для f_2 , сравнение степеней высвобождения в разных временных точках (например, по t -критерию Стьюдента) и др. [38].

Отчет о проведении ТСКР для целей биоэвейвера должен содержать: титульную страницу, страницу подписей, краткое описание исследования, перечень сокращений и используемых понятий, информацию о материалах и оборудовании, о сравниваемых ЛП, об аналитическом стандартном образце, условия проведения ТСКР, информацию о маркировке образцов при проведении исследований,

²³ ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

²⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

²⁵ EMA's current practice and challenges in the evaluation of dissolution profile comparisons in support of minor/moderate product quality changes – Case Studies. M-CERSI workshop "In vitro dissolution profiles similarity assessment in support of drug product quality". Baltimore; 2019. <https://www.pharmacy.umaryland.edu/media/SOP/wwwpharmacyumarylandedu/centers/cersievents/dissolution-similarity/kotzagorgis-slides.pdf>

описание аналитической методики, результаты анализа исследуемых образцов, перечень используемых программных средств, краткое описание валидации используемой аналитической методики, выводы и заключение, список литературы, приложения и отчет о валидации аналитической методики при проведении ТСКР²⁶.

Методология валидации ТСКР для целей био-вейвера требует изложения в рамках отдельной статьи, поскольку био-вейвер следует рассматривать как суррогат биоаналитической методики, а не как фармакопейную процедуру.

Заключение

На основании сравнительного анализа подходов международных и российских регуляторных органов к выполнению основных этапов процедуры

био-вейвера даны рекомендации по проведению испытаний биофармацевтической (рН-зависимой) растворимости, изучению проницаемости и проведению теста сравнительной кинетики растворения. Введение Правил ЕАЭС в регуляторную практику позволило решить часть вопросов, касающихся проведения био-вейвера как испытания *in vitro* в качестве альтернативы исследованиям биоэквивалентности *in vivo*. Несмотря на имеющиеся разночтения в тексте Правил ЕАЭС и руководства ICH М9 в отношении рН-растворимости, проницаемости и оценке влияния вспомогательных веществ, сам факт наличия подобного документа – важный шаг для планомерного развития фармацевтической промышленности в ЕАЭС. Следующим логичным шагом будет гармонизация российских и международных требований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mishra V, Gupta U, Jain NK. Biowaiver: an alternative to *in vivo* pharmacokinetic bioequivalence studies. *Pharmazie*. 2010;65(3):155–61. <https://doi.org/10.1691/ph.2010.9231>
2. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res*. 1995;12(3):413–20. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
3. Becker C, Dressman JB, Amidon GL, Junginger HE, Kopp S, Midha KK, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: isoniazid. *J Pharm Sci*. 2007;96(3):522–31. <https://doi.org/10.1002/jps.20765>
4. Раменская ГВ, Шохин ИЕ, Кулинич ЮИ. Классификации лекарственных веществ по их биофармацевтическим свойствам – БКС и ВДДС. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2012;(1):212–5. Ramenskaya GV, Shohin IE, Kulnich JI. Biopharmaceutical classifications of active pharmaceutical ingredients: BCS and BDDCS. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2012;(1):212–5 (In Russ.). EDN: OZCXTL
5. Bocci G, Oprea TI, Benet LZ. State of the art and uses for the biopharmaceutical drug disposition classification system (BDDCS): new additions, revisions, and citation references. *AAPS J*. 2022;24(2):37. <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00687-0>
6. Celso V, Accennato VC, Costa F, Teixeira LS, Abreu F, Mundim IM, et al. Bioequivalence between two tablets of lacosamide in healthy subjects under fasting condition. *Int Ann Med*. 2018;12(6). <https://doi.org/10.24087/IAM.2018.2.6.556>
7. Swarnkar G, Joshi P, Shah J, Soni N, Anju G. Solubility determination of lacosamide by HPLC with application to the biopharmaceuticals classification system. *IJPE*. 2011;1(1):51–71.
8. Chuasuwana B, Binjesoh V, Polli JE, Zhang H, Amidon GL, Junginger HE, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. *J Pharm Sci*. 2009;98(4):1206–19. <https://doi.org/10.1002/jps.21525>
9. Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Oeser H, Shah VP, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. *J Pharm Sci*. 2005;94(10):2121–31. <https://doi.org/10.1002/jps.20444>
10. Vogelpoel H, Welink J, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, Möller H, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceuticals classification system (BCS) literature data: verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol. *J Pharm Sci*. 2004;93(8):1945–56. <https://doi.org/10.1002/jps.20131>
11. Atiyah Altameemi KK, Abd-Alhammid SN. Anastrozole nanoparticles for transdermal delivery through microneedles: preparation and evaluation. *J Pharm Negat Results*. 2022;13(3):974–80. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.03.152>
12. Jantratid E, Prakongpan S, Dressman JB, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: cimetidine. *J Pharm Sci*. 2006;95(5):974–84. <https://doi.org/10.1002/jps.20614>
13. Zakeri-Milani P, Valizadeh H, Tajerzadeh H, Islambulchilar Z. The utility of rat jejunal permeability for biopharmaceuticals classification system. *Drug Dev Ind Pharm*. 2009;35(12):1496–502. <https://doi.org/10.3109/03639040903037199>
14. Olivera ME, Manzo RH, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ciprofloxacin hydrochloride. *J Pharm Sci*. 2011;100(1):22–33. <https://doi.org/10.1002/jps.22259>
15. Смахова ИЕ, Перова ЮМ, Кондратьева ИА, Родыгина АН, Турецкова НН. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013;(1):50–61. Smekhova IE, Petrova YuM, Kondratieva IA, Rodygina AN, Turetskova NN. Dissolution test and modern approaches

²⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

- to assessing the equivalence of medicinal products (review). *Drug Development and Registration*. 2013;(1):50–61 (In Russ.).
EDN: [OZRXPN](#)
16. Шамаль ЛЛ, Ярушок ТА, Шохин ИЕ, Раменская ГВ. Изучение равновесной биофармацевтической растворимости субстанций ЛС, применяемых при лечении онкологических заболеваний. *Ремедиум*. 2014;(11):73–6. Shamal LL, Yarushok TA, Shokhin IE, Ramenskaya GV. Equivalence study of biopharmaceutical solubility of drug substances used in the treatment of oncological diseases. *Remedium*. 2014;(11):73–6 (In Russ.).
EDN: [ТАКААЗ](#)
 17. Гребенкин ДЮ, Станишевский ЯМ, Шохин ИЕ. Современные подходы к проведению сравнительного теста кинетики растворения (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(1):166–71. Grebenkin DYu, Stanishevskiy YM, Shohin IE. Modern approaches of dissolution profile test (review). *Drug Development and Registration*. 2016;(1):166–71 (In Russ.).
EDN: [WBODJF](#)
 18. Раменская ГВ, Шохин ИЕ, Савченко АЮ, Кулинич ЮИ, Давыдова КС. Процедура «биоивейвер»: современные подходы и общие рекомендации для оценки эквивалентности *in vitro* лекарственных средств немедленно высвобождения. *Рецепт*. 2010;(5):33–9. Ramenskaya GV, Shohin IE, Savchenko AYU, Kulinich Yul, Davydova KS. Biowaiver procedure: current approaches and general guidelines for evaluating the *in vitro* equivalence of immediate release drugs. *Recipe*. 2010;(5):33–9 (In Russ.).
EDN: [OIUTUD](#)
 19. Шохин ИЕ, Раменская ГВ, Василенко ГФ, Малашенко ЕА. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* (процедура «биоивейвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («дженериков»). *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(2):46–8. Shokhin IE, Ramenskaya GV, Vasilenko GF, Malashenko EA. Assessment of the possibility of using comparative *in vitro* dissolution kinetics (biowaiver) instead of *in vivo* bioequivalence evaluation for establishing the interchangeability of generic drugs. *Pharm Chem J*. 2011;45(2):107–9.
<https://doi.org/10.1007/s11094-011-0570-6>
 20. Шохин ИЕ, Раменская ГВ, Ярушок ТА, Зимакова ЕА, Василенко ГФ, Давыдова КС. Процедура «биоивейвер» для витаминных препаратов на примере воспроизведенных лекарственных средств фолиевой кислоты. *Вестник Росздравнадзора*. 2011;(1):67–71. Shohin IE, Ramenskaya GV, Yarushok TA, Zimakova EA, Vasilenko GF, Davydova KS. Biowaiver procedure for vitamins on the example of folic acid generics. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2011;(1):67–71 (In Russ.).
EDN: [QCIMOH](#)
 21. Singh GN, Gupta RP. Adsorption characteristics of norfloxacin to pharmaceutical additives. *Drug Dev Ind Pharm*. 1988;14(13):1845–54.
<https://doi.org/10.3109/03639048809151991>
 22. Thapa P, Paudel B. *In vitro* interactions of ciprofloxacin with selected drugs and excipients. *KUSET*. 2013;(9):1–14.
 23. Бочков ПО, Колыванов ГБ, Литвин АА, Жердев ВП, Шевченко РВ. Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на оптимизацию фармакокинетических свойств лекарственных препаратов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;(1):3–11. Bochkov PO, Kolyvanov GB, Litvin AA, Zherdev VP, Shevchenko RV. Effects of the high-molecular excipients on optimization of the pharmacokinetic properties of drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(1):3–11 (In Russ.).
EDN: [WGCSZ](#)
 24. Дружининская ОВ, Смехова ИЕ. Среда растворения, применяемые в разработке и контроле качества лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):144–50. Druzhininskaya OV, Smekhova IE. Dissolution media used in development and quality control of drugs. *Drug Development and Registration*. 2017;(3):144–50 (In Russ.).
EDN: [ZRODRL](#)
 25. Коцур ЮМ, Флисюк ЕВ, Наркевич ИА. Разработка таблеток 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(2):109–17. Kotsur JuM, Flisyuk EV, Narcevich IA. Development of enteric-coated tablets of sodium 4,4'-(propandiamido)dibenzoate. *Drug Development and Registration*. 2022;11(2):109–17 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-109-117>
 26. Naylor T, Connolly PC, Martini IG, Elder DP, Minekus M, Havenaar R, et al. Use of a Gastro-Intestinal Model and GastroPLUS™ for the prediction of *in vivo* performance. *Industrial Pharm*. 2006;12:9–12.
 27. Boobis A, Gundert-Remy U, Kremers P, Macheras P, Pelkonen O. *In silico* prediction of ADME and pharmacokinetics. Report of an expert meeting organised by COST B15. *Eur J Pharm Sci*. 2002;17(4–5):183–93.
[https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(02\)00185-9](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(02)00185-9)
 28. Шохин ИЕ, Раменская ГВ. Методы прогнозирования кишечной проницаемости лекарственных веществ с применением компьютерного моделирования. *Биомедицина*. 2011;(2):35–40. Shohin IE, Ramenskaya GV. Methods of forecasting the intestinal permeability of medicinal substances with the use of computer simulation. *Biomedicine*. 2011;(2):35–40 (In Russ.).
EDN: [NVYEGB](#)
 29. Agoram B, Woltosz WS, Bolger MB. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;50(1):41–67.
[https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00179-x](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00179-x)
 30. Gigante V, Pauletti GM, Kopp S, Xu M, Gonzalez-Alvarez I, Merino V, et al. Global testing of a consensus solubility assessment to enhance robustness of the WHO biopharmaceutical classification system. *ADMET DMPK*. 2020;9(1):23–39.
<https://doi.org/10.5599/admet.850>
 31. van Breenen RB, Li Y. Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005;1(2):175–85.
<https://doi.org/10.1517/17425255.1.2.175>
 32. Пятигорская НВ, Кравченко АД. Изучение кишечной проницаемости на модели Caco-2 производного фенилтетрагидрохинолидинона с TRPA₁-антагонистической активностью. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):195–201. Pyatigorskaya NV, Kravchenko AD. Caco-2 intestinal permeability study of phenyltetrahydroquinolinedione derivative—TRPA₁ antagonist. *Drug Development and Registration*. 2022;11(3):195–201 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-195-201>
 33. Гребенкин ДЮ, Станишевский ЯМ, Шохин ИЕ, Стойнова АМ, Карпова МА, Корякова АГ и др. Исследование кишечной проницаемости и Pgp-транспорта фосфазида с применением модели Caco-2. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(4):238–42. Grebenkin DYu, Stanishevskiy YM, Shohin IE, Stoinova AM, Karpova MA, Koryakova AG, et al. Caco-2 intestinal permeability and Pgp-affinity of phosphazide. *Drug Development and Registration*. 2017;(4):238–42 (In Russ.).
EDN: [ZTWVHZ](#)

34. Шохин ИЕ, Кулинич ЮИ, Раменская ГВ, Кукес ВГ. Применение биологической модели для оценки кишечной проницаемости *in vitro* – монослоя эпителиальных клеток Caco-2. *Биомедицина*. 2012;(3):91–7.
Shohin IE, Kulnich Yul, Ramenskaya GV, Kukes VG. Application of a biological model for the assessment of intestinal permeability *in vitro* – a monolayer of Caco-2 epithelial cells. *Biomedicine*. 2012;(3):91–7 (In Russ.).
EDN: [PGJLRV](#)
35. Горбунова ЕВ, Горячев ДВ, Горская ТЕ, Богданов АН. Современные подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов локального действия в желудочно-кишечном тракте. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):228–38.
Gorbunova EV, Goryachev DV, Gorskaya TE, Bogdanov AN. Current approaches to demonstration of therapeutic equivalence of locally-acting gastrointestinal drugs. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):228–38 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-228-238>
36. Меньшикова ЛА, Львова АА, Шохин ИЕ, Болдина ЮЕ, Комаров ТН, Медведев ЮВ. Валидация методики количественного определения моксифлоксацина для теста «растворение» методом УФ-спектрофотометрии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(2):94–7.
Menshikova LA, Lvova AA, Shohin IE, Boldina YuE, Komarov TN, Medvedev YuV. Validation of UV-spectrometry assay method for dissolution profile test for moxifloxacin tablets. *Drug Development and Registration*. 2016;(2):94–7 (In Russ.).
EDN: [WYJZKT](#)
37. Yoshida H, Shibata H, Izutsu KI, Goda Y. Comparison of dissolution similarity assessment methods for products with large variations: f_2 statistics and model-independent multivariate confidence region procedure for dissolution profiles of multiple oral products. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(5):722–5.
<https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00904>
38. Шохин ИЕ, Багаева НС, Малашенко ЕА, Кузина ВН. Методы оценки эквивалентности профилей растворения: современный взгляд (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):145–50.
Shohin IE, Bagaeva NS, Malashenko EA, Kuzina VN. Method of estimating the equivalence of dissolution profiles: a modern view (review). *Drug Development and Registration*. 2020;9(2):145–50 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150>
39. Сеткина СБ, Хишова ОМ, Зубкевич ЛВ, Каплин АВ, Каплина ЕВ. Влияние биофармацевтических факторов на эквивалентность *in vitro* воспроизведенных лекарственных средств на основе клопидогреля. *Вестник фармазии*. 2014;(1):33–8.
Setkina SB, Khishova OM, Zubkevich LV, Kaplin AV, Kaplina EV. Impact of the biopharmaceutical factors on the *in vitro* equivalence of clopidogrel containing generic medicines. *Bulletin of Pharmacy*. 2014;(1):33–8 (In Russ.).
EDN: [SEZJSP](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.А. Волкова* – написание текста рукописи, поиск источников литературы; *Ю.В. Медведев* – поиск источников литературы, участие в написании раздела «Тест сравнительной кинетики растворения»; *Е.Н. Фишер* – участие в написании разделов «Биофармацевтическая растворимость» и «Тест сравнительной кинетики растворения»; *И.Е. Шохин* – разработка концепции исследования, участие в написании разделов «Общие требования к проведению биовейвера» и «Проницаемость».

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ekaterina A. Volkova* drafted the manuscript and searched for literature. *Yury V. Medvedev* searched for literature and contributed to drafting the part of the manuscript on comparative dissolution testing. *Elizaveta N. Fisher* contributed to drafting the parts of the manuscript on solubility and comparative dissolution testing. *Igor E. Shohin* conceptualised the study and contributed to drafting the parts of the manuscript on general biowaiver requirements and on permeability testing.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Волкова Екатерина Алексеевна, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9098-1126>
katja_volkova@mail.com

Медведев Юрий Владимирович, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>
y125195@yandex.ru

Фишер Elizaveta Николаевна, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-7669>
e.fisher@lphr.ru

Шохин Игорь Евгеньевич, д-р фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>
i.shohin@cpha.ru

Поступила 16.02.2023

После доработки 17.04.2023

Принята к публикации 22.05.2023

Online first 01.08.2023

Ekaterina A. Volkova, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9098-1126>
katja_volkova@mail.com

Yury V. Medvedev, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>
y125195@yandex.ru

Elizaveta N. Fisher, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-7669>
e.fisher@lphr.ru

Igor E. Shohin, Dr. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>
i.shohin@cpha.ru




Received 16 February 2023

Revised 17 April 2023

Accepted 22 May 2023

Online first 1 August 2023



А.А. Халимова¹ 
А.С. Орлов¹ 
А.А. Таубэ^{1,2} 

Анализ локализации производства биотехнологических лекарственных препаратов в России с учетом происхождения активных фармацевтических субстанций

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

² 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

✉ Халимова Алина Азатовна; alina.khalimova@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. В России проводится последовательная государственная политика по импортозамещению и углублению локализации производства лекарственных препаратов. Целевыми индикаторами реализации стратегии развития фармацевтической промышленности до 2030 г. являются доли препаратов из перечня стратегически значимых лекарственных средств (СЗЛС), производство которых должно быть организовано в Российской Федерации по полному циклу. Биотехнологические препараты занимают лидирующие позиции по темпам роста потребления и входят в СЗЛС, поэтому изучение процесса локализации производства подобных лекарственных средств является приоритетной задачей.

ЦЕЛЬ. Оценка степени локализации производства биотехнологических лекарственных препаратов на российском рынке с учетом страны происхождения активной фармацевтической субстанции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование основывалось на данных Государственного реестра лекарственных средств, базы данных продаж лекарственных препаратов компании DSM Group. Для определения степени локализации производства использовалась специально разработанная программа для платформы Node.js®.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенный анализ показал, что в 2022 г. по полному циклу на территории страны производилось 25,6% всего объема потребляемых биотехнологических препаратов в упаковках и 26,6% в рублях. Импортируемые препараты преобладали в структуре потребления — 33,9 и 31,3% соответственно. На долю препаратов с локализованной стадией вторичной упаковки пришлось 5,8% в упаковках и 25,9% в рублях. Существенную долю в упаковках занимает производство из импортных субстанций — 23,7%, в рублях — 6,2%. По перечню СЗЛС на территории России производятся субстанции для 79% биотехнологических препаратов по номенклатуре, что соответствует производству по полному циклу 32,3 и 10,8% в стоимостном и натуральном выражении.






ВЫВОДЫ. На рынке биотехнологических препаратов сохраняется высокая импортозависимость как от готовых лекарственных средств, так и от импортных субстанций. Несмотря на то что целевые показатели Стратегии «Фарма-2030» в сфере производства биотехнологических препаратов по номенклатуре перечня СЗЛС уже достигнуты, количественные показатели свидетельствуют о необходимости увеличивать объемы выпуска и глубину локализации производства в стране.

Ключевые слова: фармацевтический рынок; биотехнологические лекарственные препараты; локализация производства; импортозависимость; стратегически значимые лекарственные средства; фармацевтические субстанции; антибиотики; гормоны; моноклональные антитела

Для цитирования: Халимова А.А., Орлов А.С., Таубэ А.А. Анализ локализации производства биотехнологических лекарственных препаратов в России с учетом происхождения активных фармацевтических субстанций. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(1):53–61. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-53-61>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Alina A. Khalimova¹  
Alexander S. Orlov¹  
Aleksandra A. Taube^{1,2}  

Analysis of Biopharmaceutical Manufacturing Localisation in Russia Considering the Country of Origin of Active Pharmaceutical Ingredients

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14A Professor Popov St., St Petersburg 197022, Russian Federation

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

✉ Alina A. Khalimova; alina.khalimova@pharminnotech.com

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Russia is pursuing a consistent government policy of import substitution and increasing the localisation of pharmaceutical manufacturing. The Strategy for the Development of the Pharmaceutical Industry until 2030 (Pharma-2030) includes the target share of medicinal products from the List of Strategic Medicines that should be fully localised. Since biotechnological medicinal products have high consumption growth rates and are listed as strategic medicines, it is a priority to study their production localisation process.

AIM. This study aimed to analyse the degree of biopharmaceutical manufacturing localisation in Russia, considering the country of origin of active pharmaceutical ingredients (APIs).

MATERIALS AND METHODS. The study used the State Register of Medicines and sales data of the DSM Group marketing agency. The authors used custom software for the Node.js® platform to determine the degree of production localisation.

RESULTS. The analysis showed that the production process was fully localised for 25.6% (in packages) and 26.6% (in roubles) of all biotechnological medicinal products consumed in Russia in 2022. Imported medicinal products dominated the consumption structure, with a share of 33.9% in packages and 31.3% in roubles. Medicinal products with localised secondary packaging accounted for 5.8% in packages and 25.9% in roubles. Finished dosage forms produced using imported APIs had a significant share of 23.7% in packages and 6.2% in roubles. Russian APIs were used to produce 79% of the biotechnological medicinal products listed as strategic medicines, which corresponded to the full localisation of a share of the consumption structure of 10.8% in packages and 32.3% in roubles.

CONCLUSIONS. The Russian biotechnological market remains heavily dependent on imported finished medicinal products and APIs. Although the Pharma-2030 target for the production of strategic biotechnological products has been achieved, the quantitative indicators show the necessity to increase output and localisation.

Keywords: pharmaceutical market; biotechnological medicinal products; localisation of production; import dependence; strategic medicines; active pharmaceutical ingredients; antibiotics; hormones; monoclonal antibodies

For citation: Khalimova A.A., Orlov A.S., Taube A.A. Analysis of biopharmaceutical manufacturing localisation in Russia considering the country of origin of active pharmaceutical ingredients. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):53–61. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-53-61>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Основным драйвером роста мирового фармацевтического рынка в ближайшие пять лет станут биотехнологии, на которые будет приходиться 35% расходов¹. Биотехнологии являются одновременно и направлением, в котором наиболее активно разрабатываются инновационные лекарственные средства, и, в то же время, позволят сэкономить свыше 290 млрд долларов США в совокупных расходах до 2027 г. за счет разработок новых биоаналогов. Онкология и иммунология являются ведущими терапевтическими областями как по объемам продаж препаратов², так и по количеству их разработок. Около 40% клинических испытаний, запущенных в 2022 г. составляли исследования препаратов против онкологических заболеваний, среди которых CAR-T технологии, НК-клетки, моноклональные антитела³. В ближайшие годы будут расти мировые расходы на лечение аутоиммунных заболеваний в связи с появлением новых лекарственных препаратов и увеличением числа пациентов.

В последнее десятилетие российский фармацевтический рынок активно развивается, в том числе на фоне стратегии импортозамещения и поддержки промышленности. За прошедший период было выведено на рынок более 40 импортозамещающих и инновационных разработок, открыты более 30 новых производственных площадок, в том числе иностранных компаний [1, 2]. Направления инновационных разработок российских компаний совпадают с зарубежными — это противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, противомикробные препараты, а среди лидеров такие компании, как ООО «Биокад», ЦБТ «ХимФар», АО «Р-Фарм» и др. [3].

Государственная политика в фармацевтической отрасли направлена на углубление степени локализации производства жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), а в отношении стратегически значимых лекарственных средств (СЗЛС) — на организацию производства по полному циклу на территории страны. Среди основных методов стимуляции этих процессов — преференции, заложенные в правило «третий лишний» в отношении государственных закупок лекарственных препаратов (ЛП), входящих в перечень ЖНВЛП. Они возникают у поставщиков ЛП при локализации их производства на территории России (РФ) или в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС)⁴. До 2017 г. было достаточно локализовать стадию упаковки и выпускающего контроля качества, но впоследствии правила были изменены⁵ и условием допуска стало производство всех стадий выпуска готовой лекарственной формы (ГЛФ) в РФ или ЕАЭС. Благодаря этим требованиям на рынке существенно возросла доля лекарственных препаратов отечественного производства [4, 5]. С ноября 2018 г. действуют дополнения к правилам «третий лишний». В случае лекарственных препаратов, все стадии производства которых, включая синтез активной фармацевтической субстанции (АФС), реализуются на территории ЕАЭС, действует ценовая преференция в размере 25%.

В принятой Стратегии развития фармацевтической промышленности до 2030 года⁶ («Фарма-2030») среди основных мероприятий обеспечения доступа отечественной продукции на внутренний рынок значится установление приоритета в системе госзакупок для продукции,

¹ Global Use of Medicines 2023: Outlook to 2027. IQVIA. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/the-global-use-of-medicines-2023>

² Там же.

³ Global Trends in R&D 2023: Activity, Productivity, and Enablers. IQVIA. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-trends-in-r-and-d-2023>

⁴ Постановление Правительства Российской Федерации от 30.11.2015 № 1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 02.08.2016 № 744 «О внесении изменений в приложение к постановлению Правительства Российской Федерации от 17 июля 2015 года № 719».

⁶ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 07.06.2023 № 1495-р «Стратегия развития фармацевтической промышленности до 2030 года».

соответствующей перечню СЗЛС, производство которой осуществляется по полному производственному циклу, включая синтез фармацевтических субстанций. Согласно базовому прогнозу развития фармацевтической промышленности к 2030 г. по полному производственному циклу должно быть локализовано 80% всей номенклатуры СЗЛС. Центральное место в перечне СЗЛС занимают биотехнологические лекарственные препараты (БТЛП).

В Решении № 78 Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК)⁷ приведено определение биологических лекарственных препаратов, среди которых указаны БТЛП, а в Решении № 89 Совета ЕЭК⁸ дано определение биотехнологических препаратов. К ним относятся препараты, произведенные при помощи биотехнологических процессов с использованием технологии рекомбинантной ДНК, контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, гибридных технологий, моноклональных антител или других биотехнологических процессов, то есть действующим веществом обычно являются крупные белковые молекулы, обладающие сложной гетерогенной структурой. В работе Ю.В. Олефира и соавт. [6] отмечено отсутствие общепринятой классификации БТЛП, а также необходимость включения в их состав таких групп препаратов, как вакцины, аллергены, бактериофаги и др.

В проведенном исследовании был использован расширенный подход к определению БТЛП и в качестве основного критерия включения в перечень БТЛП выступала технология получения целевого продукта с помощью культивирования клеток различных организмов. В классификацию вошли как исторически сложившиеся группы, традиционно причисляемые к БТЛП, – антибиотики, гормоны стероидной структуры, так и высокотехнологичные генотерапевтические препараты. В рамках ранее предложенной авторами классификации [7] весь пул БТЛП был разделен на две основные части: препараты на основе относительно малых биотехнологических молекул (массой до 1000 Да) и препараты на основе больших молекул (массой свыше 1000 Да). С учетом химической структуры и терапевтического действия выделены 8 классификационных групп: гормоны, моноклональные антитела, (в том числе биспецифические

моноклональные антитела, белки слияния (фьюжн-белки) и конъюгаты), ферменты, рекомбинантные препараты крови (в том числе препараты цитокинов и факторов свертывания крови), вакцины, анатоксины, аллергены и бактериофаги (ВААБ), генотерапевтические препараты, а также препараты на основе малых молекул: антибиотики и гормоны стероидной структуры.

Цель работы – оценка степени локализации производства биотехнологических лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке с учетом страны происхождения активной фармацевтической субстанции.

Материалы и методы

Информационная база БТЛП была создана на основе данных Государственного реестра лекарственных средств⁹ (ГРЛС), инструкций о применении лекарственных препаратов, базы данных продаж лекарственных препаратов компании DSM Group, научных публикаций и патентов.

С помощью разработанной программы на базе библиотеки Puppeteer для платформы Node.js® на языке JavaScript были собраны сведения о стадиях изготовления ГЛФ и странах производства АФС для всех БТЛП, обращавшихся на российском рынке в 2022 г. Программа осуществляет парсинг данных действующих регистрационных удостоверений с сайта ГРЛС по заданным МНН и структурирует их в файле формата JSON для последующей выгрузки в MS Excel.

Анализ проводился согласно схеме, представленной на *рисунке 1*. Препараты были разделены на семь групп по типу локализации производства:

1. ПЦ_рп: лекарственные препараты, субстанция и готовая лекарственная форма которого производятся на одном российском предприятии.
2. ПЦ_рф: лекарственные препараты, готовая лекарственная форма которых производится на российском предприятии из субстанций отечественного производства.
3. Локализация ГЛФ с отечественными и импортными субстанциями: лекарственные препараты, готовая лекарственная форма которых производится на российском предприятии из субстанций и отечественного, и импортного

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

⁹ <https://grls.minzdrav.gov.ru/grls.aspx>

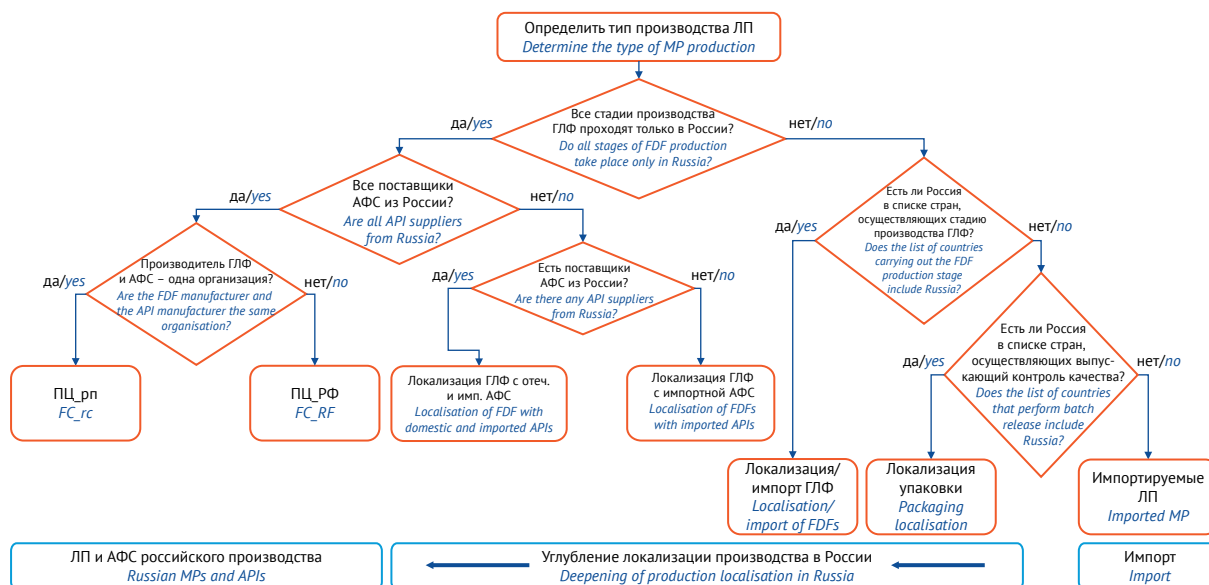


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Схема для определения типа производства лекарственного препарата

Fig. 1. Scheme for determining the type of pharmaceutical production

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; ГЛФ – готовая лекарственная форма; ПЦ_рп – производство полного цикла на российском предприятии; ПЦ_РФ – производство полного цикла из отечественных субстанций; АФС – активная фармацевтическая субстанция.

Note. MP, medicinal product; FDF, finished dosage form; FC_rc, full-cycle production at a Russian manufacturer; FC_RF, full-cycle production from domestic APIs; API, active pharmaceutical ingredient.

производства. Это может быть как одно и то же вещество, так и разные субстанции в комбинированных препаратах. Так, например, при производстве порошка для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения Цефазолин (производитель АО «Биохимик», владелец регистрационного удостоверения ООО «Промомед РУС») используется субстанция от 6 поставщиков – собственного производства АО «Биохимик» и от 5 поставщиков из Китая.

4. Локализация ГЛФ с импортными субстанциями: ГЛФ изготавливается на территории Российской Федерации, а субстанции полностью закупаются в других странах.

5. Локализация/импорт ГЛФ: переходная стадия между импортом готовой лекарственной формы лекарственного препарата и его производством в Российской Федерации. В этом случае все стадии изготовления ГЛФ осуществляются параллельно и на территории Российской Федерации, и в ином государстве. Например, Ребиф® от ООО «Мерк», производящийся из швейцарской субстанции интерферона бета-1а на заводе ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» и на заводах Мерк Сероно С.п.А. в Италии и Швейцарии.

6. Локализация упаковки: на территории Российской Федерации производятся только стадии упаковки/фасовки во вторичную/третичную упаковку и выпускающий контроль качества готовой лекарственной формы препарата. Например, Иларис® от Новартис Фарма АГ, завершающие стадии производства которого локализованы на заводе ООО «СКОПИНФАРМ».

7. Импортируемый лекарственный препарат: все стадии производства ГЛФ и АФС производятся не в Российской Федерации.

Полученные данные были соотнесены с данными аудита продаж лекарственных препаратов от компании DSM Group за 2022 г., что позволило получить количественную оценку локализации производства биотехнологических лекарственных препаратов в Российской Федерации.

Результаты и обсуждение

При анализе международных непатентованных наименований (МНН), обращавшихся на российском фармацевтическом рынке в 2022 г., было выделено 385 МНН БТЛП и более 1500 торговых наименований¹⁰. Наибольшее количество МНН в группе антибиотиков – 129 и моноклональных антител – 70 (рис. 2). Сегмент генотерапевтических препаратов находится в начальной фазе

¹⁰ <https://grls.minzdrav.gov.ru/grls.aspx>

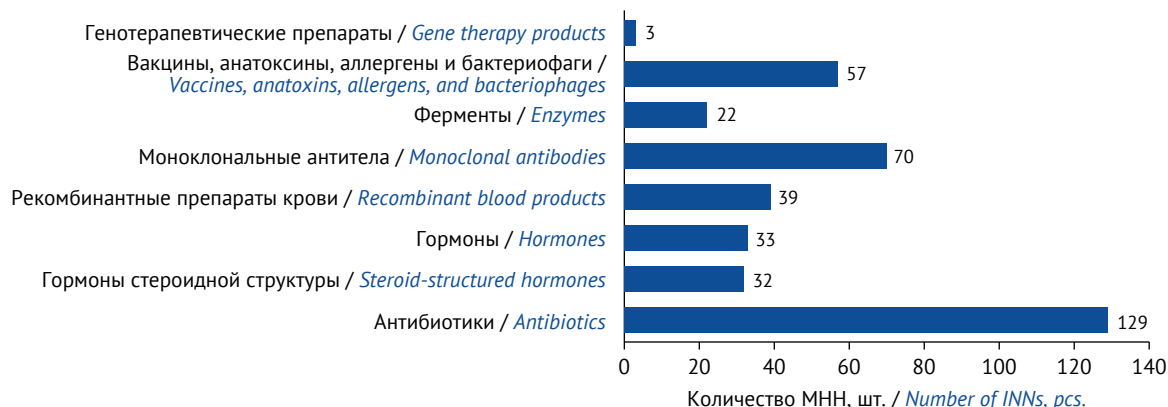


Рисунок подготовлен авторами по данным Государственного реестра лекарственных средств и DSM Group / The figure is prepared by the authors using the State Register of Medicines and sales data provided by the DSM Group marketing agency

Рис. 2. Количество зарегистрированных и представленных в структуре продаж международных непатентованных наименований (МНН) биотехнологических лекарственных препаратов по данным на конец 2022 года

Fig. 2. Number of approved biotechnological medicinal products (as International Nonproprietary Names (INNs)) represented in the sales structure as of the end of 2022

развития [8, 9] – в 2022 г. в него входили только 3 МНН и соответствующие им 3 оригинальных препарата (один отечественный полного цикла производства и два импортных).

По итогам 2022 г. объем российского фармацевтического рынка достиг 2529 млрд руб. и 6190 млн упаковок, доля биотехнологических препаратов составила 18,3% в рублях и 6,6% в упаковках. Сегмент БТЛП показывал более высокие темпы роста, чем российский фармацевтический рынок в целом, – 18,8 против 13,3% в рублях и 3,7 против 1,2% в упаковках. Самыми быстрорастущими сегментами рынка БТЛП стали моноклональные антитела, ВААБ и ферменты. На 80% в рублях и 37% в упаковках продажи БТЛП были представлены государственным сегментом.

Самым крупным сегментом рынка БТЛП в стоимостном выражении являлись моноклональные антитела, за ними с большим отрывом идут антибиотики и препараты ВААБ. В упаковках наибольшие продажи в сегменте антибиотиков и гормонов стероидной структуры (табл. 1).

Анализ степени локализации производства БТЛП показал, что в объеме продаж в стоимостном и в натуральном выражении преобладали импортные препараты, 31,3 и 33,9% соответственно (табл. 1). Велика доля препаратов с локализованной стадией вторичной упаковки – 25,9% в рублях и 5,8% в упаковках. Только 26,6% БТЛП производились в 2022 г. по полному циклу, что соответствовало 25,6% в упаковках. Существенную долю в упаковках занимало

производство ГЛФ из импортных субстанций – 23,7% рынка, в рублях – 6,2%.

Наиболее важными для импортозамещения являются препараты, входящие в СЗЛС. В 2020 г. список был расширен до 215 наименований, причем вакцины в него были включены одной строкой «Вакцины в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям»¹¹, что фактически увеличивает список еще на 33 МНН по данным календарей на 2023 г.

Из списка СЗЛС к биотехнологическим препаратам относятся 100 МНН с учетом вакцин, или 40,5% по номенклатуре. Из них на территории РФ не производятся субстанции для 21 МНН, то есть отечественными субстанциями по номенклатуре обеспечены 79% БТЛП (табл. 2).

В обновленной Стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2030 г. даны планируемые показатели производства лекарственных средств перечня СЗЛС по полному производственному циклу, включая синтез фармацевтической субстанции. Согласно этому документу к 2030 г. по номенклатуре на территории РФ должны производиться 80% СЗЛС в базовом сценарии и 76,74% в консервативном, следовательно, в сегменте БТЛП есть запас по выполнению плана вплоть до 2029 г. В результате количественного анализа продаж биотехнологических препаратов перечня СЗЛС с учетом степени локализации производства, проведенного авторами работы на основе данных продаж DSM Group

¹¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

Таблица 1. Оценка локализации производства биотехнологических лекарственных препаратов по группам, в стоимостном исчислении (руб., %) / в упаковках (%)**Table 1.** Evaluated localisation of biopharmaceutical manufacturing by value (RUB, %) / volume (packages, %)

Виды локализации и импорта <i>Types of localisation and import</i>	Антибиотики <i>Antibiotics</i>	Гормоны стероидной структуры <i>Steroid-structured hormones</i>	Гормоны <i>Hormones</i>	Рекомбинантные препараты крови <i>Recombinant blood products</i>	Моноклональные антитела <i>Monoclonal antibodies</i>	Ферменты <i>Enzymes</i>	Вакцины, анатоксины, аллергены и бактериофаги <i>Vaccines, anatoxins, allergens, and bacteriophages</i>
Импортируемый лекарственный препарат <i>Imported medicinal products</i>	47,7 / 43,8	54,4 / 34,1	29,5 / 17,7	19,6 / 1,3	23,9 / 27,6	75,8 / 11,4	8,6 / 9,4
Локализация готовой лекарственной формы с импортной активной фармацевтической субстанцией <i>Localisation of finished dosage forms (FDFs) with imported active pharmaceutical ingredients (APIs)</i>	26,3 / 25,8	28,3 / 46,1	4,3 / 12,2	1,1 / 0,2	0,2 / 0,5	0,5 / 2,3	0,0 / 0,0
Локализация готовой лекарственной формы с отечественной и импортной активной фармацевтической субстанцией <i>Localisation of FDFs with domestic and imported APIs</i>	6,3 / 8,8	2,0 / 3,2	0,0 / 0,0	0,2 / 0,5	0,0 / 0,0	0,0 / 0,0	2,1 / 11,7
Локализация упаковки <i>Localisation of packaging</i>	9,0 / 2,6	6,1 / 5,7	13,0 / 14,0	0,4 / 0,1	42,4 / 28,4	4,8 / 3,0	33,5 / 29,6
Локализация / импорт готовой лекарственной формы <i>Localisation / import of FDFs</i>	1,7 / 1,0	8,3 / 7,8	33,8 / 32,7	0,1 / 0,0	7,9 / 15,5	6,0 / 4,5	10,0 / 9,7
Производство полного цикла на российском предприятии <i>Full-cycle production at a Russian manufacturer</i>	0,8 / 0,5	0,8 / 2,1	11,0 / 17,6	27,8 / 2,4	11,6 / 6,1	5,1 / 1,4	36,0 / 35,2
Производство полного цикла из отечественных субстанций <i>Full-cycle production from domestic APIs</i>	8,2 / 17,6	0,1 / 1,0	8,5 / 5,9	50,8 / 95,5	14,0 / 21,8	7,9 / 77,4	9,8 / 4,5
Всего, млрд руб. / млн упаковок <i>Total, bln / mln packages</i>	68,9 / 241,2	26,3 / 73,1	41,2 / 17,3	39,7 / 40,7	212,0 / 4,6	22,3 / 1,2	46,2 / 30,5

Таблица составлена авторами по данным DSM Group / The table is prepared by the authors using data of the DSM Group marketing agency

за 2022 г., были получены более низкие показатели. По полному циклу производились в России БТЛП в количестве 32,3% в рублях и 10,8% в упаковках от всего объема потребляемых биотехнологических препаратов, входящих в перечень СЗЛС. При этом использовались при производстве полностью или частично импортные субстанции в 39,6% объема реализованных упаковок, что соответствует 7,1% в стоимостном выражении. Доля импортируемых препаратов в перечне СЗЛС составила 34,3% в упаковках и 9,8% в рублях, а стадия вторичной упаковки была локализована в 39,7% в рублях и 10,5% в упаковках. Еще 11,2% в стоимостном выражении и 4,8% в натуральном находились на стадии перехода между импортом и локализацией, то есть производились

параллельно на территории иностранного государства и в России.

Несмотря на удовлетворительную обеспеченность отечественными субстанциями БТЛП по номенклатуре перечня СЗЛС, количественные показатели рынка свидетельствуют о высокой импортозависимости как от фармацевтических субстанций, так и от импортируемых препаратов.

Заключение

Биотехнологические препараты занимают все более заметное положение на российском фармацевтическом рынке и показывают высокие значения среднего темпа роста, а также являются одним из ключевых направлений разработок российских компаний.

Таблица 2. Стратегически значимые лекарственные средства, производство субстанций которых отсутствует в России**Table 2.** Strategic medicines that include active pharmaceutical ingredients manufactured outside Russia

Группа биотехнологических лекарственных препаратов <i>Group of biotechnological medicinal products</i>	Международные непатентованные наименования, активные фармацевтические субстанции которых не производятся в России <i>INNs of active pharmaceutical ingredients manufactured outside Russia</i>
Гормоны <i>Hormones</i>	Глюкагон; инсулин деглудек <i>Glucagon; insulin degludec</i>
Рекомбинантные препараты крови <i>Recombinant blood products</i>	Пэгинтерферон альфа-2а <i>Peginterferon alfa-2a</i>
Моноклональные антитела <i>Monoclonal antibodies</i>	Алирокумаб; афлиберцепт; даратумумаб; панитумумаб; пертузумаб; трастузумаб эмтанзин; цетуксимаб; этанерцепт <i>Alirocumab; aflibercept; daratumumab; panitumumab; pertuzumab; trastuzumab emtansine; cetuximab; etanercept</i>
Ферменты <i>Enzymes</i>	Аспарагиназа; тенектеплаза <i>Asparaginase; tenecteplase</i>
Вакцины, анатоксины, аллергены и бактериофаги <i>Vaccines, anatoxins, allergens, and bacteriophages</i>	Вакцина для профилактики ветряной оспы; комбинированная вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, полиомиелита, столбняка и инфекций, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i> типа b; вакцина для профилактики инфекций, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i> ; вакцина для профилактики пневмококковых инфекций; вакцина для профилактики ротавирусной инфекции <i>Varicella vaccine; diphtheria, tetanus, pertussis, poliovirus, Haemophilus influenzae type b combination vaccine; Haemophilus influenzae vaccine; pneumococcal vaccine; rotavirus vaccine</i>
Антибиотики <i>Antibiotics</i>	Доксициклин; рифабутин; рифампицин <i>Doxycycline; rifabutin; rifampicin</i>

Таблица составлена авторами по данным ГРЛС / The table is prepared by the authors using the State Register of Medicines

Самые высокие доли импорта и изготовления ГЛФ из импортных субстанций — в сегментах антибиотиков и гормонов стероидной структуры как в стоимостном, так и в натуральном выражении. Практически полностью обеспечивается производством по полному циклу сегмент рекомбинантных препаратов крови. Существенную часть локализации производства занимает стадия вторичной упаковки, дохода до 42,4% в группе моноклональных антител и 33,5% в группе вакцин, анатоксинов, аллергенов и бактериофагов в стоимостном выражении. Переходная стадия локализации/импорта представлена во всех сегментах рынка БТЛП, преимущественно на этой стадии находятся препараты из группы гормонов.

Список СЗЛС обеспечен отечественными субстанциями по номенклатуре на 79%, что превышает целевые показатели стратегии «Фарма-2030» по плану до 2029 г. По полному циклу производится в России биотехнологиче-

ских препаратов, находящихся в СЗЛС, около трети в рублях и десятая часть в упаковках.

Особенно значимыми направлениями для импортозамещения как воспроизведенными и (или) биоаналоговыми, так и инновационными лекарственными препаратами являются разработка антибиотиков, гормональных препаратов, ферментов и моноклональных антител. Обеспокоенность по степени локализации вызывают также препараты из группы вакцин — несмотря на наличие отечественных вакцин, представлены они зачастую устаревшими монокомпонентными препаратами. Импортируемые вакцины являются поливалентными, содержат антигены большего количества инфекций или штаммов.

В целом по рынку биотехнологических препаратов можно констатировать сохраняющуюся высокую импортозависимость как от готовых лекарственных средств, так и от импортных субстанций, в том числе не находящихся под патентной защитой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Трофимова ЕО, Денисова МН. Российский фармацевтический рынок: положение отечественных компаний. *Фармация*. 2018;(1):3–7.
Trofimova EO, Denisova MN. Russian pharmaceutical market: the position of Russian companies. *Pharmacy*. 2018;(1):3–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29296/25419218-2018-01-01>
- Каронский ЕВ, Амирханов АА. Институциональные ограничения импортозамещения в фармацевтической отрасли России. *Финансовые рынки и банки*. 2023;(8):65–71.
Karonsky EW, Amirkhanov AA. Institutional constraints import substitution in the pharmaceutical industry of Russia. *Financial Markets and Banks*. 2023;(8):65–71.
EDN: [HSPWPI](#)
- Чапленко АА, Власов ВВ, Гильдеева ГН. Инновационные лекарственные препараты на российском фармацевтическом рынке: ключевые игроки и основные направления разработок. *Ремедиум*. 2020;(10):4–9.

- Chaplenko AA, Vlasov VV, Gildeeva GN. Innovative medicines on the Russian pharmaceutical market: key players and main directions of development. *Remedium*. 2020;(10):4–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-10-4-9>
4. Трофимова ЕО, Денисова МН, Утемова АС. Структурные изменения и процессы импортозамещения в сегменте ВЗН в 2008–2018 годах. *Ремедиум*. 2019;(6):14–9. Trofimova EO, Denisova MN, Utemova AS. Structural changes and import substitution processes in the VZN segment in 2008–2018. *Remedium*. 2019;(6):14–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-6-14-19>
 5. Халимова АА. Обзор рынка антибиотиков и оценка перспектив его развития. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2023;25(2):77–83. Khalimova AA. Review of the antibiotics market and assessment of its development prospects. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2023;25(2):77–83 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-2-77-83>
 6. Олефир ЮВ, Медуницын НВ, Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Мовсесянц АА, Меркулов ВА и др. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(2):67–77. Olefir YuV, Medunitsyn NV, Avdeeva Zhl, Soldatov AA, Movsesyants AA, Merkulov VA, et al. Modern biological/biotechnological medicinal products. Topical issues and prospect for development. *BIOpreparations. Prevention, Diagnostics, Treatment*. 2016;16(2):67–77 (In Russ.). EDN: [WAIVUX](https://www.edn.ru/WAIVUX)
 7. Халимова АА. Определение и классификация биотехнологических лекарственных препаратов в целях экономического анализа. В кн.: *Вызовы глобализации и развитие цифрового общества в условиях новой реальности. Сборник материалов IX Международной научно-практической конференции*. Пятигорск; 2023. С. 22–32. Khalimova AA. Definition and classification of biotechnological medicinal products for economic analysis purposes. In: *Challenges of globalization and development of digital society in the conditions of new reality. Collection of materials of the IX International Scientific and Practical Conference*. Pyatigorsk; 2023. P. 22–32 (In Russ.).
<https://doi.org/10.34755/IROK.2023.96.20.093>
 8. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Горенков ДВ, Хантиминова ЛМ, Гусева СГ, Меркулов ВА. Проблемные аспекты разработки и регистрации генотерапевтических препаратов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(1):6–22. Soldatov AA, Avdeeva Zhl, Gorenkov DV, Khantimirova LM, Guseva SG, Merkulov VA. Challenges in development and authorisation of gene therapy products. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(1):6–22 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-1-6-22>
 9. Дроков МЮ, Гапонова ТВ, Губенко ТЮ, Караваева ОС, Теляшов МА, Антимонов АС и др. Организационно-методические проблемы производства CAR-T в Российской Федерации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(2):162–72. Drovok MYu, Gaponova TV, Gubenko TYu, Karavaeva OS, Telyashov MA, Antimonov AS, et al. Organisational and methodological challenges of CAR-T manufacturing in the Russian Federation. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(2):162–72 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-2-162-172>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Халимова — концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных, написание и редактирование текста рукописи; А.С. Орлов — редактирование текста, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.А. Таубэ — редактирование и переработка текста, ответственность за целостность всех частей рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Alina A. Khalimova conceptualised and designed the study, collected and analysed data, drafted and edited the manuscript. Alexander S. Orlov edited the manuscript and approved the final version for publication. Aleksandra A. Taube edited the manuscript, revised it, and agreed to be accountable for the integrity of all parts of the work.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Халимова Алина Азатовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1875-062X>
alina.khalimova@pharminnotech.com

Орлов Александр Сергеевич, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1467-6234>
alexander.orlov@pharminnotech.com

Таубэ Александра Альбертовна, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>
aleksandra.taube@pharminnotech.com

Поступила 25.11.2023

После доработки 20.12.2023

Принята к публикации 12.02.2024

Alina A. Khalimova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1875-062X>
alina.khalimova@pharminnotech.com

Alexander S. Orlov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1467-6234>
alexander.orlov@pharminnotech.com

Aleksandra A. Taube, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor






ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>
aleksandra.taube@pharminnotech.com

Received 25 November 2023

Revised 20 December 2023

Accepted 12 February 2024



И.С. Гиба 
К.Р. Салиева 
А.А. Батуева 
И.В. Григорьева 
Р.В. Драй 

Внедрение и оценка системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических лекарственных препаратов

Общество с ограниченной ответственностью «ГЕРОФАРМ»,
ул. Связи, д. 34а, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, 198515,
Российская Федерация

✉ Салиева Камилла Рахмановна; kamilla.salieva@geropharm.com

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Важными задачами при создании лекарственных средств являются формирование в области фармацевтической разработки системы менеджмента качества (СМК) и разработка инструментов оценки ее эффективности.

ЦЕЛЬ. Предложить модель системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических препаратов, а также разработать механизм оценки эффективности функционирования данной системы в различных подразделениях научно-исследовательского центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе представлены данные о результатах внутренних аудитов научно-исследовательского центра, результаты работы с несоответствиями и данные о документообороте. Значения параметров для расчета индекса качества регистрировали в валидированных Excel-файлах. Для анализа и визуализации данных использовали программный продукт Microsoft Power BI (Business Intelligence), предназначенный для бизнес-анализа данных. Основными используемыми компонентами платформы Power BI являлись Power BI Desktop и Power BI Service.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Внедрена СМК и разработан механизм, позволяющий проводить оценку эффективности работы СМК в подразделениях научно-исследовательского центра вне зависимости от индивидуальных требований к каждому подразделению.






ВЫВОДЫ. Предложены модель организации СМК в области фармацевтической разработки биотехнологических препаратов и инструмент (индекс качества) для сбора оцифрованных данных, проведения унифицированного мониторинга и отслеживания динамики изменения состояния СМК вне зависимости от индивидуальных требований к каждому подразделению. Отмечено, что индекс качества может быть применен не только в отношении подразделений разработки лекарственных препаратов, но и в отношении других научных подразделений ввиду его универсальности, простоты и возможности модификации за счет введения дополнительных индивидуальных показателей качества.

Ключевые слова: система менеджмента качества; СМК; фармацевтическая разработка; разработка лекарственных препаратов; биотехнологические лекарственные препараты; стандартная операционная процедура; внутренние аудиты; инспекции

Для цитирования: Гиба И.С., Салиева К.Р., Батуева А.А., Григорьева И.В., Драй Р.В. 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. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-549>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ivan S. Giba 
Kamilla R. Salieva 
Anastasia A. Batueva 
Irina V. Grigorieva 
Roman V. Drai 

Quality Management in Pharmaceutical Development of Biotechnology-Derived Medicinal Products: Implementation and Evaluation

GEROPHARM LLC,
34A Svyazi St., St Petersburg, Strelna 198515, Russian Federation

✉ Kamilla R. Salieva; kamilla.salieva@geropharm.com

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. One of the challenges associated with the development of medicines lies in creating a quality management system (QMS) and tools to assess its performance.

AIM. The study aimed to propose a QMS model for the development of biotechnology-derived medicinal products and a performance evaluation tool for this QMS universally applicable in the research centre of the company regardless of the specific activities of its individual divisions.

MATERIALS AND METHODS. The study analysed internal audit outcomes, non-compliance responses, and the document flow of the research centre. Parameter values for quality index (QI) calculations were entered into validated Microsoft Excel spreadsheets. Data analysis and visualisation involved using the Microsoft Power Business Intelligence (BI) business analytics platform (mainly, the Power BI Desktop and Power BI Service components).

RESULTS. The QMS was implemented, and the authors proposed their QMS performance evaluation tool universally applicable to all the divisions of the research centre.

CONCLUSIONS. The authors proposed their QMS model for the development of biotechnology-derived medicinal products and the QI tool for collecting digital data, carrying out standardised monitoring, and tracking QMS status changes. The QI tool is universal for all company departments regardless of their requirements, easy to use, and customisable by adding individual company-specific quality parameters. This makes the QI tool applicable not only to drug development departments but also to other research units.

Keywords: quality management system; QMS; pharmaceutical development; drug development; biotechnology-derived medicinal products; standard operating procedure; SOP; internal audits; inspections

For citation: Giba I.S., Salieva K.R., Batueva A.A., Grigorieva I.V., Drai R.V. 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. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-549>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

В связи с возрастающей многополярностью мира, необходимостью укрепления национального суверенитета, а также учитывая возможность возникновения и быстрого распространения эпидемий, остро стоит вопрос об ускорении фармацевтической разработки и быстром выводе лекарственных препаратов на рынок. Развитие системы менеджмента качества (СМК), позволяющей обеспечить целостность данных в процес-

се разработки и производства лекарственного препарата (ЛП), а также систематизировать работу сотрудников в области применения новых методов исследований при разработке ЛП, является актуальной задачей.

Система менеджмента качества на фармацевтическом производстве должна соответствовать требованиям государственных¹ и международных² организаций, рекомендациям Всемирной

¹ Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. Food and Drug Administration; 2023.

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». EudraLex – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. V. 4.

организации здравоохранения (ВОЗ)³, Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use, ICH)⁴ и Конвенции по фармацевтическим инспекциям (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)⁵. Инструменты и методы приведения СМК в соответствие с этими требованиями описаны в документах Международной ассоциации фармацевтического инжиниринга (International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE), Ассоциации производителей парентеральных лекарственных средств (Parenteral Drug Association, PDA), Американского общества по испытанию материалов (American Society for Testing and Materials, ASTM) и др. В периодических изданиях публикуются как рекомендации представителей регуляторных органов по развитию СМК в области производства лекарственных средств и медицинских изделий [1–4], так и результаты научных исследований по данной теме [5–7]. В последние годы произошла смена парадигмы фармацевтической разработки: вместо подхода, ориентированного на испытания конечного продукта (Quality by Test, QbT), используют подход, направленный на обеспечение качества лекарственных средств путем управления рисками на всех этапах производства (Quality by Design, QbD) [8–12], рекомендованный ICH в 2009 г.⁶

Однако принципы и требования к организации СМК в области фармацевтической разработки описаны достаточно поверхностно⁷, а конкретные механизмы внедрения СМК и оценки ее надлежащего функционирования не описаны вовсе [13, 14].

Важность развития этого направления неоднократно подчеркивалась ВОЗ, и в момент написания данной статьи рекомендации по надлежащей практике фармацевтической разработки

находились на этапе формирования⁸. Учитывая, что научные данные, полученные в ходе фармацевтической разработки, входят в Общий технический документ (Common Technical Document, CTD) модуля 3 «Качество», переоценить их значение для выведения лекарственного препарата на рынок невозможно.

Сложность создания СМК в области фармацевтической разработки и оценки ее эффективности, по мнению авторов, заключается в невозможности унифицировать требования к результатам работы различных производственных подразделений, аналитических лабораторий и научно-исследовательских центров, деятельность которых регулируется различными нормативными документами. Так, в разработке биотехнологических препаратов принимают участие не только подразделения, которые занимаются ведением штаммов продуцентов, определением критических параметров процессов (Critical Process Parameters, CPPs) ферментации, выделения, очистки, получения готовых лекарственных форм, определением критических показателей качества (Critical Quality Attributes, CQAs), но и подразделения, в сферу деятельности которых входит анализ образцов сырья и полупродуктов согласно требованиям ISO:17025⁹, а также разработка и валидация аналитических методик контроля качества, включая трансфер методик на производственные площадки. Также в разработке ЛП участвуют подразделения, проводящие доклинические исследования в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP)¹⁰.

В настоящее время модели формирования СМК и инструменты ее оценки в области фармацевтической разработки на государственном уровне отсутствуют, несмотря на отдельные попытки создать международные организации, уполномоченные решать подобные вопросы¹¹.

³ WHO Guidelines: Production. <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/guidelines/production>

⁴ ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for active pharmaceutical ingredients. CPMP/ICH/4106/00. London: EMA; 2000.

⁵ PE 009-16 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes. PIC/S; 2022.

⁶ ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. EMA/CHMP/ICH/167068/2004. London: EMA; 2009.

⁷ Там же.

ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (Chemical entities and biotechnological/biological entities). EMA/CHMP/ICH/425213/2011. London: EMA; 2012.

⁸ QAS/20.865/Rev1 Draft working document for comments: WHO good practices for research and development facilities of pharmaceutical products. WHO; 2021.

⁹ ISO/IEC 17025:2017. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.

ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.

¹⁰ ENV/MC/СHEM(98)17. Principles on Good Laboratory Practice. OECD; 1997.

ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики.

¹¹ Good Research Practice. Stockholm: Swedish Research Council; 2017.

UK Medical Research Council. <https://www.ukri.org/about-us/mrc/our-policies-and-standards/research/>

Цель работы – предложить модель системы менеджмента качества в области фармацевтической разработки биотехнологических препаратов, а также разработать универсальный механизм оценки эффективности функционирования данной системы в различных подразделениях научно-исследовательского центра.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи.

1. Разработать и внедрить СМК в научно-исследовательском центре (Research and Development, R&D) с учетом специфики работы его подразделений.
2. В ходе аудитов и инспекций выявить несоответствия в функционировании СМК.
3. Предложить универсальную метрику для оценки и анализа эффективности СМК научно-исследовательского центра.
4. Проанализировать состояние СМК научно-исследовательского центра и эффективность работы его подразделений за выбранный период.

Материалы и методы

Внедрение СМК и универсальной метрики для оценки и анализа было реализовано в подразделениях R&D центра ООО «ГЕРОФАРМ», занимающегося разработкой биотехнологических препаратов. В состав центра входили следующие подразделения (лаборатории):

- 1) лаборатория культивирования (Upstream Process, USP);
- 2) лаборатория выделения и очистки (Downstream Process, DSP);
- 3) лаборатория разработки готовых форм (Finished Dosage Form, FDF);
- 4) физико-химическая лаборатория (Chemical Physics Laboratory, CPL);
- 5) микробиологическая лаборатория (Microbiological Laboratory, MBL).

Задача лаборатории USP – разработка дизайна и получение генетических конструкций, создание штаммов-продуцентов, фармацевтическая разработка технологий культивирования. Задача лаборатории DSP – разработка процессов выделения и очистки, таких как хроматография, вирусная инактивация, вирусная

фильтрация, диафильтрация и др. Задача лаборатории FDF – разработка состава готовой лекарственной формы, технологии производства, спецификаций, подтверждение сопоставимости препарата до и после изменения производственного процесса¹² и стабильности готового продукта при хранении. СМК в лабораториях USP, DSP и FDF была организована согласно ICH Q8 (R2)¹³ и ICH Q11¹⁴.

Задачи лаборатории CPL – разработка и валидация аналитических методик, используемых для контроля качества полупродуктов и готового продукта физико-химическими методами (спектральные, оптические, хроматографические, электрохимические), анализ образцов, полученных от USP, DSP и FDF в ходе фармацевтической разработки, а также проведение исследований сопоставимости и стабильности. СМК в подразделении CPL была организована согласно ГОСТ ISO/IEC 17025-2019¹⁵ и Приказу № 707¹⁶.

Задачи лаборатории MBL – разработка и валидация микробиологических методик для контроля качества полупродуктов и готового продукта, анализ образцов, полученных от USP, DSP и FDF в ходе фармацевтической разработки и проведение доклинических исследований. СМК в подразделении MBL была организована согласно принципам GLP¹⁷.

В каждой из лабораторий предварительно были разработаны и внедрены стандартные операционные процедуры (Standard Operation Procedures, SOPs), стандартные заполняемые формы и шаблоны, в совокупности описывающие весь процесс фармацевтической разработки.

Анализ СМК включал следующие направления работы:

- 1) внутренние аудиты (инспекции);
- 2) система работы с несоответствиями;
- 3) документооборот.

Внутренние аудиты (инспекции). Для каждого подразделения был составлен годовой план внутренних аудитов (инспекций). В соответствии со спецификой СМК аудиты (инспекции) подразделялись на несколько типов.

¹² EMEA/CHMP/BWP/101695/2006. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. London: EMA; 2007.

¹³ ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. EMA/CHMP/ICH/167068/2004. EMA; 2009.

¹⁴ ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (Chemical entities and biotechnological/biological entities). EMA/CHMP/ICH/425213/2011. EMA; 2012.

¹⁵ ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.

¹⁶ Приказ Министерства экономического развития Российской Федерации от 26.10.2020 № 707 «Об утверждении критериев аккредитации и перечня документов, подтверждающих соответствие заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации».

¹⁷ ENV/MC/CHMP(98)17. Principles on Good Laboratory Practice. OECD; 1997.
ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики.

Для подразделений USP, DSP и FDF проводились:

- аудит СМК;
- аудит процесса.

Для CPL:

- аудит общих требований к лаборатории;
- аудит структуры и ресурсов лаборатории;
- аудит процесса;
- аудит СМК.

Для MBL:

- инспекция испытательного центра;
- инспекция процесса;
- инспекция исследования.

Каждому аудиту (инспекции) присваивали индивидуальный номер кодирования: InA_XX, где XX – порядковый номер аудита (инспекции). Аудиты (инспекции) проводились службой обеспечения качества – отдельным независимым подразделением, не вовлеченным в разработку биотехнологических препаратов.

Работа с несоответствиями. Несоответствия, выявленные в ходе внутреннего аудита (инспекции), классифицировали по категориям: критические, значительные и незначительные. Для подразделений USP, DSP, FDF и CPL классификация была проведена следующим образом:

- критические – несоответствия, которые привели к получению ложных результатов и (или) нарушению целостности данных при проведении фармацевтической разработки;
- значительные – несоответствия, которые не могут классифицироваться как критические, но могут привести к значительному риску получения ложных результатов и (или) нарушения целостности данных; комбинация несоответствий, ни одно из которых само по себе не является значительным, но которые в совокупности представляют значительное несоответствие;
- незначительные – несоответствия, которые носят несистемный характер, не нарушают установленных требований и не влияют на целостность и качество полученных данных.

Для подразделения MBL несоответствия требованиям GLP классифицируются следующим образом:

- критические – несоответствия, влияющие на целостность и качество полученных данных лабораторного исследования;
- значительные – несоответствия, которые могут повлиять на целостность и качество полученных данных лабораторного исследования;

- незначительные – несоответствия, которые носят несистемный характер и не влияют на целостность и качество полученных данных лабораторного исследования.

По результатам аудита для устранения выявленных несоответствий сотрудники подразделений составляли план корректирующих и предупреждающих действий (Corrective and Preventive Action, CAPA) с указанием сроков выполнения. Руководитель подразделения утверждал план CAPA и передавал информацию в службу обеспечения качества, сотрудники которой проверяли эффективность реализации плана CAPA после устранения всех несоответствий при проведении очередного планового аудита (инспекции).

Документооборот. Для каждого подразделения был составлен годовой план разработки и пересмотра внутренних документов, включая SOPs, определены планируемые сроки введения и ответственные за разработку.

Индекс качества. Для универсальной оценки эффективности СМК подразделений, осуществляющих разработку биотехнологических лекарственных препаратов, было предложено использовать индекс качества (q), позволяющий учесть результаты внутренних аудитов (инспекций), работу над устранением несоответствий по планам CAPA и отношение SOPs, не введенных и введенных с нарушением сроков, к общему числу запланированных SOPs. Расчет q выполняли по формуле (1):

$$q = \frac{\sum y_x}{x} + \frac{x - \sum z_x}{x} + \frac{x_i - \sum a_{x_i}}{x_i} + \frac{x_i - \sum b_{x_i}}{x_i} + \alpha, q \rightarrow 0, \quad (1)$$

где x – число аудитов (инспекций) за анализируемый период; $\sum y_x$ – суммарное превышение норм несоответствий (отсутствие превышений $y = 0$, более пяти незначительных несоответствий $y = 1$, более двух значительных несоответствий $y = 2$, наличие критических несоответствий $y = 3$); $\sum z_x$ – сумма коэффициентов отклонений от норм по утверждению планов CAPA (не более 10 рабочих дней согласно внутренним процедурам R&D центра: при отсутствии отклонений от норм по утверждению планов CAPA или при отсутствии планов CAPA, если в результате аудита несоответствия не зафиксированы, $z = 1$, при наличии отклонений $z = 0$); x_i – число планов CAPA, по которым не были выполнены все запланированные

корректирующие действия; $\sum a_{x_i}$ – сумма коэффициентов отклонения от утвержденных сроков выполнения корректирующих действий по планам CAPA (отсутствие отклонений $\alpha = 1$, нарушение сроков выполнения корректирующих действий $\alpha = 0$); $\sum b_{x_i}$ – сумма коэффициентов отклонения от сроков выполнения корректирующих действий по планам CAPA на конец анализируемого периода (корректирующие действия выполнены на конец анализируемого периода $b = 1$, корректирующие действия не выполнены на конец анализируемого периода $b = 0$); α – отношение SOPs, не введенных и введенных с нарушением сроков, к общему числу запланированных SOPs на анализируемый период.

Анализ данных для расчета индекса q проводился один раз в квартал. Формула (1) позволяет учесть результаты проведенных аудитов (инспекций) за квартал, превышение установленных норм количества несоответствий, сроки утверждения планов CAPA, эффективность работы подразделений по устранению несоответствий за анализируемый период, эффективность разработки и внедрения внутренних документов (SOPs).

Значение параметров для расчета q вносили в валидированные Excel-файлы. Для анализа и визуализации данных использовали программный продукт Microsoft Power BI (Business Intelligence), предназначенный для бизнес-анализа данных. Основным компонентом платформы является Power BI Desktop, включающий Power Query (система для подключения к источникам данных и преобразования данных), Power Pivot (система для создания модели связанных между собой данных из нескольких источников и расчетов) и Power View (система для создания визуализаций: графиков, таблиц, диаграмм и т.д.). Для просмотра разработанного и опубликованного графического интерфейса использовали Power BI Service с ежедневным обновлением данных в панели мониторинга при регулярном подключении к локальным источникам данных (Excel-файлам).

Результаты и обсуждение

Количество проведенных в течение года аудитов (инспекций) представлено в *таблице 1*.

Вне зависимости от специфики деятельности к оценке работы подразделений были применены общие требования по допустимому количеству несоответствий, выявленных в ходе аудита (инспекции), а именно не более 0 критических, не более 2 значительных и не более 5 незначительных. Результаты аудитов (инспекций)

и информация по устранению несоответствий представлены в *таблице 2*.

Количество критических, значительных и незначительных несоответствий, выявленных в результате аудита (инспекции) для подразделений, представлено на *рисунке 1*.

Сравнение значений величины α , указанной в формуле (1), между подразделениями позволяет установить эффективность работы отдела по планированию и разработке внутренней документации, в данном случае SOPs, вне зависимости от количества документов. Результат выполнения утвержденных планов за год указан в *таблице 3*.

Выводы о выполнении планов по разработке SOPs на основании данных в *таблице 3* можно выразить в процентном отношении, например 100% выполнение плана зафиксировано в лаборатории CPL в 1 и 3 кварталах, 60% – в MBL в 3 квартале, а также невыполнение плана разработки документов в подразделении FDF на протяжении всего года. Результаты анализа эффективности СМК по индексу качества за год представлены в *таблице 4*.

Исходя из эмпирических значений, полученных по результатам аудитов за год, были установлены границы значений (рабочие зоны) индекса качества для отслеживания изменений состояния СМК подразделений с выделением «зеленой», «желтой» и «красной» зон:

- «зеленая» зона соответствует значениям $q < 1$. Нахождение q в данной зоне свидетельствует о том, что СМК является результативной;
- «желтая» зона соответствует диапазону значений $1 \leq q \leq 3$, характеризующих СМК как частично результативную. Требуется внедрение и реализация корректирующих мер;

Таблица 1. Количество проведенных аудитов (инспекций)

Table 1. Number of audits (inspections) conducted

Подразделение	Количество аудитов (инспекций)
Лаборатория культивирования (USP)	4
Лаборатория выделения и очистки (DSP)	3
Лаборатория разработки готовых форм (FDF)	2
Физико-химическая лаборатория (CPL)	5
Микробиологическая лаборатория (MBL)	12
Общее количество	26

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

Таблица 2. Сводная таблица результатов аудитов (инспекций) и информации по устранению несоответствий**Table 2.** Summary of audit (inspection) results showing the status of non-compliances

Подразделение	Номер аудита	Соблюдение сроков утверждения плана CAPA	Действия по плану CAPA выполнены в срок	План CAPA выполнен на конец квартала
Лаборатория культивирования (USP)	InA_03	Да	Нет	Да
	InA_09	Да	Да	-
	InA_16	Да	Да	-
	InA_25	Да	Да	-
Лаборатория выделения и очистки (DSP)	InA_06	Не применимо	-	-
	InA_13	Да	Нет	Да
	InA_15	Да	-*	-*
Лаборатория разработки готовых форм (FDF)	InA_05	Да	Нет	Нет
	InA_22	Да	-*	-*
Физико-химическая лаборатория (CPL)	InA_04	Да	Нет	Нет
	InA_10	Не применимо	-	-
	InA_18	Не применимо	-	-
	InA_21	Да	Нет	Нет
	InA_23	Да	-*	-*
Микробиологическая лаборатория (MBL)	InA_01	Не применимо	-	-
	InA_02	Да	Нет	Да
	InA_07	Да	Да	-
	InA_08	Не применимо	-	-
	InA_11	Да	Да	-
	InA_12	Не применимо	-	-
	InA_14	Не применимо	-	-
	InA_17	Не применимо	-	-
	InA_19	Да	Да	-
	InA_20	Не применимо	-	-
	InA_24	Не применимо	-	-
	InA_26	Да	Да	-

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

Примечание. «Не применимо» – нет плана CAPA ввиду отсутствия выявленных в ходе аудита несоответствий; «-» – действия не проводились.

* Завершение действий по плану CAPA было запланировано на год, следующий за анализируемым календарным годом. Выполнение этих действий будет учтено в квартальном расчете q следующего года.

- «красная» зона соответствует значению $q > 3$. Это свидетельствует о том, что СМК неэффективна и необходимо изменение процессов работы подразделения.

Динамика изменения значений q за анализируемый период, в нашем случае это календарный год, а также границы значений представлены на рисунке 2.

В течение года после внедрения данной системы оценки эффективности СМК в выбранных подразделениях наблюдалась разная динамика изменения значения q (рис. 2). Сотрудники лаборатории USP, находившейся в первом квартале в «желтой»

зоне при $q = 2,75$, в течение года предприняли ряд действий по снижению количества выявленных в ходе аудита несоответствий и выполнению плана CAPA для устранения выявленных несоответствий в установленные сроки, что позволило подразделению к концу четвертого квартала войти в «зеленую» зону эффективности со значением $q = 0,70$. Значения q для лаборатории DSP показали перманентное нахождение подразделения в «желтой» зоне, что свидетельствует о недостаточности или о неэффективности мер, предпринятых подразделением для улучшения значения индекса качества. В лаборатории FDF наблюдалась положительная тенденция

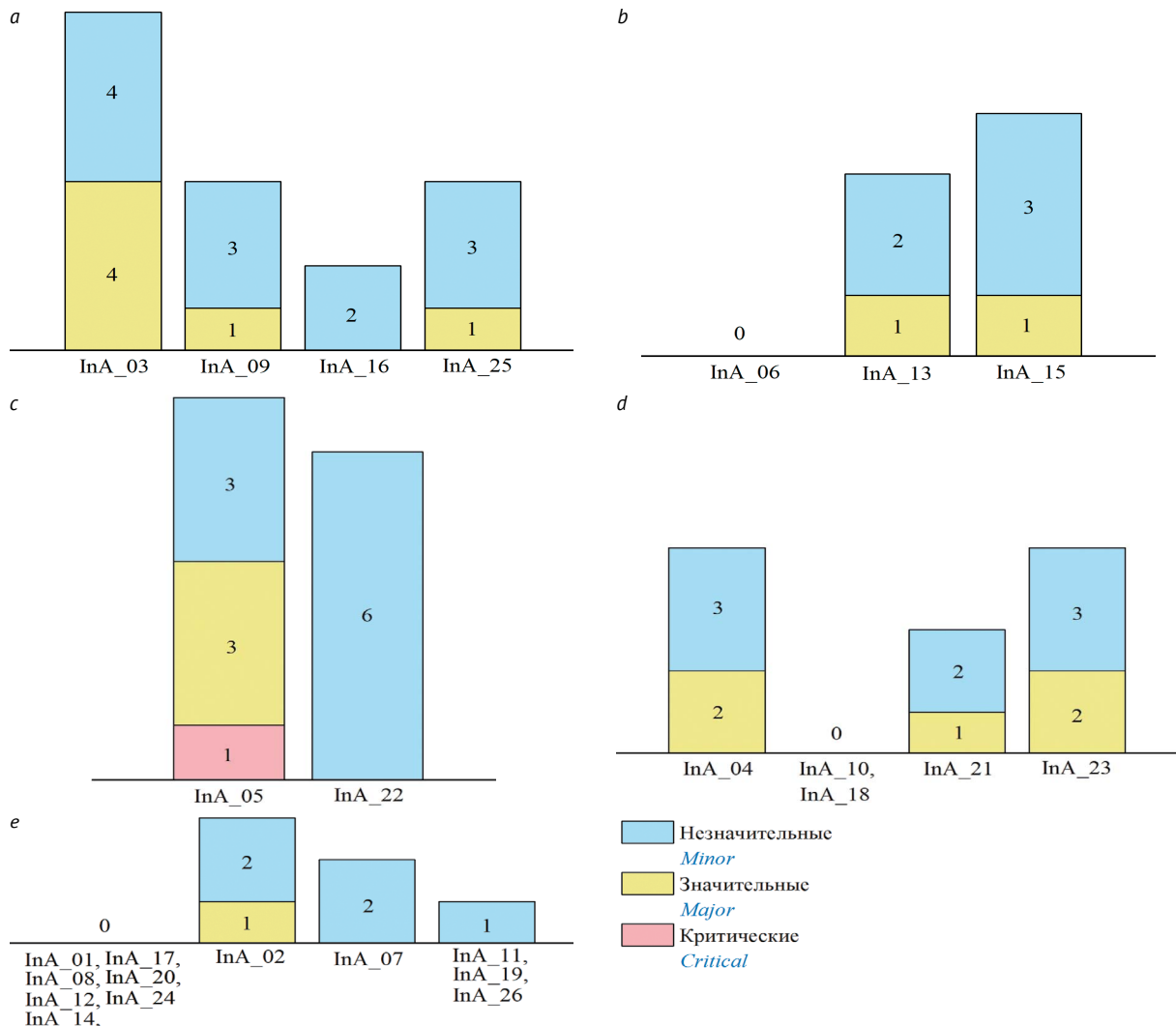


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Несоответствия, выявленные в результате аудитов (InA... – номера аудитов): а – в лаборатории культивирования, б – в лаборатории выделения и очистки, с – в лаборатории разработки готовых форм, д – в физико-химической лаборатории, е – в микробиологической лаборатории

Fig. 1. Non-compliances identified during internal audits (InA... show audit numbers) in the following divisions: a, Upstream Process; b, Downstream Process; c, Finished Dosage Form; d, Chemical Physics Laboratory; e, Microbiological Laboratory

по снижению значения q , которое в первом квартале составило 6,00 («красная» зона), а на конец четвертого квартала подразделение вышло на границу «желтой» и «зеленой» зон со значением $q = 1,00$. В следующем квартале при выполнении корректирующих мер можно ожидать выхода q FDF в «зеленую» зону. Значения q для CPL показали отрицательную динамику: в первом квартале эффективность работы подразделения находилась в «зеленой» зоне со значением $q = 0$, в период со второго по четвертый квартал значения q для CPL сместились в «желтую» зону, что говорит о необходимости проведения корректирующих мероприятий для улучшения работы СМК. Значения q для MBL демонстрировали положительную динамику: в первом квартале значение q находилось в «желтой» зоне и было

равно 1, но уже во втором квартале q сместилось в «зеленую» зону и оставалось в ней три квартала. Такая тенденция говорит не только о хорошем состоянии СМК в MBL, но и о достаточности мер по поддержанию ее эффективности в течение значительного периода.

Единый подход к оценке состояния СМК позволил сравнить эффективность работы подразделений между собой вне зависимости от специфики их деятельности. Расчет индекса качества был использован как визуальная количественная метрика (рис. 2) надлежащего функционирования СМК в подразделениях.

Ежеквартальный общий анализ данных о проведенных внутренних аудитах, результатах устранения несоответствий согласно разработанным планам

Таблица 3. Результаты расчета величины α за год**Table 3.** Results of calculating the α -value for 1 year

Подразделение	Значение α			
	1 квартал	2 квартал	3 квартал	4 квартал
Лаборатория культивирования (USP)	0,75	0,71	0,57	0,70
Лаборатория выделения и очистки (DSP)	1,00	1,00	1,00	1,00
Лаборатория разработки готовых форм (FDF)	1,00	1,00	1,00	1,00
Физико-химическая лаборатория (CPL)	0,00	1,00	0,00	1,00
Микробиологическая лаборатория (MBL)	1,00	0,50	0,40	0,64

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

Примечание. α – соотношение SOPs, не введенных и введенных с нарушением сроков, к общему числу запланированных SOPs на анализируемый период.

Таблица 4. Результаты расчета индекса качества (q) за год**Table 4.** Results of calculating the quality index (q) for 1 year

Подразделение	Универсальный индекс качества (q)			
	1 квартал	2 квартал	3 квартал	4 квартал
Лаборатория культивирования (USP)	2,75	1,71	0,57	0,70
Лаборатория выделения и очистки (DSP)	1,00	1,00	2,00	1,00
Лаборатория разработки готовых форм (FDF)	6,00	3,00	3,00	1,00
Физико-химическая лаборатория (CPL)	0,00	1,00	2,00	1,00
Микробиологическая лаборатория (MBL)	1,00	0,50	0,40	0,64

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

корректирующих и предупреждающих действий позволил руководителям подразделений и руководству R&D центра в нужный момент выявить проблемы и выделить ресурсы на их решение.

Заключение

Предложена модель организации системы менеджмента качества научно-исследовательского центра фармацевтического предприятия по производству биотехнологических препаратов. Разработан универсальный механизм, позволяющий оценить эффективность функционирования системы менеджмента качества вне зависимости от индивидуальных требований к работе подразделений центра.

Введение индекса качества позволило регулярно осуществлять сбор оцифрованных данных и проводить унифицированный мониторинг системы менеджмента качества. На основании данного индекса были показаны тенденции улучшения системы менеджмента качества в подразделениях центра.

Следует отметить, что индекс качества может быть применен не только для оценки деятельности подразделений разработки фармацевтических лекарственных препаратов, но и перенесен на другие области разработки наукоемких продуктов ввиду его универсальности, простоты и возможности расширения его значений за счет введения иных показателей качества, важных для организации.

Кроме того, по нашим наблюдениям введение индекса качества способствует поддержанию здорового соревновательного духа между

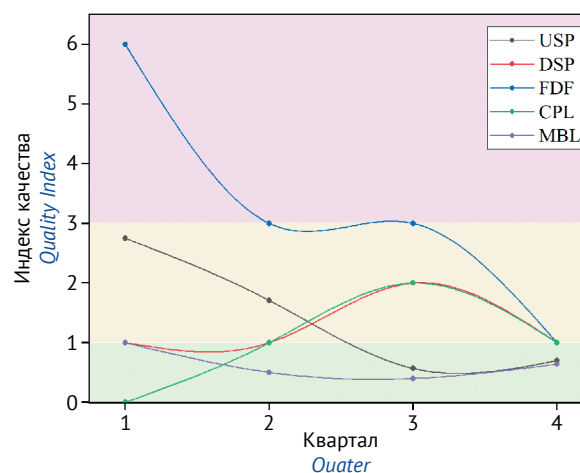


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Динамика изменения значений индекса качества (q) за год. USP – лаборатория культивирования; DSP – лаборатория выделения и очистки; FDF – лаборатория разработки готовых форм; CPL – физико-химическая лаборатория; MBL – микробиологическая лаборатория (цветом обозначены границы значений q)

Fig. 2. Time course of changes in the quality index (q) values throughout the studied year. USP, Upstream Process; DSP, Downstream Process; FDF, Finished Dosage Form; CPL, Chemical Physics Laboratory; MBL, Microbiological Laboratory (q -value limits are indicated with colours)

подразделениями и может являться дополнительным стимулом для сотрудников подразделений

и их руководителей к совершенствованию системы менеджмента качества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher AC, Lee SL, Harris DP, Buhse L, Kozłowski S, Yu L, et al. Advancing pharmaceutical quality: An overview of science and research in the U.S. FDA's Office of Pharmaceutical Quality. *Int J Pharm.* 2016;515(1–2):390–402. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.038>
2. Li TW, Tu PW, Liu LL, Wu SI. Assurance of medical device quality with quality management system: an analysis of good manufacturing practice implementation in Taiwan. *Biomed Res Int.* 2015;2015:670420. <https://doi.org/10.1155/2015/670420>
3. Ravinetto R, Roosen T, Dujardin C. The Belgian commitment to pharmaceutical quality: a model policy to improve quality assurance of medicines available through humanitarian and development programs. *J Pharm Policy Pract.* 2018;11:12. <https://doi.org/10.1186/s40545-018-0136-z>
4. Jampilek J, Crowley PJ, Olsen M, Tam K. Modern approaches to quality assurance of drug formulations. *Biomed Res Int.* 2015;2015:126478. <https://doi.org/10.1155/2015/126478>
5. Bereda G. Quality assurance and quality control. Current furtherances and hereafter point of view. *J Anal Pharm Res.* 2021;10(5):212–5. <https://doi.org/10.15406/japlr.2021.10.00386>
6. Kushare S, Darekar A, Saudagar R. Quality assurance and quality management in pharmaceutical science and pharmaceutical industry. *J Drug Deliv Ther.* 2019;9(2-5):537–42.
7. Haleem RM, Salem MY, Fatahalla FA, Abdelfattah LE. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review. *Saudi Pharm J.* 2015;23(5):463–69. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>
8. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J.* 2014;16(4):771–83. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
9. Lee SH, Kim JK, Jee JP, Jang DJ, Park YJ, Kim JE. Quality by Design (QbD) application for the pharmaceutical development process. *J Pharm Investig.* 2022;52:649–82. <https://doi.org/10.1007/s40005-022-00575-x>
10. Zagalo DM, Silva BMA, Silva C, Simões S, Sousa JJ. A quality by design (QbD) approach in pharmaceutical development of lipid-based nanosystems: A systematic review. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;70:103207. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103207>
11. Testas M, Sais Tda C, Medinilha LP, Niwa KNI, de Carvalho LS, Maia SD, et al. An industrial case study: QbD to accelerate time-to-market of a drug product. *AAPS Open.* 2021;7:12. <https://doi.org/10.1186/s41120-021-00047-w>
12. Weitzel J, Pappa H, Banik GM, Barker AR, Bladen E, Chirmule N, et al. Understanding quality paradigm shifts in the evolving pharmaceutical landscape: perspectives from the USP quality advisory group. *AAPS J.* 2021;23(6):112. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00634-5>
13. Mantus D, Pisano DJ, eds. *FDA Regulatory Affairs.* London: CRC Press; 2014. <https://doi.org/10.1201/b16471>
14. Patravale VB, Disouza JI, Rustomjee M, eds. *Pharmaceutical product development. Insights into pharmaceutical processes, management and regulatory affairs.* Boca Raton: CRC Press; 2016. <https://doi.org/10.1201/b19579>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.С. Губа – разработка концепции, разработка механизмов внедрения и оценки систем менеджмента качества, анализ данных литературы и нормативных документов; К.Р. Салиева и А.А. Батуева – сбор и систематизация данных для анализа; И.В. Григорьева – обработка и визуализация данных; Р.В. Драй – разработка концепции, анализ и оценка результатов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ivan S. Giba* conceptualised the study, developed the mechanisms for quality management system implementation and evaluation, analysed literature and regulatory documents. *Kamilla R. Salieva* and *Anastasia A. Batueva* collected and collated the data for analysis. *Irina V. Grigorjeva* carried out data processing and visualisation. *Roman V. Drai* conceptualised the study, analysed and evaluated the results.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Губа Иван Сергеевич, канд. физ.-мат. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0152-9841>
Ivan.Giba@geropharm.com

Салиева Камилла Рахмановна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3927-5361>
Kamilla.Salieva@geropharm.com

Батуева Анастасия Александровна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2654-6270>
Anastasiia.Batueva@geropharm.com

Григорьева Ирина Владимировна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1880-7003>
Irina.Grigorjeva@geropharm.com

Драй Роман Васильевич, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>
Roman.Drai@geropharm.com

Ivan S. Giba, Cand. Sci. (Phys. and Math.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0152-9841>
Ivan.Giba@geropharm.com

Kamilla R. Salieva
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3927-5361>
Kamilla.Salieva@geropharm.com

Anastasia A. Batueva
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2654-6270>
Anastasiia.Batueva@geropharm.com



Irina V. Grigorjeva
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1880-7003>
Irina.Grigorjeva@geropharm.com

Roman V. Drai, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>
Roman.Drai@geropharm.com

Статья поступила 17.05.2023
После доработки 20.06.2023
Принята к печати 06.09.2023
Online first 19.09.2023

Received 17 May 2023
Revised 20 June 2023
Accepted 6 September 2023
Online first 19 September 2023



О.А. Семкина ✉ 
О.М. Белошапкина 

Технология получения и оценка качества микрокапсул сухого экстракта травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.)

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР)
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
ул. Грина, д. 7, стр. 1, Москва, 117216, Российская Федерация

✉ Семкина Ольга Александровна; semkina@vilarnii.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Гигроскопичность и низкая сыпучесть субстанции являются одной из проблем при производстве лекарственных препаратов на основе растительных экстрактов. Микрокапсулирование сухих экстрактов позволяет снизить их гигроскопичность, улучшить характеристики сыпучести и расширить область применения таких субстанций. Сравнительный анализ качества полученных микрочастиц в зависимости от выбранного метода микрокапсулирования необходим для последующей разработки лекарственных препаратов.

ЦЕЛЬ. Апробация разработанной ранее технологии получения микрокапсул и оценка качества микрочастиц сухого экстракта травы зюзника европейского.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования являлся сухой экстракт травы зюзника европейского, обладающий тиреостатическим действием. Микрокапсулирование проводилось методом диспергирования. Для формирования оболочек микрокапсул использован пленкообразователь – желатин марки П-11. Оценка характеристик полученных микрокапсул выполнена в соответствии с фармакопейными показателями качества: размер частиц, влажность, сыпучесть. Качественный и количественный анализ сухого экстракта травы зюзника европейского проводился методами тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Подобраны оптимальные соотношения сухого экстракта, вспомогательных веществ и способа их введения при микрокапсулировании. Полученные микрокапсулы представляют собой однородные частицы размером 50–300 мкм с влажностью $3,21 \pm 0,12\%$ и хорошей сыпучестью. Эффективность инкапсулирования при использовании метода диспергирования достигает $95,0 \pm 1,3\%$. Микрокапсулированные частицы экстракта в отличие от сухого экстракта обладают сферической формой, гладкой поверхностью и улучшенными технологическими показателями.


ВЫВОДЫ. Разработана технология микрокапсулирования сухого экстракта травы зюзника европейского. Результаты проведенных исследований подтвердили эффективность применения метода микрокапсулирования для снижения гигроскопичности сухого экстракта травы зюзника европейского и повышения его стабильности в процессе хранения, что позволяет оптимизировать дальнейшую разработку лекарственных форм.

Ключевые слова: микрокапсулирование; микрокапсулы; сухой экстракт; зюзник европейский; технология инкапсулирования; показатели качества микрочастиц

Для цитирования: Семкина О.А., Белошاپкина О.М. Технология получения и оценка качества микрокапсул сухого экстракта травы зюэника европейского (*Lycopus europaeus* L.). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):72–80. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-575>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (номер государственного учета НИР в системе ЕГИСУ НИОКР № FGUU-2022-0011).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Olga A. Semkina  ,
Olga M. Beloshapkina 

Production Technology and Quality Assessment of Microcapsules of *Lycopus europaeus* L. Herb Dry Extract

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR),
7/1 Grin St., Moscow 117216, Russian Federation

✉ Olga A. Semkina; semkina@vilarnii.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. The high hygroscopicity and poor flowability of herbal extracts complicate the manufacturing of medicinal products based on these active substances. Microencapsulation of dry herbal extracts reduces their hygroscopicity, improves their flowability, and expands their applicability. Further development of medicinal products based on herbal extracts requires a comparative analysis of the relationships between the quality of microparticles and the selected microencapsulation method.

AIM. This study aimed to conduct a practical evaluation of a previously developed microcapsule production technology and to evaluate the quality of a microencapsulated dry extract of *Lycopus europaeus* L. herb.

MATERIALS AND METHODS. The study analysed a dry extract of *Lycopus europaeus* herb with a thyrostatic effect, which was microencapsulated by dispersion. A film-forming agent was used to form the microcapsule shells (gelatine, grade P-11). The microcapsules were characterised by the following pharmacopoeial quality parameters: particle size, moisture content, and flowability. The qualitative and quantitative analysis of the dry extract of *Lycopus europaeus* herb used thin-layer chromatography and spectrophotometry.

RESULTS. The study identified the optimum ratios for *Lycopus europaeus* herb dry extract and excipients as well as the procedure for ingredient addition during the microencapsulation process. The resulting microcapsules were homogeneous particles with a diameter of 50–300 µm, a moisture content of 3.21±0.12%, and a good flow. The encapsulation efficiency of the dispersion method reached 95.0±1.3%. In contrast to non-encapsulated dry extract particles, the particles of microencapsulated *Lycopus europaeus* herb dry extract had a spherical shape, smooth surface, and improved technological properties.

CONCLUSIONS. The authors developed a microencapsulation technology for *Lycopus europaeus* herb dry extract. The study results confirmed the efficiency of the microencapsulation method in reducing the hygroscopicity of *Lycopus europaeus* herb dry extract, increasing its stability during storage, and optimising the further development of dosage forms.

Keywords: microencapsulation; microcapsules; dry extract; *Lycopus europaeus*; microencapsulation technology; microparticle quality parameters

For citation: Semkina O.A., Beloshapkina O.M. Production technology and quality assessment of microcapsules of *Lycopus europaeus* L. herb dry extract. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):72–80. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-575>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project of the All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR) registered in the Unified State Information System for Recording the Research, Development, and Technological Works for Civil Purposes under R&D reporting No. FGUU-2022-0011.

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

В условиях повышенного интереса к отечественному лекарственному растительному сырью¹ и лекарственным препаратам растительного происхождения актуальными являются поиск и разработка методов производства, способствующих сохранению физико-химических и технологических свойств субстанций, в том числе сухих экстрактов. Сухие экстракты растительного происхождения характеризуются широким спектром фармакологической активности, хорошей переносимостью и низкой вероятностью возникновения побочных эффектов [1].

В Центре химии и фармацевтической технологии ФГБНУ ВИЛАР получен и стандартизован сухой экстракт травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.). Биологически активные вещества (розмариновая, кофейная, литоспермовая кислоты, инозид, лютеолин, эпигенин и др.), содержащиеся в экстракте зюзника европейского, оказывают выраженное тиреостатическое действие. По данным литературы, при введении в желудок лабораторных животных экстракт зюзника европейского оказывает седативный эффект и дозозависимое гипотиреоидное действие, связанное в основном с присутствием в экстракте розмариновой кислоты [2, 3].

Определение токсикологической характеристики экстракта, проведенное на мышах линии BALB/c и крысах Wistar обоего пола, показало, что фармацевтическая субстанция относится к классу малотоксичных веществ в соответствии с классификацией веществ по ГОСТ 12.1.007-76² [4].

Одной из проблем производства лекарственных препаратов на основе растительных экстрактов является гигроскопичность и низкая сыпучесть субстанции. Микрокапсулирование сухих экстрактов позволяет снизить гигроскопичность, улучшить характеристики сыпучести и расширить область применения полученных субстанций.

Существует более десяти методов микрокапсулирования, применяющихся для получения микрочастиц субстанций растительного происхождения: диспергирование, ионное гелеобразование, коацервация, распылительная сушка и др. [5, 6]. Для получения микрокапсул могут быть использованы не только отдельные методы, но и их комбинации, например последовательное применение методов диспергирования

и распылительной сушки или метода коацервации совместно с лиофильной сушкой [7, 8].

Цель работы – апробация разработанной ранее технологии получения микрокапсул и оценка показателей качества микрочастиц сухого экстракта травы зюзника европейского.

Задачами исследования были получение микрокапсулированной формы экстракта травы зюзника европейского и оценка качества полученных частиц по показателям: влажность, подлинность, размер частиц, сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность.

Материалы и методы

Сухой экстракт травы зюзника европейского – аморфный порошок от светло-коричневого до зеленовато-коричневого цвета, специфического запаха. Для сухого экстракта характерна гигроскопичность и низкая сыпучесть. Сухой экстракт представлен частицами различной формы и размера, а именно: пластинами, параллелепипедами, овалами с неровными краями и шероховатой поверхностью. Размеры таких частиц варьируют от 10 до 100 мкм. Количественное содержание суммы фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту в сухом экстракте составляет $7,2 \pm 0,4\%$. Сухой экстракт травы зюзника европейского растворим в воде очищенной, спирте этиловом 40%, частично растворим в маслах [9].

Вспомогательные вещества и растворители: желатин пищевой марки П-11 (ООО ТД «ХИММЕД»), глицерин (ч.д.а., ООО «АЛЬДОСА», кат. № 01.0.0.0208.02), алюминий хлористый 6-водный (квалификации ВР/USP, ООО «АЛЬДОСА», кат. № 01.0.8.0007.07), кальций хлористый безводный (ч., ООО «АЛЬДОСА», кат. № 01.0.0.0451.07), этилацетат (х.ч., ООО «АЛЬДОСА», кат. № 01.0.3.0610.02), уксусная кислота ледяная (х.ч., ООО «АЛЬДОСА», кат. № 01.1.8.0620.02), масло вазелиновое (ФС.2.2.0004.15), масло терпентинное эфирное очищенное (ЛСР-002305/07, ФС.3.4.0014.18), вода очищенная (ФС 2.2.0020.18), спирт этиловый 96% (ФС 2.1.0036.15).

При получении микрокапсул использовали верхнеприводную мешалку RW 20 digital (IKA), вакуумный сушильный шкаф СНВС-25/3,5М (ООО «Тула-Терм»). Для определения потери в массе при высушивании объектов использовали анализатор влажности ML-50 (AND)³. Определение

¹ Указ Президента Российской Федерации от 19.04.2017 № 176 «О Стратегии экологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года».

² ГОСТ 12.1.007-76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.; 1990.

³ ОФС.1.5.3.0007.15 Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

сыпучести проводили по скорости истечения из воронки с диаметром 10 мм⁴. Определение визуальных характеристик частиц проводили с использованием микроскопа цифрового МИКМЕД LCD 1000X 2.0L (АО «ЛОМО»). Распределение частиц по размеру оценивали с использованием лазерного анализатора размера частиц Bettersizer SD (Bettersize)⁵. Количественное определение суммы фенольных соединений осуществляли на спектрофотометре Cary 100 Scan (Varian). Качественный анализ проводили методом тонкослойной хроматографии, пластинки Polyamide 11 F254 (Merck, кат. № 5557) размером 20×20 см в системе растворителей: этилацетат – концентрированная уксусная кислота – вода в объемном соотношении 5:1:1. В качестве образца сравнения использовали розмариновую кислоту (96%, Sigma-Aldrich, кат. № 536954).

При обработке полученных в ходе экспериментов результатов применяли метод вариационно-статистического анализа с оценкой значимости различий по критерию Стьюдента⁶.

Результаты и обсуждение

Для микрокапсулирования сухого экстракта травы зюзника европейского был выбран метод диспергирования. Выбор проведен с учетом физико-химических свойств субстанции, доступности способа получения микрокапсул, простоты аппаратного оформления и высокой производительности метода. Технологический процесс по методу диспергирования предполагает несколько этапов. На первом этапе получают раствор, содержащий пленкообразователь и активную действующую субстанцию (дисперсная фаза). На втором этапе при добавлении гидрофобной жидкости (дисперсионная среда – вазелиновое масло) образуются мягкие микрочастицы. На третьем этапе частицам придается упругость – при изменении температурного режима (охлаждение системы) затвердевает пленкообразующий материал.

Наиболее сложным является этап получения дисперсионной системы, для проведения которого важен выбор температурного режима, соотношения фазы и среды, скорости оборотов мешалки. Выбор условий для осуществления инкапсулирования на следующем этапе

индивидуален и зависит не только от физико-химических свойств сухого экстракта и вспомогательных веществ, но и от используемых растворителей, а также ожидаемых формы и размера частиц, получаемых в результате инкапсулирования [10].

Для получения микрокапсул методом диспергирования в качестве пленкообразователя выбран желатин. Оптимальная концентрация желатина для предложенной технологии составляет 35–50% и зависит от формы выпуска желатина (порошок, гранулы, пластины), марки желатина и силы (прочности) геля желатина, которая определяется по методу Блюма⁷ и находится в пределах от 180 до 220 единиц. Если сила (прочность) геля используемого желатина менее 180 единиц, то сформированные микрочастицы могут слипаться на стадии охлаждения, что не позволит получить частицы размером менее 500 мкм. Если сила (прочность) геля используемого желатина выше 220 единиц, то процесс диспергирования осложнен неспособностью раствора к диспергированию при необходимой для получения микрочастиц температуре. Таким образом, для получения микрокапсул экстракта зюзника европейского был выбран желатин марки П-11.

В ходе эксперимента был разработан способ введения в липофильную среду сухого экстракта травы зюзника европейского – с предварительным растворением экстракта в растворе пленкообразователя – желатина. Полученную систему, содержащую экстракт и вспомогательные вещества, диспергировали с использованием мешалки (600 rpm, 50 °С) в присутствии масла вазелинового с последующим охлаждением системы до 0 °С. После охлаждения полученные частицы освобождали от дисперсионной среды и высушивали при температуре 35 °С в вакуумном сушильном шкафу. Технологическая схема получения микрокапсул представлена на *рисунке 1*.

Оценку качества полученных микрокапсул проводили по следующим показателям⁸: размер частиц, форма частиц, влажность, качественный анализ, угол естественного откоса, сыпучесть, насыпная плотность. Полученные результаты представлены в *таблице 1*.

⁴ ОФС.1.4.2.0016.15 Степень сыпучести порошков. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

⁵ ОФС.1.2.1.0008.15 Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

⁶ ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

⁷ ГОСТ 11293-2017 Желатин. Технические условия. М.; 2020.

⁸ ОФС.1.4.1.0010.15 Порошки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

ОФС.1.4.1.0021.15 Экстракты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

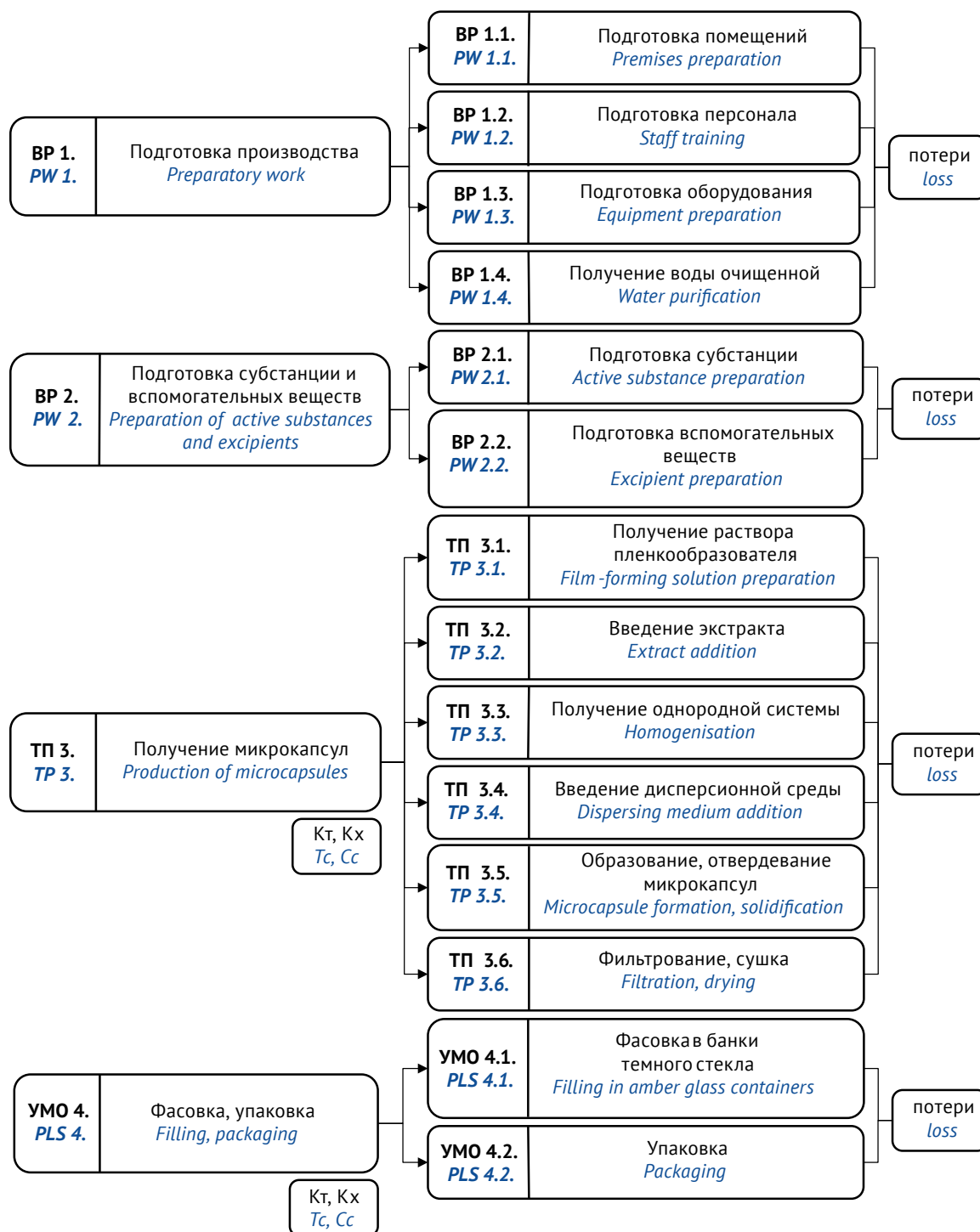


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Технологическая схема получения микрокапсул сухого экстракта травы эюзника европейского методом диспергирования. Кт – контроль технологический, Кх – контроль химический

Fig. 1. Process flow diagram for the production of microcapsules of *Lycopus europaeus* herb dry extract by dispersion. Тс, technological control; Сс, chemical control

Эффективность инкапсулирования (\mathcal{E}_u , %) определяли на основании результатов спектрофотометрического анализа суммы фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту и рассчитывали по формуле:

$$\mathcal{E}_u = \frac{X_0 - X}{X_0}, \quad (1)$$

где X_0 – количество введенного в систему экстракта, X – потери.

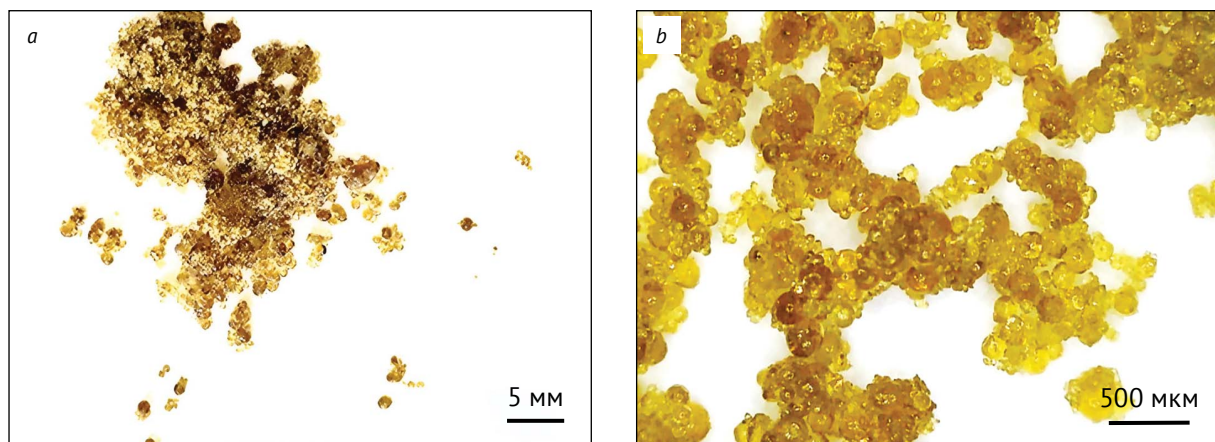
Таблица 1. Физико-химические характеристики сухого экстракта травы зюзника европейского и микрокапсул экстракта**Table 1.** Physicochemical properties of *Lycopus europaeus* herb dry extract and dry extract microcapsules

Характеристика <i>Property</i>	Сухой экстракт <i>Dry extract</i>	Микрокапсулы экстракта <i>Dry extract microcapsules</i>
Размер частиц, мкм <i>Particle size, μm</i>	10–100	50–300
Форма частиц <i>Particle shape</i>	Пластины, параллелепипеды, овалы с неровными краями и бугристой поверхностью <i>Plates, parallelepipeds, and ovals with uneven edges and bumpy surfaces</i>	Сферическая с гладкой поверхностью <i>Spheres with smooth surfaces</i>
Влажность, % <i>Moisture, %</i>	4,87±0,23	3,21±0,12
Качественный анализ (ТСХ) <i>Identification (TLC)</i>	В сравнении с пятном розмариновой кислоты (R_f 0,33) <i>Corresponds to the spot obtained with the rosmarinic acid standard (R_f 0,33)</i>	В сравнении с пятном розмариновой кислоты (R_f 0,33) <i>Corresponds to the spot obtained with the rosmarinic acid standard (R_f 0,33)</i>
Угол естественного откоса, град. <i>Angle of repose, deg.</i>	38±2	32±1
Сыпучесть (10 мм), г/с <i>Flow through an orifice (10 mm), g/s</i>	0,00	5,24±0,21
Сыпучесть (10 мм) в режиме вибрации, г/с <i>Flow through an orifice (10 mm) with vibration, g/s</i>	5,00±0,20	5,78±0,17
Сыпучесть (15 мм), г/с <i>Flow through an orifice (15 mm), g/s</i>	0,00	10,53±0,23
Сыпучесть (15 мм) в режиме вибрации, г/с <i>Flow through an orifice (15 mm) with vibration, g/s</i>	4,20±0,20	20,45±0,27
Насыпная плотность, г/мл до уплотнения <i>Bulk density, g/mL before compaction</i>	0,6590±0,0140	0,5496±0,0161
Насыпная плотность, г/мл после уплотнения <i>Tapped density, g/mL</i>	0,7890±0,0200	0,6438±0,0055

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

Методом диспергирования были получены микрочастицы диаметром 50–300 мкм, сферической формы с гладкой поверхностью (рис. 2).

Рассчитанная по формуле (1) эффективность инкапсулирования составила 95,0±1,3% при влажности микрочастиц – 3,21±0,12%. Для исследования



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

Рис. 2. Фотография микрокапсул сухого экстракта травы зюзника европейского при различном увеличении**Fig. 2.** Microcapsules of *Lycopus europaeus* herb dry extract photographed at different magnifications

качественного состава полученных микрокапсул на линию старта хроматографической пластинки наносили 40 мкл спиртового извлечения сухого экстракта травы зюзника европейского 1%, 5 мкл спиртового раствора розмариновой кислоты 0,1% и 40 мкл спиртового извлечения микрокапсул сухого экстракта травы зюзника европейского 3%. На хроматограмме испытуемого раствора в ультрафиолетовом свете наблюдали светло-голубую зону адсорбции с R_f около 0,33,

соответствующую аналогичной зоне адсорбции раствора розмариновой кислоты (рис. 3).

На рисунке 4 представлены интегральные кривые, отображающие распределение частиц экстракта по размерам. Средний размер частиц в образце сухого экстракта (D50) в соответствии с результатами проведенного исследования составил 65,1 мкм, для микрокапсулированной формы сухого экстракта D50 = 140,7 мкм. Полученные данные

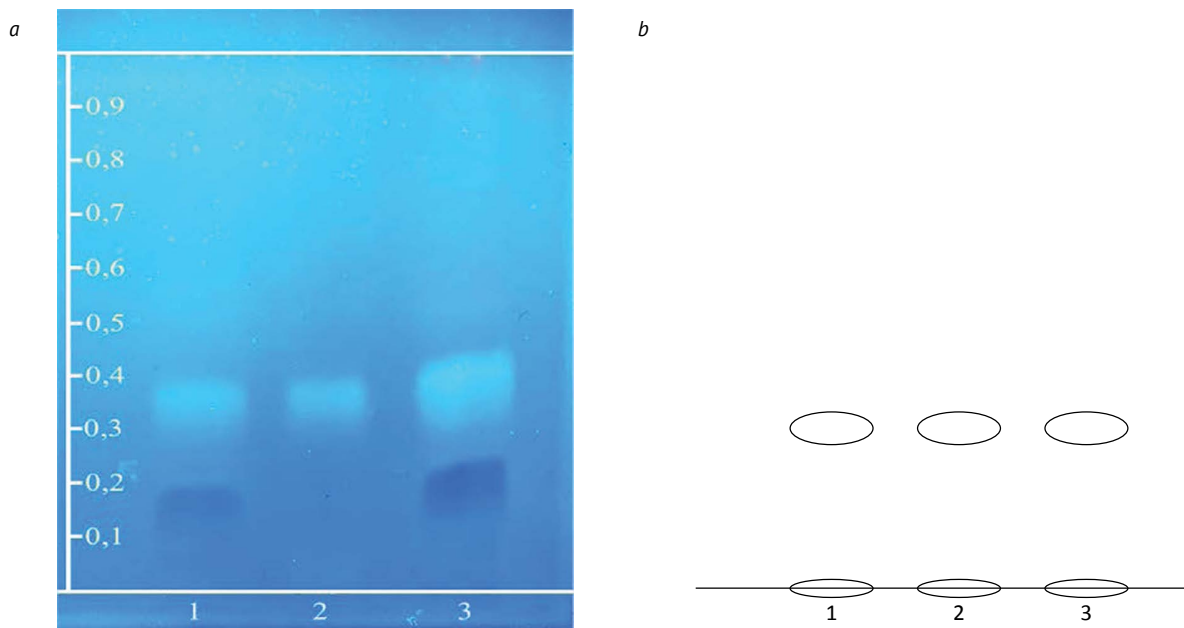


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Хроматограмма (а) экстракта травы зюзника европейского в ультрафиолетовом свете и схема хроматограммы (b): 1 – сухой экстракт травы зюзника европейского; 2 – стандартный образец розмариновой кислоты; 3 – микрокапсулы сухого экстракта травы зюзника европейского

Fig. 3. Chromatogram of *Lycopus europaeus* herb dry extract (1), rosmarinic acid standard (2), and microcapsules of *Lycopus europaeus* herb dry extract (3) in UV light (a) and as a scheme (b)

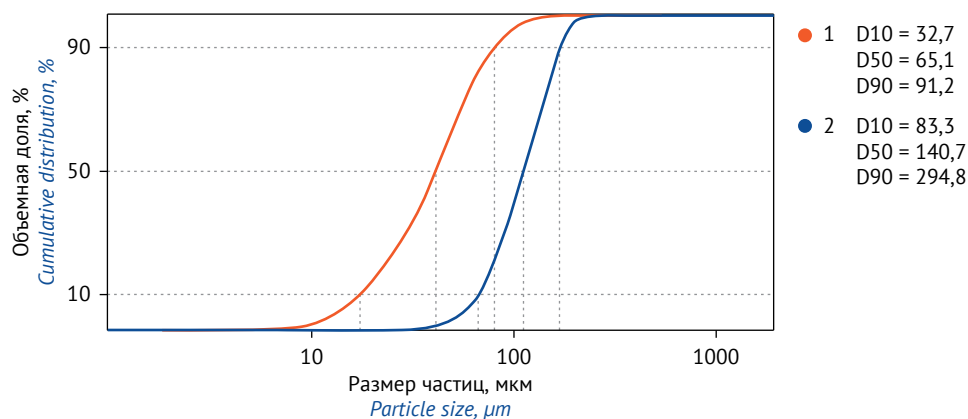


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 4. Интегральное распределение частиц сухого экстракта травы зюзника европейского (1) и его микрокапсулированной формы (2) по размеру. D10, D50, D90 – размер частиц (мкм), соответствующий объемной доле 10, 50, 90% соответственно

Fig. 4. Cumulative curves of particle size distribution of *Lycopus europaeus* herb dry extract (1) and its microencapsulated form (2). D10, D50, and D90 are particle sizes (μm) corresponding to a volume fraction of 10, 50, and 90%, respectively

подтверждают, что для микрокапсулированной формы сухого экстракта характерны более крупные однородные по форме частицы, чем для некапсулированного сухого экстракта, содержащего значительную долю пылевой фракции (твердые частицы различной формы размером < 50 мкм).

В результате проведенного сравнительного анализа показано, что микрокапсулы экстракта травы зюзника европейского имеют сферическую форму, гладкую поверхность, обладают хорошей сыпучестью и значительно отличаются по своим технологическим характеристикам (табл. 1, рис. 4) от сухого экстракта. Преимуществами микрокапсулированной формы экстракта являются его технологичность в процессе получения лекарственных препаратов и отсутствие гигроскопичности, свойственной субстанции растительного происхождения.

Заключение

Методом диспергирования получены микрочастицы сухого экстракта травы зюзника европейского, в качестве вспомогательного вещества использован желатин марки П-11. Проведена оценка качества полученных микрокапсул по следующим показателям: размер и форма микрочастиц, подлинность (методом тонкослойной хроматографии), эффективность инкапсулирования, влажность, угол естественного откоса, сыпучесть, насыпная плотность. Микрокапсулы экстракта представляют собой однородные частицы размером 50–300 мкм с влажностью $3,21 \pm 0,12\%$, хорошей сыпучестью. Эффективность инкапсулирования при использовании метода диспергирования достигает $95,0 \pm 1,3\%$, что позволяет сделать вывод о возможности использования разработанной технологии для получения микрокапсулированных лекарственных препаратов растительного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jitäreanu A, Trifan A, Vieriu M, Caba I-C, Mârțu I, Agoroaei L. Current trends in toxicity assessment of herbal medicines: a narrative review. *Processes*. 2023;11(1):83. <https://doi.org/10.3390/pr11010083>
- Крепкова ЛВ, Бабенко АН, Лемясева СВ, Боровкова МВ, Кузина ОС. Некоторые аспекты доклинического изучения безопасности зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) экстракта сухого. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020;23(8):40–7. Krepkova LV, Babenko AN, Lemyaseva SV, Borovkova MV, Kuzina OS. Some aspects of pre-clinical study of safety of the *Lycopus europaeus* L. dry extract. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2020;23(8):40–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-08-06>
- Лупанова ИА, Крепкова ЛВ, Ферубко ЕВ, Трумпле ТЕ, Бортникова ВВ, Бабенко АН и др. *Новые лекарственные средства растительного происхождения ВИЛАР*. М.: ФГБНУ ВИЛАР; 2021. Lupanova IA, Krepkova LV, Ferubko EV, Trumpe TE, Bortnikova VV, Babenko AN, et al. *New herbal medicines of VILAR*. Moscow: FGBNU VILAR; 2021 (In Russ.). EDN: [DJSFKW](https://doi.org/10.29296/25877313-2021-05-01)
- Кузина ОС, Боровкова МВ, Крепкова ЛВ. Токсикологическая характеристика зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) и зюзника высокого (*Lycopus exaltatus* L.) травы экстрактов сухих в условиях «острого» опыта. В кн.: *Сборник трудов II Международной научной конференции «Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства»*. М.; 2019. С. 131–5. Kuzina OS, Borovkova MV, Krepkova LV. Toxicological characterization of the *Lycopus europaeus* L. and *Lycopus exaltatus* L. dry extracts in the acute experience. In: *Collection of proceedings of the II International Scientific Conference "Role of metabolomics in improving biotechnological means of production"*. Moscow; 2019. P. 131–5 (In Russ.). EDN: [ECOZXM](https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-6-38-41)
- Автина НВ, Писарев ДИ, Новиков ОО, Томчаковская ЕА, Безменова МД. Разработка состава и технологии микрокапсул с экстрактом черемухи поздней. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(4):304. Avtina NV, Pisarev DI, Novikov OO, Tomchakovskaya EA, Bezmenova MD. Development of technology microcapsules with an extract of *Padus serotina*. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(4):304 (In Russ.). EDN: [PBITLF](https://doi.org/10.52101/9785870191058_357)
- Белошапкина ОМ, Семкина ОА. Разработка технологии получения микрокапсул сухого экстракта травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.). В кн.: *Сборник трудов X Международной научно-практической конференции молодых ученых «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения»*. Москва; 2022. С. 357–60. Beloshapkina OM, Semkina OA. Development of technology for obtaining microcapsules of dry herbal extract of *Lycopus europaeus*. In: *Proceedings of X International Scientific Conference of Young Scientists "Current trends in the development of healthcare technologies"*. Moscow; 2022. P. 357–60 (In Russ.). https://doi.org/10.52101/9785870191058_357
- Семкина ОА, Джавахян МА, Белошапкина ОМ, Громакова АИ. Технологические аспекты получения микрокапсул субстанций растительного происхождения. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021;24(5):5–14. Semkina OA, Dzhavakhyan MA, Beloshapkina OM, Gromakova AI. Technological aspects of obtaining microcapsules of plant origin substances. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(5):5–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-05-01>
- Garg A, Chhipa K, Kumar L. Microencapsulation techniques in pharmaceutical formulation. *Eur J Pharm Med Res*. 2018;5(3):199–206.
- Семкина ОА, Зверева ВИ, Джавахян МА, Хомик АС. Физико-химические и технологические характеристики зюзника европейского травы экстракта сухого и композиции на его основе. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(6):38–41. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-6-38-41>
- Semkina OA, Zvereva VI, Dzhavakhyan MA, Khomik AS.

Studying the physicochemical and technological characteristics of dry extract from *Lycopus europaeus* L. herbs and related compositions. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(6):550–2

<https://doi.org/10.1007/s11094-019-02036-6>

10. Семкина ОА, Джавахян МА, Белошапкина ОМ, Борисенко ЕВ, Сидельников НИ. Способ инкапсуляции сухих

растительных экстрактов. Патент Российской Федерации № 2782431; 2022.

Semkina OA, Dzhavakhyan MA, Beloshapkina OM, Borisenko EV, Sidelnikov NI. Encapsulation method for dry plant extracts. Patent of the Russian Federation No. 2782431; 2022 (In Russ.).

EDN: [TBPPKX](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *О.А. Семкина* – концепция работы, интерпретация и критический пересмотр содержания и результатов работы, ответственность за все аспекты работы, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *О.М. Белошапкина* – концепция работы, поиск и анализ источников литературы, получение микрокапсул и контроль их качества, интерпретация результатов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga A. Semkina* conceptualised the study, interpreted and critically reviewed the manuscript and study results, agreed to be accountable for all aspects of the work, and approved the final version of the manuscript for publication. *Olga M. Beloshapkina* conceptualised the study, searched and analysed literature sources, produced microcapsules, controlled their quality, and interpreted the study results.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Семкина Ольга Александровна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-4490>

semkina@vilarnii.ru

Белошапкина Ольга Михайловна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1743-1176>

olga.beloshap@mail.ru

Поступила 24.08.2023

После доработки 12.10.2023

Принята к публикации 23.11.2023

Online first 26.12.2023

Olga A. Semkina, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-4490>

semkina@vilarnii.ru

Olga M. Beloshapkina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1743-1176>

olga.beloshap@mail.ru








Received 24 August 2023

Revised 12 October 2023

Accepted 23 November 2023

Online first 26 December 2023



А.С. Лунёв  
К.А. Петросова 
К.Э. Терновская 
А.Д. Скляренко 
А.Е. Сурнина 
А.И. Нигматулина 

Анализ действующих норм и правил проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства,
Живописная ул., д. 46, Москва, 123098, Российская Федерация

✉ Лунёв Александр Сергеевич; alunev@fmbcfmba.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Особенности разработки и применения радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) обуславливают необходимость использования отдельных норм и правил проведения доклинических исследований (ДКИ) этих препаратов. Однако действующие в настоящий момент нормативные документы по организации и проведению ДКИ РФЛП содержат ряд противоречий и требуют доработки.

ЦЕЛЬ. Анализ норм и правил, регламентирующих проведение доклинических исследований радиофармацевтических препаратов в Российской Федерации и за рубежом.

ОБСУЖДЕНИЕ. Выявлен ряд проблем и несоответствий в нормативных требованиях, которым должны соответствовать доклинические исследования РФЛП, проводимые в специализированных учреждениях в России и за рубежом. Отмечено, что нормативная документация, связанная с радиационной безопасностью, должна быть приоритетом для лабораторий, работающих с животными и открытыми источниками ионизирующего излучения. Требования радиационной безопасности должны соответствовать санитарным нормам и правилам, а также практическим рекомендациям в рамках проведения ДКИ. Рассмотрены особенности проведения ДКИ для терапевтических и диагностических РФЛП. Показано, что зарубежные руководства по ДКИ РФЛП ориентированы на систематизацию требований и последовательный подход к организации исследований, по возможности позволяющий сократить число экспериментов на животных при проведении ДКИ.







ВЫВОДЫ. Санитарно-гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности должны быть гармонизированы с международными рекомендациями. Для решения регуляторных вопросов планирования и проведения ДКИ РФЛП необходимо разработать и утвердить соответствующие методические рекомендации и локальные нормативные документы. Ряд медицинских, социальных, технических и организационных проблем необходимо решать на межведомственном и (или) национальном уровне.

Ключевые слова: радиофармацевтический препарат; радионуклидная терапия; радионуклидная диагностика; доклинические исследования; радиационная безопасность

Для цитирования: Лунёв А.С., Петросова К.А., Терновская К.Э., Скляренко А.Д., Сурнина А.Е., Нигматулина А.И. Анализ действующих норм и правил проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(1):81–90. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-81-90>

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания Федерального медико-биологического агентства (номер государственной регистрации 122031700395-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Aleksandr S. Lunev 
Kristina A. Petrosova 
Kristina E. Ternovskaya 
Alexandra D. Sklyarenko 
Alina E. Surnina 
Aleksandra I. Nigmatulina 

Analysis of Current Rules and Regulations for Preclinical Studies of Radiopharmaceuticals

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center,
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

✉ Aleksandr S. Lunev; alunev@fmbcfmba.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Owing to specific aspects of their development and use, radiopharmaceuticals require separate rules and regulations for preclinical studies. However, current legislation and regulations on the organisation and conduct of preclinical studies of radiopharmaceuticals contain a number of contradictions and need improvement.

AIM. This review aimed to analyse the rules and regulations governing preclinical studies of radiopharmaceuticals in the Russian Federation and abroad.

DISCUSSION. The regulatory requirements for preclinical studies of radiopharmaceuticals that are conducted by specialised institutions in Russia and abroad have several shortcomings and inconsistencies. Laboratories working with animals and open sources of ionising radiation should prioritise regulations related to radiation safety. Radiation safety requirements should be in line with the sanitary standards and practical guidelines used in preclinical studies. This review covers the specific aspects of conducting preclinical studies of therapeutic and diagnostic radiopharmaceuticals. According to the review results, international guidelines for preclinical studies of radiopharmaceuticals focus on systematising the applicable requirements and aim at providing a consistent approach to preclinical studies to reduce the conduct of studies that are not informative for a specific radiopharmaceutical product.

CONCLUSIONS. Radiation safety requirements should be harmonised with international guidelines. Methodological recommendations and local regulations should be developed and approved to facilitate the resolution of regulatory issues related to the organisation and conduct of preclinical studies of radiopharmaceuticals. Many medical, social, technical, and administrative issues need addressing at the inter-institutional and/or national level.

Keywords: radiopharmaceuticals; radionuclide therapy; radionuclide diagnostics; preclinical studies; radiation safety

For citation: Lunev A.S., Petrosova K.A., Ternovskaya K.E., Sklyarenko A.D., Surnina A.E., Nigmatulina A.I. Analysis of current rules and regulations for preclinical studies of radiopharmaceuticals. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):81–90. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-81-90>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project of the Federal Medical Biological Agency (R&D reporting No. 122031700395-3).

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Согласно ОФС.1.11.0001 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд. действующим веществом радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) терапевтического назначения является радионуклид в готовом для применения состоянии (бета-, альфа-излучатель, радионуклид, распад которого сопровождается электронным захватом или внутренней конверсией электронов), позволяющий локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в клетки-мишени

и, соответственно, обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей. В отличие от РФЛП диагностического назначения терапевтические РФЛП обладают фармакодинамическим действием, которое обусловлено действием излучения, входящего в состав препарата радионуклида.

Преимущества, а в ряде случаев и незаменимость методов ядерной медицины обусловили на протяжении последних нескольких десятилетий ее устойчивое развитие и становление в неотъемлемую часть клинической практики

в развитых странах. Основной тенденцией современной ядерной медицины является растущий интерес использования РФЛП, в первую очередь в онкологии.

К примеру, обзоры особенностей клинического применения существующих и анализ потребности в разработке новых ^{188}Re -меченых РФЛП, которые более специфичны для пораженных-мишеней, таких как специфичные для рака моноклональные антитела и пептиды, даны в публикациях [1, 2]. Также интенсивные поисковые исследования ведутся в области получения и использования таргетных РФЛП на основе альфа-излучающих радионуклидов и эмиттеров электронов Оже [3–5].

В течение всей истории радионуклидной терапии ^{131}I был и остается наиболее значимым среди других радионуклидов по количеству ежегодно производимой и используемой активности. Радиойодтерапия не имеет альтернативы при тяжелых формах рака щитовидной железы, тиреотоксикоза и гипертиреозидизма у больных с большим риском оперативного лечения и непереносимостью медикаментов [6]. Успешным оказалось лечение ряда нейроэндокринных опухолей препаратами метайодбензилгуанидина (^{131}I)-МИБГ), мечеными пептидами и моноклональными антителами [7, 8].

В последнее десятилетие большое количество публикаций по радионуклидной терапии посвящено использованию ^{90}Y . В открытой печати имеются сведения о синтезе и оценке функциональной пригодности для терапии новых РФЛП с ^{90}Y , представляющих собой меченые пептиды и моноклональные антитела [9, 10].

Следующим по перспективности использования для таргетной терапии сравнительно небольших по размеру опухолей в виде меченых биологически активных фрагментов считают ^{177}Lu [11, 12]. Несмотря на достигнутые успехи в этом направлении, продолжается поиск методов синтеза новых РФЛП на основе ^{177}Lu [13, 14].

Важнейшим этапом научно-исследовательской деятельности по разработке новых РФЛП являются доклинические исследования (ДКИ). В связи с этим возникает ряд вопросов, связанных с нормативным регулированием ДКИ, от успешного решения которых зависит дальнейшее получение разрешения на проведение клинических исследований РФЛП.

Цель работы – анализ норм и правил, регламентирующих проведение доклинических

исследований радиофармацевтических препаратов в Российской Федерации и за рубежом.

Действующие нормы и правила проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов в Российской Федерации

Согласно Федеральному закону Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» «доклиническое исследование лекарственного средства – биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства». На сегодня в России количество государственных научных и коммерческих организаций, занимающихся проведением ДКИ именно РФЛП, в разы меньше, чем организаций, занимающихся ДКИ препаратов без радиоактивной метки. Это объяснимо как сложностью получения разрешения на работу с открытыми источниками ионизирующего излучения (ИИИ), соблюдения норм и правил работы с открытыми ИИИ, их утилизации, так и одновременной необходимостью соблюдать нормы и правила работы с лабораторными животными. Более того, существуют определенные различия между проведением ДКИ и методологическими подходами к исследованиям РФЛП и лекарственных препаратов без радиоактивной метки. К примеру, содержание вещества-носителя радиометки в составе РФЛП ничтожно мало, что позволяет избежать блокирования рецепторов в таргетных клетках-мишенях и обеспечить возможность накопления радиомеченых молекул в количестве, достаточном для ожидаемой эффективности препарата. Следовательно, зачастую невозможно достижение полулетальных и летальных доз в эксперименте острой токсичности, а также нецелесообразно проводить исследование кумуляции, что необходимо при проведении ДКИ лекарственных препаратов без радиоактивной метки.

Основным отличительным принципом изучения безопасности применения РФЛП является оценка действия поглощенной энергии, испускаемой радионуклидом, на орган-мишень и критические органы и ткани. Следовательно, для исследования функциональной пригодности радионуклида в качестве методов детекции излучения используют прямую радиометрию и (или) эмиссионную томографию.

Согласно фармакопейным требованиям¹ для некоторых РФЛП при необходимости могут быть предписаны биологические испытания, то есть ДКИ. Распределение активности, наблюдаемое в органах, тканях соответствующих видов животных (обычно крысы или мыши), должно отражать ожидаемое распределение у человека и таким образом подтвердить функциональную пригодность препарата.

В Руководстве по проведению ДКИ лекарственных средств² сказано, что успешное внедрение в клиническую практику новых методов фармакотерапии предполагает наличие доказанной в соответствии с современными требованиями высокой степени эффективности и безопасности применения новых лекарственных средств. Для этого должен выполняться определенный порядок проведения научных исследований на различных уровнях, важнейшим из которых является оценка специфической фармакологической активности и безопасности на этапе доклинических экспериментальных исследований. Однако в тексте данного руководства словосочетание «радиофармацевтический препарат» не встречается ни разу, что вынуждает исследователей обращаться к предыдущему изданию руководства по ДКИ и другим источникам информации [15]. В настоящее время в Российской Федерации при проведении ДКИ лекарственных средств необходимо руководствоваться как минимум следующей нормативной документацией:

- Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (закон № 61-ФЗ);
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023 г.;
- ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики;
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»;
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

Изготовление РФЛП в медицинских организациях осуществляется в соответствии с ГОСТ Р 57298-2016³, в котором в списке ключевых слов имеется словосочетание «доклинические исследования», однако порядок организации и проведения ДКИ не описан.

Важно отметить, что действие закона № 61-ФЗ распространяется на обращение РФЛП с учетом особенностей, установленных законодательством Российской Федерации в области обеспечения радиационной безопасности. В пп. 5 п. 5 статьи 13 закона № 61-ФЗ имеется указание на отсутствие необходимости регистрации РФЛП, изготовленных непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (порядок не распространяется на препараты, производимые с целью поставки в сторонние организации). Согласно требованиям закона № 61-ФЗ ДКИ лекарственных средств для медицинского применения проводятся в соответствии с правилами лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Для повышения качества ДКИ новых лекарственных средств существует сложившаяся практика мультицентровых исследований [15], когда роль основного испытательного центра для отдельного ДКИ берет на себя организация, располагающая максимальным техническим оснащением и высококвалифицированным персоналом, а отдельные и (или) дополнительные этапы исследования проводятся на других испытательных площадках⁴. Так, например, в Польше существуют два больших испытательных центра и около 10 небольших испытательных площадок, специализирующихся только на проведении отдельных типов ДКИ (иммунотоксичности, мутагенности и др.). Количество ДКИ, проводимых за счет кооперации нескольких (2–3) крупных центров, составляет порядка 400–500 исследований в год [15].

Согласно ГОСТ Р 56701-2015 (табл. 3 «Рекомендуемые доклинические исследования для обоснования возможности проведения поисковых клинических исследований»)⁵ на этапах ДКИ

¹ ОФС.1.11.0001 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

² Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

³ ГОСТ Р 57298-2016 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях.

⁴ The application of the OECD principles of GLP to the organisation and management of multi-site studies. <https://doi.org/10.1787/9789264078772-en>

⁵ ГОСТ Р 56701-2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств.

проводить исследования генотоксичности РФЛП не является обязательным, если доза препарата не превышает 100 мкг. Для РФЛП генотоксичность может быть дополнительно обусловлена ионизирующим излучением, поэтому в данном случае дозу следует выражать не только в единицах массы (мкг), но и в единицах радиоактивности (Бк).

При работе с животными лаборатория должна руководствоваться санитарно-эпидемиологическими требованиями⁶ к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) и обеспечивающими условия труда, необходимые для сохранения здоровья работающих. Согласно СП 3.3686-21 (пп. 243–249) помещения подразделяют на «чистые» и «грязные», однако нет никаких указаний о помещениях для работы с источниками ионизирующего излучения (ИИИ). В п. 248 указано, что помещения для содержания животных оборудуются приточно-вытяжной вентиляцией, обеспечивающей необходимую для животных кратность воздухообмена, температуру и влажность воздуха, однако нет уточнений о положительном или отрицательном давлении по сравнению с внешними помещениями.

Лаборатории, занимающиеся ДКИ РФЛП, дополнительно обязаны соблюдать правила радиационной безопасности и обращения с радиоактивными веществами, регламентированные следующими нормативными документами:

- СанПиН 2.6.1.2612-10 Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010);
- СанПиН 2.6.1.2523-09 Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009);
- СанПиН 2.6.6.1168-02 Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами (СПО-РО-2002);
- СанПиН 2.6.1.2368-08 Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников;
- МУ 2.6.1.046-2013 Доклинические исследования радиофармацевтических препаратов для позитронно-эмиссионной томографии (Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России), утв. 04.07.2013).

Данные санитарные правила и нормы применяются для обеспечения безопасности человека во всех условиях воздействия на него ионизирующего излучения природного или искусственного происхождения. Для лабораторий, использующих в экспериментальной деятельности открытые ИИИ, необходим особый порядок обращения с радиоактивными отходами. Согласно классификации отходов, представленной в ст. 49 Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», наиболее часто в лабораториях, проводящих ДКИ, собирают отходы класса А (приближенные к твердым бытовым) и Б (эпидемиологически опасные отходы). В лабораториях, использующих в работе ИИИ, собирают отходы класса Д (радиоактивные отходы). К ним относятся все виды отходов в любом агрегатном состоянии, в которых содержание радионуклидов превышает допустимые уровни, установленные нормами радиационной безопасности. Порядок сбора, использования, обезвреживания, размещения, хранения, транспортировки, учета и утилизации отходов регламентирован другими подзаконными актами⁷.

Если лаборатории при работе с ИИИ используют только коротко- или ультракороткоживущие радионуклиды, то после полного распада (достаточно нескольких часов) такие отходы переквалифицируют из класса Д в класс Б и затем утилизируют согласно СанПиН 2.1.3684-21 ст. X «Требования к обращению с отходами».

Таким образом, при работе с ИИИ приоритетом является соблюдение правил радиационной безопасности НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010.

Действующие нормы и правила проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов за рубежом

В Европейском союзе (ЕС) применение РФЛП зависит от того, подходит ли этот препарат под определение досье IMP (investigational medicinal product dossier – досье исследуемого лекарственного средства), где отмечено, что лекарственные средства определяются Директивой 2001/83/ЕС как «...подготовленные

⁶ СП 3.3686-21 Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней.

⁷ СанПиН 2.1.3684-21 Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.

Постановление Правительства Российской Федерации от 04.07.2012 № 681 «Об утверждении критериев разделения медицинских отходов на классы по степени их эпидемиологической, токсикологической, радиационной опасности, а также негативного воздействия на среду обитания».

промышленным путем или изготовленные методом, включающим промышленный процесс» [16]. РФЛП может подходить под определение IMP, если его классифицировать как лекарственное средство, полученное с использованием методов радиомечения. Если на РФЛП есть досье IMP, то это означает, что этап ДКИ завершен и препарат готов к проведению клинических исследований и (или) к применению. Если на РФЛП нет досье IMP, то его доклинические/клинические исследования должны быть одобрены специальным этическим комитетом. Кроме прочих стандартных исследований досье каждого РФЛП должно содержать:

- 1) информацию о фармакокинетике и фармакодинамике свободного радионуклида (предполагается, что распределение препарата в организме может произойти при ненадлежащих значениях радиохимической чистоты препарата или при диссоциации радиоконъюгата *in vivo*);
- 2) информацию о профессиональных опасностях, т.е. радиационном воздействии на персонал и окружающую среду;
- 3) информацию о химической токсичности «холодного» (нерадиоактивного) изотопа исследуемого нуклида.

Следует отметить, что согласно требованиям Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁸ исследование токсичности РФЛП должно проводиться для вещества со стабильным изотопом-аналогом с обязательным проведением исследований генотоксичности⁹.

Руководство по ДКИ 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)¹⁰ имеет ограничения по применению для РФЛП, которые были рассмотрены в пояснительной записке Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) [17]. Была рассмотрена возможность использования концепции дифференцирования трех токсикологических пределов, которые позволили бы уточнить требования к проведению клинических исследований

новых РФЛП, значительно улучшить планирование трансляционных исследований и тем самым повысить качество исследований при разработке новых РФЛП для молекулярной визуализации и радиотерапии. Указано, что документ отражает точку зрения Комитета по радиофармации EANM и может быть использован в качестве основы для обсуждений с ответственными органами [17].

Опубликован проект руководства ЕМА¹¹ по проведению ДКИ РФЛП, в котором описаны принципы радионуклидной диагностики и терапии, сформулированы требования к исследованиям фармакодинамики и фармакокинетики, доклинической оценке эффективности и безопасности РФЛП, в том числе его «холодной» – нерадиоактивной части. Подчеркнут риск-ориентированный целевой подход к программе ДКИ РФЛП. Требования к исследованиям токсичности указаны в качестве необходимого условия для получения разрешения на клинические исследования перед регистрацией препарата. В данном проекте руководства не рассматриваются требования к оценке радиационно-индуцированной токсичности, которые регулируются Директивой 2013/59 Европейского сообщества по атомной энергии (Евратом)¹².

В проекте руководства ЕМА были приняты во внимание различные сценарии, охватывающие высокую вариабельность используемых сегодня РФЛП, учитывающие минимальные изменения в структуре известных РФЛП или особый порядок обращения с высокомолекулярными препаратами, масса которых более 100 мкг. Для терапевтических РФЛП (раздел 5.4.2)¹³ предусмотрена та же программа ДКИ, что и для диагностических РФЛП, включающая исследования фармакодинамики, фармакокинетики (биораспределение, дозиметрия), токсикологии и генотоксичности. Однако дополнительно указано, что дозиметрическое исследование терапевтических РФЛП может быть выполнено на модельной патологии с использованием животных, если это необходимо, чтобы оценить соответствующее воздействие на целевой очаг.

Тщательная разработка программы ДКИ должна позволить упростить исследования и снизить затраты на внедрение РФЛП в клиническую практику. Предварительные фармакологические

⁸ CPMP/SWP/2599/02/Rev1. Final Position Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. EMEA; 2005.

⁹ ICH S2B Genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals. CPMP/ICH/174/95.

¹⁰ ICH Guideline M3 (R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. CPMP/ICH/286/95.

¹¹ EMA/CHMP/SWP/686140/2018 Draft guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals.

¹² Council Directive 2013/59/Euratom. Basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation.

¹³ EMA/CHMP/SWP/686140/2018 Draft guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals.

исследования РФЛП, включая исследования визуализации и биораспределения, могут проводиться за пределами лабораторий, аккредитованных на соответствие правилам надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP), однако для исследований токсичности, согласно законодательству ЕС, это невозможно без подробного обоснования, при составлении которого следует «...рассмотреть потенциальные риски несоблюдения правил GLP и их воздействие на надежность полученных данных о безопасности применения тех или иных препаратов»¹⁴. Необходимо отметить, что данное руководство все еще находится в стадии разработки и может быть изменено после рассмотрения возможных замечаний.

В 2014 г. в рамках 17-го Европейского симпозиума по радиофармации и РФЛП (European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals, ESRR'14) обсуждались нормативные требования к проведению ДКИ безопасности диагностических и терапевтических РФЛП в США и ЕС. В 2015 г. были опубликованы соответствующие рекомендации Швейцарского Агентства по лекарственным средствам (Swiss Agency for Therapeutic Products, Swissmedic), которые были затем обновлены в 2023 г.¹⁵ В настоящее время это один из немногих доступных руководящих документов по ДКИ безопасности РФЛП. Документ обсуждается комитетом ICN. Представители Swissmedic считают, что исследования терапевтических радиофармпрепаратов должны быть направлены на оценку:

- 1) устойчивости комплекса радионуклидов *in vivo*;
- 2) биологического распределения радионуклида в организме животных;
- 3) потенциальной химической токсичности;
- 4) радиационного облучения тканей.

Согласно документу¹⁶ РФЛП делятся на три класса.

Класс 1: Химические вещества – носители радиоактивной метки, вводимые на уровнях нано- и пикоколичеств, сами по себе не вызывающие фармакологического действия. Для таких РФЛП достаточно проведения исследований по расчету прогностических значений доз облучения человека на основе математических и (или) физических моделей (т.е. с использованием фантомов).

Класс 2: Химические вещества – носители радиоактивной метки, способные вызывать в используемых дозах аллергические реакции (например, белки). Для таких РФЛП рекомендуют

проведение оценки риска сенсibilизации к радионуклидному соединению (аллергизирующее действие, иммунотоксичность).

Класс 3: Химические вещества – носители радиоактивной метки, потенциально способные оказывать собственное фармакологическое действие. Для таких РФЛП необходимо установить минимальную фармакологически активную дозу и минимальную дозу радиации, необходимую для удовлетворительной визуализации, и проводить исследования острой токсичности.

Для РФЛП первого класса без формирования компьютерной модели в исследовании не обойтись. Компьютерные модели в фармацевтической промышленности используются для разработки новых лекарственных препаратов, оптимизации химических процессов и разработки дизайна клинических исследований. Вычислительный прогноз ответов на введение лекарственного препарата может способствовать существенному упрощению проведения ДКИ, как в модели скрининга препаратов *in silico*. Эти инструменты могут помочь исследователям в выборе соединений-кандидатов для формирования молекулы РФЛП, а также могут быть использованы для повышения эффективности планирования экспериментов и снижения затрат [18–20]. Поскольку любая опухоль является гетерогенным заболеванием, на этапе ДКИ РФЛП очень важно обладать информацией о прогнозе формируемых поглощенных доз в патологических очагах и здоровых тканях [16, 21].

Исследования канцерогенности, хронической и репродуктивной токсичности обычно не нужны для диагностических РФЛП, если используют низкие дозы радиации, которые, как ожидается, не вызывают никаких радиационных токсических эффектов. В свою очередь, для терапевтических РФЛП должна быть разработана методология для оценки устойчивости радиокомплекса *in vivo*, биораспределения РФЛП в организме лабораторных животных, потенциальной химической и радиотоксичности (в особых случаях исследования мутагенности, канцерогенности и влияния на репродуктивную функцию), радиационного облучения тканей. Необходимо также учитывать ряд особенностей терапевтических РФЛП. Так, некоторые из них не вводятся в системный кровоток, а инъецируются локально, при этом распределения препарата в организме не происходит. Ряд РФЛП для радионуклидной терапии представляют собой не истинные

¹⁴ EMA/CHMP/SWP/686140/2018 Draft guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals.

¹⁵ ZL000_00_034 Guidance document. Authorization radiopharmaceutical. Swissmedic; 2023.

¹⁶ Там же.

растворы, а суспензии микро- и макрочастиц, меченных радионуклидом.

Таким образом, для установления безопасности применения РФЛП, предназначенных для радионуклидной терапии, необходимы следующие виды ДКИ:

- фармакодинамики *in vitro* и *in vivo*;
- фармакокинетики *in vivo*;
- общетоксического действия;
- потенциальной специфической токсичности (вид исследования определяется при необходимости);
- по расчету поглощенных доз и нахождению требуемых количеств вводимой радиоактивности (для оказания необходимого терапевтического эффекта), при которых отсутствует лучевая токсичность.

В США процедуру проведения доклинических и клинических исследований РФЛП регулирует Комитет по исследованию радиофармацевтических лекарственных средств (Radioactive Drug Research Committee, RDRC) Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Одобрение Комитета считается достаточным для проведения тех или иных исследований. Согласно Своду федеральных нормативных актов FDA 21CFR312.23¹⁷ заявка на проведение клинических исследований нового препарата (Investigational New Drug, IND) может быть одобрена только после предоставления соответствующих доказательств безопасности применения РФЛП, полученных в ДКИ. Подходы к проведению ДКИ в США и в ЕС схожи, и можно сделать вывод, что развитие регуляторных норм движется в одном и том же направлении с уточнением требований к данным по доклинической безопасности препаратов как для радионуклидной диагностики, так и для радиотерапии [22].

Недавно в FDA по результатам предварительных встреч с заявителями были приняты изменения, которые позволили проводить токсикологические исследования РФЛП не только в лабораториях, аккредитованных по GLP, но и в других типах лабораторий, например при университетских кафедрах анатомии или отделениях ветеринарной медицины, что позволяет проводить подобные исследования менее затратно с материальной точки зрения [22]. Также FDA был опубликован проект

Руководства «Терапевтические радиофармпрепараты в онкологии: доклинические исследования и рекомендации по мечению»¹⁸. В проекте обсуждается оценка токсичности при системном введении РФЛП, оценка радиационной токсичности и маркировка продукта. Проект должен дополнить существующее руководство, касающееся доклинической оценки поздней радиационной токсичности терапевтических РФЛП¹⁹. Новое руководство поможет в разработке соответствующих ДКИ до начала первых клинических исследований (first-in-human, FIH), а впоследствии и во внедрении препарата в клиническую практику. В нем также содержатся рекомендации по маркировке, включая обсуждение продолжительности хранения препарата и рекомендации для беременных и (или) кормящих женщин для сведения к минимуму потенциального риска для ребенка. Руководство содержит рекомендации для доклинических программ в уникальной и сложной области разработки РФЛП, обеспечивает более последовательный подход к ДКИ и маркировке препарата, а также сокращает проведение ДКИ, которые не являются информативными для конкретного РФЛП [22]. Проведение токсикологических исследований в лабораториях, не аккредитованных по правилам GLP, до сих пор не принято в Европе, и на данный момент нет никаких указаний на то, что это произойдет аналогично опыту США.

Целью исследований поздней радиационной токсичности и отдаленных стохастических последствий действия радиации²⁰ является выявление органов, наиболее подверженных риску, при проведении терапевтической процедуры с тем или иным РФЛП для последующего сравнения полученных доз с фракциями, установленными Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ). Иными словами, эта проблема безопасности применения является результатом риска необратимой поздней радиационной токсичности, когда РФЛП доставляют слишком высокие дозы ионизирующего излучения в нормальные (нетаргетные) органы и ткани. Следовательно, данные рекомендации²¹ не могут быть использованы для проведения ДКИ диагностических РФЛП, низкие дозы которых, как ожидается, не вызывают поздних радиационных токсических эффектов. И также не могут быть использованы для исследования

¹⁷ 21CFR312.23 Code of Federal Regulations. Title 21, vol. 5.

¹⁸ FDA-2018-D-1772 Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: nonclinical studies and labeling recommendations. Draft guidance for industry. FDA; 2018.

¹⁹ Guidance for industry. Nonclinical evaluation of late radiation toxicity of therapeutic radiopharmaceuticals. FDA; 2011.

²⁰ Там же.

²¹ Там же.

поздней радиационной токсичности радиобиологических препаратов, например радиомеченых моноклональных антител или продуктов биотехнологического происхождения.

Среди общих требований к проведению ДКИ, необходимых для обоснования объема проведения поисковых клинических исследований, в руководстве Евразийского экономического союза (ЕАЭС)²² указано, что для РФЛП необходимо представить соответствующие фармакокинетические данные и дозиметрические показатели. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения²³ в ЕАЭС содержат требования к РФЛП, согласованные с требованиями Директивы 2001/83/ЕС.

Заключение

Описанный перечень проблем и противоречий в нормативной документации для учреждений, проводящих ДКИ РФЛП в России, далеко не исчерпывающий. Существует еще большое количество медико-социальных, технологических и организационных проблем, которые не вписываются в рамки одного обзора и которые необходимо решать как на государственном уровне, так и компетентным организациям в отдельности. Решение обозначенных вопросов представляет собой комплексную задачу. Нормативные документы, касающиеся радиационной безопасности, в частности НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010, следует считать приоритетными для лабораторий, работающих

одновременно и с животными, и с открытыми ИИИ. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности должны быть гармонизированы прежде всего с НРБ-99/2009 и с международными рекомендациями, а также должны отвечать сложившейся многолетней практике в отечественной и зарубежной ядерной медицине. С этой точки зрения необходимо перенимать позитивный опыт зарубежных коллег и применять его в нашей стране.

Для продвижения этих и других вопросов, связанных с обеспечением нормативно-правовой базы для функционирования радиологических учреждений, занимающихся ДКИ РФЛП, целесообразно создать межведомственную координационную группу, в состав которой должны быть включены ведущие специалисты, компетентные в области ДКИ и ядерной медицины.

Также настоятельно необходима разработка методических рекомендаций и руководства по проведению ДКИ РФЛП для радионуклидной диагностики и терапии, которые будут в перспективе приняты государствами – членами ЕАЭС. Крайне важно выполнение комплекса мер по разработке локальных нормативных документов для каждого исследовательского центра, выполняющего ДКИ терапевтических радиофармацевтических препаратов (например, комплекта стандартных операционных процедур), которые будут регламентировать весь комплекс таких исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Qi Q, Wang Q, Li Y, Silva DZ, Lanio Ruiz ME, Ouyang R, et al. Recent development of rhenium-based materials in the application of diagnosis and tumor therapy. *Molecules*. 2023;28(6):2733. <https://doi.org/10.3390/molecules28062733>
2. Mukiza J, Byamukama E, Sezirahiga J, Ngbolua KTN, Ndebanimana V. A review on technetium and rhenium based radiopharmaceuticals for diagnostic imaging and therapeutic nuclear medicine. *Rwanda Med J*. 2018;75(1):14–22.
3. Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, Morris MJ, Lewis JS. α -Emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies-part 2. *J Nucl Med*. 2018;59(7):1020–7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.204651>
4. Соболев АС, Розенкранц АА, Слостникова ТА, Кармакова ТА, Воронцова МС, Морозова НБ и др. Модульные нанотранспортеры эмиттеров электронов Оже для терапевтических целей. *Исследования и практика в медицине*. 2018;5(S2):266. Sobolev AS, Rosenkranz AA, Slastnikova TA, Karmakova TA, Vorontsova MS, Morozova NB, et al. Modular nanotransporters of Auger electron emitters for therapeutic purposes. *Research in Practical Medicine Journal*. 2018;5(S2):266 (In Russ.) EDN: XZCPYL
5. Idrissou MB, Pichard A, Tee B, Kibedi T, Poty S, Pouget J-P. Targeted radionuclide therapy using Auger electron emitters: the quest for the right vector and the right radionuclide. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):980. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070980>
6. Цыб АФ, Дроздовский БЯ. Радионуклидная терапия. Опыт, проблемы, перспективы. *Атомная стратегия*. 2003;(8):14. Tsyb AF, Drozdovsky BYA. Radionuclide therapy. Experience, problems, prospects. *Atomic Strategy*. 2003;(8):14 (In Russ.)
7. Maric I, Weber M, Prochnow A, Schmitz J, Unger N, Schaarschmidt BM, et al. Efficacy and safety of ¹²⁴I-MIBG dosimetry-guided high-activity ¹³¹I-MIBG therapy of advanced pheochromocytoma or neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2023;64(6):885–91.
8. Reilly RM. *Monoclonal antibody and peptide-targeted radiotherapy of cancer*. Hoboken, N.J.: Wiley; 2010.
9. Kairemo K, Ljunggren K, Strand SE, Hiltunen J, Penttila P, Nikula T, et al. Radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-labeled monoclonal antibodies in a nude mouse ovarian cancer model. *Acta Oncol*. 1993;32(7–8):801–5. <https://doi.org/10.3109/02841869309096139>
10. Giraudet AL, Cassier PA, Iwao-Fukukawa C, Garin G,

²² Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

²³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

- Badel J-N, Kryza D, et al. A first-in-human study investigating biodistribution, safety and recommended dose of a new radiolabeled MAb targeting FZD10 in metastatic synovial sarcoma patients. *BMC Cancer*. 2018;18(1):646. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4544-x>
- Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2536–44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>
 - Mittra ES. Neuroendocrine tumor therapy: ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(2):278–85. <https://doi.org/10.2214/ajr.18.19953>
 - Kameswaran M, Pandey U, Gamre N, Sarma HD, Dash A. Preparation of ¹⁷⁷Lu-trastuzumab injection for treatment of breast cancer. *Appl Radiat Isot*. 2019;148:184–90. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.04.002>
 - D'Huyvetter M, Vincke C, Xavier C, Aerts A, Impens N, Baatout S, et al. Targeted radionuclide therapy with A ¹⁷⁷Lu-labeled anti-HER2 nanobody. *Theranostics*. 2014;4(7):708–20. <https://doi.org/10.7150/thno.8156>
 - Зайцева МА, Бонитенко ЕЮ, Иванов МБ, Скобелев ДО, Чеchevatova ОЮ, Пикалова ЛВ. Система обеспечения качества при проведении мультицентровых доклинических исследований. *Фундаментальные исследования*. 2014;(7):955–9. Zaytseva MA, Bonitenko EYu, Ivanov MB, Skobelev DO, Chechevatova OYu, Pikalova LV. Quality management of multi-site preclinical studies. *Basic Research*. 2014;(7):955–9 (In Russ.). EDN: [TRTZFT](https://www.edn.ru/177527)
 - Guerra Liberal FD, Tavares AA, Tavares JM. Comparative analysis of 11 different radioisotopes for palliative treatment of bone metastases by computational methods. *Med Phys*. 2014;41(11):114101. <https://doi.org/10.1118/1.4897240>
 - Koziorowski J, Béhé M, Decristoforo C, Ballinger J, Elsinga P, Verrari V, et al. Position paper on requirements for toxicological studies in the specific case of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2017;(1):1. <https://doi.org/10.1186/s41181-016-0004-6>
 - Boehm JS, Golub TR. An ecosystem of cancer cell line factories to support a cancer dependency map. *Nat Rev Genet*. 2015;16(7):373–4. <https://doi.org/10.1038/nrg3967>
 - Risbridger GP, Toivanen R, Taylor RA. Preclinical models of prostate cancer: patient-derived xenografts, organoids, and other explant models. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2023;8(8):a030536. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030536>
 - Klijn C, Durinck S, Stawiski EW, Haverty PM, Jiang Z, Liu H, et al. A comprehensive transcriptional portrait of human cancer cell lines. *Nat Biotechnol*. 2015;33(3):306–12. <https://doi.org/10.1038/nbt.3080>
 - Wu J, Xie Y, Wang L, Wang Y. Monte Carlo simulations of energy deposition and DNA damage using TOPAS-nBio. *Phys Med Biol*. 2020;65(22):225007. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abbb73>
 - Schwarz SW, Decristoforo C. US and EU radiopharmaceutical diagnostic and therapeutic nonclinical study requirements for clinical trials authorizations and marketing authorizations. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2019;4(1):10. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0059-2>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.С. Лунёв — разработка концепции и методологии работы, анализ нормативных документов, интерпретация результатов, написание текста рукописи; К.А. Петросова — анализ действующей нормативной документации, написание текста рукописи, критический пересмотр содержания статьи; К.Э. Терновская — составление плана статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А.Д. Сляренко, А.И. Нigmatulina — перевод и анализ зарубежных источников литературы и нормативной документации, редактирование текста; А.Е. Сурнина — критический пересмотр содержания статьи, перевод зарубежных источников литературы и нормативной документации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Aleksandr S. Lunev conceptualised the study, developed the research methodology, analysed regulations, interpreted the study results, and drafted the manuscript. Kristina A. Petrosova analysed current regulations, drafted the manuscript, and critically revised the content of the article. Kristina E. Ternovskaya prepared the outline and approved the final version of the manuscript for publication. Alexandra D. Sklyarenko, Aleksandra I. Nigmatulina translated literature and regulations for analysis, edited the manuscript. Alina E. Surnina critically revised the content of the article and translated literature and regulations for analysis.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Лунёв Александр Сергеевич, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>
mr.alekslunev@gmail.com

Петросова Кристина Арменовна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>
christfmbc@gmail.com

Терновская Кристина Эдуардовна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9527-0596>
violet_mak@mail.ru

Сляренко Александра Дмитриевна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8388-4645>
sklyrenko00@list.ru

Сурнина Алина Евгеньевна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1886-2983>
alissa0301@mail.ru

Нigmatulina Александра Ильдаровна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3285-4535>
alexsvnig99@mail.ru

Поступила 01.11.2023

После доработки 10.01.2024

Принята к публикации 12.02.2024

Aleksandr S. Lunev, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>
mr.alekslunev@gmail.com

Kristina A. Petrosova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>
christfmbc@gmail.com

Kristina E. Ternovskaya
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9527-0596>
violet_mak@mail.ru

Alexandra D. Sklyarenko
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8388-4645>
sklyrenko00@list.ru

Alina E. Surnina
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1886-2983>
alissa0301@mail.ru







Aleksandra I. Nigmatulina
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3285-4535>
alexsvnig99@mail.ru

Received 1 November 2023

Revised 10 January 2024

Accepted 12 February 2024



С.Э. Эрдни-Гаряев¹ 
Д.Д. Мамедов¹ 
Д.С. Юрочкин¹ 
Д.Д. Зеликова¹ 
З.М. Голант¹ 
В.С. Фисенко²,
И.А. Наркевич¹ 

Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор)

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

² Министерство здравоохранения Российской Федерации, Рахмановский пер., д. 3, ГСП 4, Москва 127994, Российская Федерация

✉ Юрочкин Дмитрий Сергеевич; dmitry.yurochkin@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. В сфере осуществления фармацевтической деятельности существует потребность перехода к надлежащей системе обеспечения качества при изготовлении лекарственных препаратов аптечными организациями. При этом деятельность по развитию отечественной регуляторной системы экстермпорального изготовления требует широкого понимания международного опыта.

ЦЕЛЬ. Анализ основных принципов нормативного правового регулирования изготовления лекарственных препаратов на территории Федеративной Республики Германия с целью выявления лучших практик и определения путей совершенствования нормативного правового регулирования деятельности производственных аптек в Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Согласно немецкому законодательству отпуск изготовленных лекарственных препаратов может осуществляться на основании устного требования пациента. В регуляторном поле действует механизм, посредством которого определяются границы между изготовлением лекарственных препаратов аптечными организациями и промышленным производством лекарственных средств. Географические и количественные ограничения для аптечных организаций вместе с нейтральностью последних к ценообразованию позволяют выстраивать высокоэффективную систему лекарственного обеспечения фактически с единым ценовым предложением на лекарственные препараты по всей территории Германии, при этом не допуская монополизации фармацевтического рынка аптечными сетями, что возможно рассматривать как механизмы регионального (субъектного) уровня. Для экстермпоральных лекарственных препаратов ключевым в немецком законодательстве является их разделение на внутриаптечную заготовку и составные лекарственные средства.

ВЫВОДЫ. Из немецкой фармацевтической практики в российскую могут быть позаимствованы следующие новации: в случаях, когда в составе экстермпоральных лекарственных препаратов не содержатся фармацевтические субстанции, которые могут быть отпущены только по рецепту на лекарственный препарат, в законодательстве Российской Федерации об обращении лекарственных средств возможно введение понятия «требование физического лица». Для повышения эффективности использования сырья фармацевтического качества, включая фармацевтические субстанции, необходимо определить случаи, при которых аптечные организации могут получать или приобретать изготовленные лекарственные препараты у производственных аптек и при которых







производственные аптеки могут приобретать фармацевтические субстанции у других производственных аптек. Рекомендовано рассмотреть возможность законодательного определения роли, функций и полномочий саморегулируемых профессиональных аптечных организаций на различных уровнях управления данной социальной сферы деятельности, а также создания механизма нивелирования рисков возникновения дефектуры и (или) дефицита лекарственных препаратов в Российской Федерации, аналогичного механизму «стандартного разрешения» как для производственных аптек, так и для производителей лекарственных средств.

Ключевые слова: законодательство; ФРГ; Германия; регулирование обращения лекарственных средств; лицензирование деятельности по обращению лекарственных средств; ценообразование на лекарственные средства; изготовление лекарственных препаратов; производственные аптеки; экстермпоральные лекарственные препараты; регуляторная практика

Для цитирования: Эрдни-Гаряев С.Э., Мамедов Д.Д., Юрочкин Д.С., Зеликова Д.Д., Голант З.М., Фисенко В.С., Наркевич И.А. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):91–109. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Sergey E. Erdni-Garyaev¹ 
Devi D. Mamedov¹ 
Dmitry S. Yurochkin¹ 
Daria D. Zelikova¹ 
Zakhar M. Golant¹ 
Victor S. Fisenko² 
Igor A. Narkevich¹ 

Pharmacy Compounding Regulation in the German Pharmaceutical Market. Part 1. Basic Regulatory Provisions (Review)

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14A Professor Popov St., St Petersburg 197376, Russian Federation

² Ministry of Health of the Russian Federation,
3 Rakhmanovsky Ln., City Service Post Office-4, Moscow 127994, Russian Federation

✉ **Dmitry S. Yurochkin;** dmitry.yurochkin@pharminnotech.com

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. There is a need to move towards an appropriate system of quality assurance in pharmacy compounding. At the same time, the development of a Russian regulatory system for pharmacy compounding requires a broad understanding of international experience.

AIM. This study aimed at analysing the basic principles of pharmacy compounding regulation in the Federal Republic of Germany in order to identify best practices and determine ways to improve the legal and regulatory framework for compounding pharmacies in the Russian Federation.

DISCUSSION. According to German law, pharmacies may dispense compounded medicinal products on an oral request from a patient. The German regulatory framework provides a mechanism delineating medicinal products compounded by pharmacies and those manufactured by pharmaceutical companies. The geographical and quantitative restrictions combined with the neutral pricing policy for pharmacies facilitate the establishment of a highly effective pharmaceutical supply system. In practice, this system helps set uniform prices for medicinal products throughout Germany while preventing pharmacy chains from monopolising the pharmaceutical market. These regulations can be considered regulatory mechanisms operating at the regional (land) level. Moreover, it is of key importance that German legislation divides compounded medicinal products into stock and extemporaneous preparations.

CONCLUSIONS. German pharmaceutical practice features a number of innovations that can be borrowed for Russian pharmaceutical practice. Russian pharmaceutical legislation may benefit from adopting the concept of a “request from an individual” for

dispensing compounded medicinal products that do not contain prescription-only active pharmaceutical ingredients (APIs). In order to improve the efficiency of the use of pharmaceutical-quality raw materials, including APIs, it is necessary to identify cases in which regular pharmacies can receive or purchase compounded medicinal products from compounding pharmacies and cases in which compounding pharmacies can purchase APIs from other compounding pharmacies. The authors recommend considering the possibility of defining the role, functions, and powers of self-regulating professional pharmacy organisations at various levels of governance in this social sphere of activity. Furthermore, the authors recommend creating a Russian mechanism to mitigate the risks of stock shortages and/or limited supply of medicinal products that would be similar to the German “standard authorisation” system and would encompass compounding pharmacies and pharmaceutical companies.

Keywords: legislation; FRG; Germany; medicines regulation; pharmaceutical licensing; pricing of medicines; compounding of medicinal products; compounding pharmacies; compounded medicines; regulatory practice

For citation: Erdni-Garyaev S.E., Mamedov D.D., Yurochkin D.S., Zelikova D.D., Golant Z.M., Fisenko V.S., Narkevich I.A. Pharmacy compounding regulation in the German pharmaceutical market. Part 1. Basic regulatory provisions (Review). *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):91–109. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109>

Funding. The study was carried out without external funding.

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

На сегодняшний день в фармацевтической отрасли и регуляторном поле Российской Федерации отсутствует элемент системы надлежащих практик, регламентирующий полноценную систему обеспечения качества при осуществлении деятельности по изготовлению лекарственных препаратов (ЛП) в производственных аптеках. Ввиду широкой вариативности номенклатуры и процессов изготовления ЛП в рамках существующей системы обеспечения качества лекарственных средств невозможно предусмотреть жесткие, фиксированные порядки, технологические особенности и требования к контролю качества при осуществлении хозяйственной деятельности аптек, и требуется переход к процессному описанию. Организация современной и высокотехнологичной аптечной инфраструктуры зависит от номенклатуры изготавливаемых ЛП, которая определяется особенностями регионального спроса, отнесением к классам опасности, требованиями к стерильности и т.д.

В структуре требований к системе обеспечения качества при изготовлении ЛП необходимо сформировать императивы, исходя из которых каждая производственная аптека сможет самостоятельно разрабатывать собственную систему обеспечения качества, способствующую эффективному изготовлению, восстановлению ЛП и внутриаптечной фасовке зарегистрированных ЛП, разработке технологии изготовления, методик контроля качества, проведению испытаний, обосновывающих сроки годности и т.д., в соот-

ветствии с принципами, изложенными в правилах надлежащей практики изготовления ЛП.

Для понимания сложившейся регуляторной практики и существующих подходов, установленных в нормативных правовых документах, действующих в различных системах здравоохранения, необходимо провести изучение положений, которые посвящены надлежащим практикам изготовления ЛП в развитых системах здравоохранения.

Цель работы – анализ основных принципов нормативного правового регулирования изготовления лекарственных препаратов на территории Федеративной Республики Германия (далее – Германия, ФРГ) с целью выявления лучших практик и определения путей совершенствования нормативного правового регулирования деятельности производственных аптек в Российской Федерации.

Задачами исследования являлись: анализ нормативного правового регулирования обращения лекарственных средств на территории Германии в целом; выделение семантических и стилистических особенностей фармацевтической терминологии; выявление особенностей лицензирования деятельности в области обращения лекарственных средств; рассмотрение особенностей ценообразования на лекарственные препараты, в том числе аптечного изготовления.

Ввиду существенного различия основных дефиниций, а также классификационных признаков российского и немецкого законодательств

в настоящем исследовании описана существующая система обращения лекарственных средств на территории Германии. При переводе с немецкого языка авторами затронуты вопросы семантики и стилистики в отношении лингвистических единиц профессиональных фармацевтических терминов и определений, а также их значения. Данная работа комплексно рассматривает изучение вопросов изготовления ЛП аптечными организациями (АО) в рамках немецкого законодательства. Исследование является продолжением цикла работ авторов, которые посвящены формированию единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения ЛП, изготавливаемых АО в Российской Федерации [1–3].

В работе проведен анализ нормативных правовых документов Германии (Gesetze im Internet¹), судебных решений, опубликованных в базе Dejure², статистических данных, доступных в открытых источниках. Поиск осуществлялся за период 1949 (год принятия основного закона ФРГ) – 2023 гг. по следующим поисковым словам: «Wirkstoffe», «Rekonstitution eines Fertigarzneimittels», «Apotheke», «Anerkannte pharmazeutische Regeln», «Deutschen Arzneibuch», «freiverkäufliche Arzneimittel», «Rahmen des üblichen Apothekenbetriebes», «Standardzulassung», «Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-Formularium», «Arzneimittelpreisverordnung».

Во избежание двойного толкования определений специализации фармацевтических работников необходимо отметить, что в большей части стран мира фармацевт – это специалист с высшим фармацевтическим образованием (в Российской Федерации – провизор), а помощник фармацевта – специалист со средним фармацевтическим образованием (в Российской Федерации – фармацевт). По всему тексту настоящего исследования под дефиницией «фармацевт» следует понимать «провизор».

Основные принципы нормативного правового регулирования обращения лекарственных средств в Германии

Ключевым понятием Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – ФЗ-61) является лекарственное средство

(ЛС), которое включает в себя фармацевтические субстанции (далее – АФС) и ЛП. При этом ЛС представляют собой вещества, так же как и вспомогательные вещества (ВВ), которые выделены в отдельную сущность и не относятся к ЛС. Изготовленные лекарственные препараты (далее – экстемпоральные лекарственные препараты, ЭЛП) являются разновидностью ЛП и могут быть изготовлены медицинскими организациями («госпитальное исключение», например, для радиофармацевтических ЛП)³, АО, ветеринарными АО, в том числе предварительно (заранее) в виде внутриаптечной заготовки (ВАЗ). ЭЛП отделены от зарегистрированных лекарственных препаратов (готовых лекарственных форм, далее – ГЛФ) и не подлежат государственной регистрации (рис. 1).

Основным документом, регулирующим обращение ЛС на территории Германии, является Закон Германии от 24.08.1976 «О лекарственных средствах» (далее – Закон Германии)⁴, который устанавливает нормативные требования исключительно к ЛС для медицинского применения (нем. Arzneimittel). Рассматривая более подробно определение ЛС и АФС (нем. Wirkstoffe), можно сделать вывод об их схожести с дефинициями, используемыми в ФЗ-61, однако АФС в немецком праве не являются ЛС и представлены в виде веществ (нем. Stoffe), так же как и ВВ (рис. 1). Кроме того, в немецком законодательстве для обозначения изготовления ЛП и производства ЛС используется одно и то же слово (нем. Herstellen), в связи с чем далее в настоящем исследовании предложено использовать такие понятия, как «изготовление ЛП», «производство ЛС», «производство (изготовление)» в зависимости от контекста описываемых положений немецкого законодательства.

В гл. 1 Закона Германии введены следующие термины:

- готовые лекарственные препараты для медицинского применения (нем. Fertigarzneimittel; далее – ГЛП) – ЛС, которые производятся (изготавливаются) заранее и вводятся в обращение в упаковке, предназначенной для отпуска потребителю. В контексте Закона Германии под потребителями следует понимать: пациентов, врачей, АО и медицинские организации (МО);

¹ <https://www.gesetze-im-internet.de>

² <https://dejure.org/>

³ Изготовление ЛП непосредственно в медицинских организациях без фармацевтической лицензии в соответствии с нормативными правовыми документами, установленными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

⁴ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG). https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html

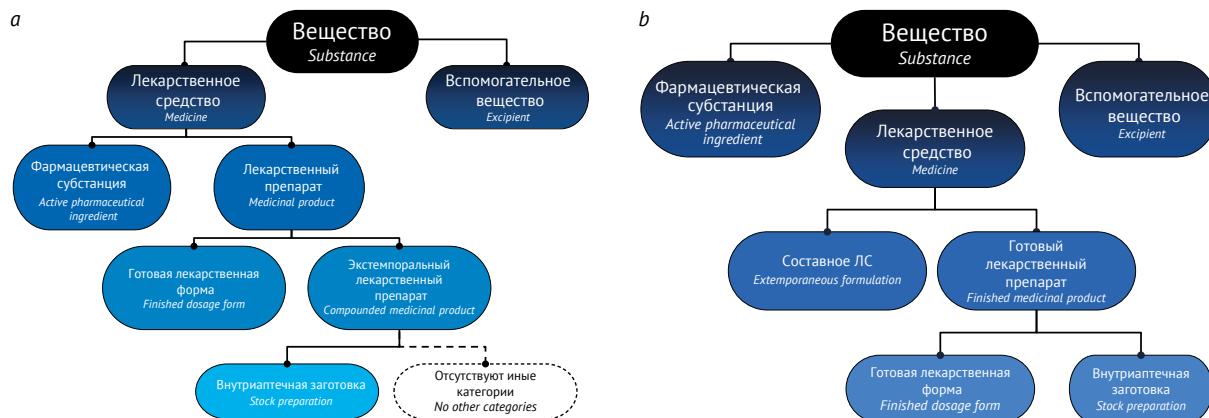


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Блок-схемы понятийного аппарата: а – Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; б – Закона Германии от 24.08.1976 «О лекарственных средствах»

Fig. 1. Terminology diagrams for Russian Federal Law No. 61-FZ “On Circulation of Medicines” of 12.04.2010 (a) and the German Medicines Act of 24.08.1976 (b)

- вспомогательные вещества (нем. Hilfsstoff) – это вещества, предназначенные для производства (изготовления) ЛС, за исключением АФС и упаковочных материалов;
- разведение (восстановление) ГЛФ (нем. Rekonstitution eines Fertigarzneimittels) – процесс преобразования ГЛФ в лекарственную форму (ЛФ), соответствующую способам ее применения.

Таким образом, в Законе Германии отсутствует отдельное определение ЛП для медицинского применения.

В Российской Федерации положения, составляющие правила надлежащей аптечной практики, выделены в отдельный нормативный правовой документ, утвержденный приказом Минздрава России от 31.08.2016 № 647н⁵, не регулирующий аптечное изготовление ЛП. Немецкое законодательство не разделяет данный принцип, применяет единые правила для всех видов аптечных организаций и содержит отдельный раздел, посвященный деятельности производственных аптек, в рамках постановления Федерального министерства здравоохранения Германии (нем. Bundesministerium für Gesundheit; далее – Минздрав Германии) «О работе аптечных организаций» от 09.02.1987 (далее – Постановление НАП)⁶, согласно которому вводятся следующие дефиниции:

- составные ЛС (нем. Rezepturazneimittel, далее – РЭЛП) – ЛС, которые изготавливают

в АО индивидуально для пациента по рецепту или по требованию физического лица, а не заранее (предварительно);

- внутриаптечная заготовка (нем. Defekturazneimittel) – ЛС, которые изготавливаются в АО заранее (предварительно) в количестве до ста готовых к отпуску упаковок в течение одного дня по часто поступающим рецептам, требованиям физических лиц («правило сотен», нем. Hunderter-Regel), а также по договорам поставок с МО.

Исходя из вышесказанного, мы можем сделать вывод, что ГЛФ и ВАЗ являются разновидностью ГЛП, при этом ключевой характеристикой таких ЛП является признак предварительного производства (изготовления).

В российском законодательстве основанием для изготовления ЛП является рецепт на ЛП или требование МО. В Германии пациенты имеют возможность приобретения РЭЛП в АО по своему устному требованию (требованию физического лица) в случаях, когда в составе РЭЛП не содержатся АФС, которые согласно ст. 48 Закона Германии могут быть отпущены только по рецепту. Полный перечень АФС, входящих в состав РЭЛП, отпуск которых возможен АО только при наличии рецепта, указан в постановлении Министерства здравоохранения Германии и Федерального министерства продовольствия и сельского хозяйства от 21.12.2005 «О назначении лекарственных средств»⁷. Например, РЭЛП,

⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».

⁶ Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO). https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/ApBetrO.pdf

⁷ Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln. <https://www.gesetze-im-internet.de/amvv/>

содержащий до 10,0 г АФС парацетамола (в общем количестве отпускаемой упаковки РЭЛП) в составе ЛФ, предназначенной для перорального применения, разрешен к безрецептурному отпуску.

Таким образом, с целью определения взаимосвязей текущих законодательств России и Германии в части основных понятий далее по тексту настоящего исследования необходимо понимать используемые сокращения в следующем смысле: под «ЛС» – «РЭЛП+ГЛП (ГЛФ+ВАЗ)», под «ЭЛП» – «РЭЛП+ВАЗ», под «изготовлением ЛС» – «изготовление ЭЛП (РЭЛП+ВАЗ)».

Определение фармацевтической деятельности в Германии (нем. Pharmazeutischen Tätigkeit) установлено Федеральными правилами фармацевта от 05.06.1968⁸ и включает в себя (но не ограничивается перечисленным) производство лекарственных форм ЛС; оптовую торговлю, хранение, перевозку ЛС; розничную торговлю, хранение, перевозку ЛС; фармацевтическое консультирование при отпуске ЛС; фармаконадзор.

Также, ст. 4 Закона Германии установлены следующие дефиниции:

- производство/изготовление (нем. Herstellen) – деятельность, включающая (без конкретизации производимого/изготавливаемого продукта): получение, создание, подготовку, обработку или переработку, переливание (нем. Umfüllen), включая фасовку, упаковку, маркировку, транспортировку, хранение, выпуск;
- оптовая торговля ЛС (нем. Großhandel mit Arzneimitteln) – деятельность, включающая закупку, хранение, продажу или экспорт ЛС. Важно отметить – продажа ЛС врачам и МО не относится к оптовой торговле ЛС.

В соответствии со ст. 14 Гражданского кодекса Германии от 18.08.1896⁹ врач обладает правом заниматься индивидуальной практикой, то есть выступать в качестве индивидуального предпринимателя. В данном случае и далее по тексту под термином «врач» следует в том числе понимать осуществление медицинской деятельности врачом в качестве индивидуального предпринимателя.

В немецком праве существует отдельный закон «Об аптечных организациях» от 20.08.1960

(далее – Закон об аптеках)¹⁰, согласно которому в Германии различают следующие виды АО:

- общественные аптеки (нем. Öffentliche Apotheke), включая их разделение на головную аптеку (нем. Hauptapotheke) и ее структурные подразделения (нем. Filialapotheken), создаваемые для лекарственного обеспечения населения, в большей степени в амбулаторном сегменте;
- аптеки чрезвычайных ситуаций (нем. Notapotheken), создаваемые в случаях возникновения чрезвычайных ситуаций;
- больничные аптеки (нем. Krankenhausapotheken), создаваемые для лекарственного обеспечения исключительно МО;
- общественные аптеки, снабжающие МО (нем. Krankenhausversorgende Apotheken), создаваемые для лекарственного обеспечения МО по договорам поставок;
- аптеки-филиалы (нем. Zweigapotheken), создаваемые в малонаселенном регионе в связи с отсутствием в нем аптеки;
- военные аптеки (нем. Bundeswehrapotheken), создаваемые для лекарственного обеспечения вооруженных сил Германии.

По смыслу гл. 1 Закона Германии установлены специальные требования, регулирующие обращение «лекарственных средств передовой терапии» (нем. Arzneimittel für neuartige Therapien), которые, согласно Директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 1394/2007 от 13.11.2007¹¹, включают в себя: генотерапевтические ЛС, ЛС на основе соматических клеток, тканеинженерные ЛС, что согласуется с определением «высокотехнологичных ЛП», установленным Решением Совета Евразийской экономической комиссии¹².

Лицензирование деятельности в области обращения лекарственных средств и ввода в гражданский оборот экстемпоральных лекарственных препаратов

Производство и оптовая торговля лекарственными средствами. В соответствии с ч. 1 ст. 13 Закона Германии для осуществления производства ЛС, а также АФС человеческого, животного или микробного происхождения, или АФС, производимых с использованием методов

⁸ Bundes-Apothekerordnung. <https://www.gesetze-im-internet.de/bapo/index.html>

⁹ Bürgerliches Gesetzbuch. https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/_14.html

¹⁰ Gesetz über das Apothekenwesen. https://www.gesetze-im-internet.de/apog/_2.html

¹¹ Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products. http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2014_atmp/atmp_en.pdf

¹² Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

генной инженерии, (далее совокупность обоих типов АФС обозначена как АФС ЧП) субъект хозяйственной деятельности должен получить соответствующую лицензию (разрешение; нем. Erlaubnis; далее – лицензия на производство ЛС и АФС ЧП), выданную региональным органом исполнительной власти. Согласно ч. 2 этой же статьи требование о наличии лицензии на производство ЛС и АФС ЧП не распространяется на АО, которые осуществляют деятельность в области изготовления и отпуска ЛС.

Исходя из положений постановления Минздрава Германии и федерального Министерства продовольствия и сельского хозяйства Германии от 03.11.2006 «О производстве лекарственных средств и фармацевтических субстанций» (далее – Постановление о производстве ЛС и АФС)¹³, производство ЛС и АФС (всех видов) должно соответствовать требованиям Правил надлежащей производственной практики Европейского союза (ЕС) (далее – Правила GMP ЕС)¹⁴. Указанные требования в том числе распространяются на производственные аптеки и врачей в случае, если они имеют лицензию на производство ЛС и АФС ЧП. В ходе исследования авторами были установлены примеры прохождения АО процедуры сертификации в соответствии с Правилами GMP ЕС на территории Германии¹⁵. Согласно базе данных EudraGMDP ЕС в Германии функционирует 21 производственная аптека с действующими сертификатами GMP ЕС¹⁶.

В соответствии со ст. 52а Закона Германии для осуществления деятельности по оптовой торговле ЛС, за исключением ГЛФ, разрешенных для продажи вне аптек, субъект хозяйственной деятельности должен получить лицензию на оптовую торговлю ЛС, выданную региональным органом исполнительной власти. Лицензия на производство ЛС и АФС ЧП включает в себя в том числе лицензию на оптовую торговлю ЛС. При этом по смыслу ст. 1а постановления Федерального министерства по делам молодежи, семьи, женщин и здравоохранения «Об оптовой торговле лекарственными средствами» от 10.11.1987 (далее – Постановление об оптовой торговле ЛС)¹⁷ субъекты оптовой торговли ЛС (производители

ЛС и АФС, организации оптовой торговли ЛС) должны соблюдать требования Правил надлежащей дистрибьюторской практики лекарственных средств ЕС (далее – Правила GDP ЕС). Постановление об оптовой торговле ЛС не распространяется на АО и врачей, имеющих лицензию на производство ЛС и АФС ЧП, а также организацию оптовой торговли АФС.

По смыслу ч. 1 ст. 64 Закона Германии региональным органом исполнительной власти осуществляется мониторинг производства ЛС, а также оптовой торговли ЛС, АФС и другими веществами. Согласно ч. 3 ст. 64 Закона Германии региональный орган исполнительной власти должен убедиться в соблюдении положений немецкого законодательства, касающихся ЛС, АФС и других веществ, используемых при производстве (изготовлении) ЛС посредством осуществления инспекции, которая проводится в соответствии с ч. 3b ст. 64 Закона Германии, руководствуясь принципами Европейской комиссии, которые сформулированы в ст. 111а Директивы Европейского парламента и Совета ЕС 2001/83/ЕС от 06.11.2001 (далее – Директива 2001/83/ЕС)¹⁸, за исключением случаев, когда речь идет о инспекции (мониторинге, контроле) за проведением клинических испытаний. В течение 90 дней после проведения инспекции на предмет проверки соблюдения правил надлежащей производственной практики или надлежащей дистрибьюторской практики, в результате которой установлено, что соответствующие принципы и рекомендации соблюдаются, субъекту обращения ЛС должен быть выдан соответствующий сертификат. Срок действия сертификата о соответствии принципам и рекомендациям правил надлежащей производственной практики не превышает трех лет, а срок действия сертификата о соответствии правилам надлежащей дистрибьюторской практики – пяти лет.

Авторы настоящего исследования не нашли прямых указаний в немецком законодательстве на то, что деятельность по производству АФС, получаемых методом химического синтеза (далее – АФС ХС), и организации оптовой торговли АФС должна соответствовать Правилам GDP ЕС, однако согласно ст. 46b Директивы 2001/83/ЕС государства-члены обязаны

¹³ Arzneimittel und Wirkstoffherstellungsverordnung. <https://www.gesetze-im-internet.de/amwhv/>

¹⁴ EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

¹⁵ Apotheke des Universitätsklinikums Leipzig. <https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/apotheke/herstellbetrieb/ihre-APOTHEKER>. <https://www.ihre-apotheker.de/arzneimittelherstellung/studienmanagement-und-pr%C3%BCfpr%C3%A4parate/>

¹⁶ EudraGMDP. <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do>

¹⁷ Verordnung über den Großhandel und die Arzneimittelvermittlung. <https://www.gesetze-im-internet.de/amgrhdlbetry/BJNR023700987.html>

¹⁸ 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.

принять необходимые меры, обеспечивающие на своей территории соблюдение Правил GMP ЕС и Правил GDP ЕС. Кроме того, на этот факт указывают региональные органы исполнительной власти¹⁹. Примечательно, что правительства федеральных земель могут делегировать функцию мониторинга по соблюдению Правил GMP ЕС и Правил GDP ЕС администрациям районов. Например, в Германии существует 37 надзорных органов, в том числе 27 инспекций GMP²⁰, которые осуществляют надзор за производителями ЛС и АФС, что также существенно отличается от системы инспектората в РФ и говорит о высоком уровне компетенций региональных систем исполнительной власти в Германии.

Оптовая торговля АФС регулируется Правилами GDP ЕС согласно п. 6.13 Руководства ЕС от 19.03.2015 «О принципах надлежащей практики распространения активных фармацевтических субстанций лекарственных средств для медицинского применения»²¹ и осуществляется только дистрибьюторами АФС, зарегистрированными в соответствии со ст. 52а Директивы 2001/83/ЕС, другим дистрибьюторам, производителям или в АО.

Таким образом, производители АФС, получаемых методом химического синтеза, и организации оптовой торговли АФС должны соблюдать Правила GDP ЕС. Итоговая взаимосвязь процессов лицензирования производства ЛС и АФС, а также оптовой торговли ЛС и АФС представлена на рисунке 2.

Исходя из положений ст. 14 и 15 Закона Германии, для получения лицензии на производство ЛС и АФС ЧП у соискателя лицензии должен быть заключен трудовой договор с уполномоченным лицом, которое несет ответственность за качество каждой серии ЛС. Минимальными квалификационными требованиями к такому лицу выступают: наличие высшего образования в области фармации, химии, фармацевтической химии и технологии, биологии, медицины человека или ветеринарии, а также стаж работы не менее двух лет в области контроля качества ЛС для медицинского или ветеринарного применения. При деятельности по производству отдельных групп ЛС применяются особые требования к практическому опыту соискателя:

- ЛС, получаемых из крови, сывороток человеческого или животного происхождения, вакцин и аллергенов, — не менее трехлетнего опыта работы в области медицинской серологии или медицинской микробиологии;
- ЛС, получаемых из плазмы крови для фракционирования, — не менее трехлетнего опыта работы в производстве или испытаниях, проводимых организациями по переработке плазмы с лицензией на производство ЛС и АФС ЧП, а также не менее шести месяцев опыта работы в области трансфузионной медицины или медицинской микробиологии, вирусологии, гигиены и аналитики;
- ЛС, получаемых из клеток крови, а также ЛС, получаемых из свежей плазмы и АФС для производства препаратов крови, — не менее двухлетнего опыта работы в области трансфузионной медицины, который охватывает все стадии производственного процесса;
- ЛС, получаемых из аутологичной крови, — не менее шести месяцев опыта работы в области трансфузионной медицины или одного года работы в производстве ЛС, получаемых из аутологичной крови;
- ЛС, получаемых из гемопоэтических стволовых клеток периферической крови или пуповинной крови, — не менее двухлетнего опыта работы в данной сфере, который охватывает все стадии производственного процесса;
- ЛС, относящихся к генной терапии и предназначенных для диагностики *in vivo* с использованием маркерных генов, ГЛФ, получаемых из соматических клеток и биотехнологически обработанных тканевых продуктов, — не менее двухлетнего опыта работы в области генной инженерии, микробиологии, клеточной биологии, вирусологии или молекулярной биологии;
- ксеногенных ЛС — не менее трехлетнего опыта работы в области медицины, в том числе не менее двухлетнего опыта работы в генной инженерии, микробиологии, клеточной биологии, вирусологии или молекулярной биологии;
- ЛС, получаемых из тканей, — не менее двухлетнего опыта работы в области производства и испытаний таких ЛС;

¹⁹ Bezirksregierung Arnsberg. Wirk- und Hilfsstoffe. <https://www.bra.nrw.de/umwelt-gesundheit-arbeitsschutz/arbeitsschutz/produktsicherheit-und-verbraucherschutz/arsneimittel/wirk-und-hilfsstoffe>
Sachsen-Anhalt. Wirkstoffhersteller. <https://lvwa.sachsen-anhalt.de/das-lvwa/gesundheitswesen-pharmazie/bereich-pharmazie/wirkstoffhersteller>

²⁰ Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. <https://www.zlg.de/arsneimittel/deutschland/laenderbehoerden>

²¹ Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.C_2015.095.01.0001.01.ENG

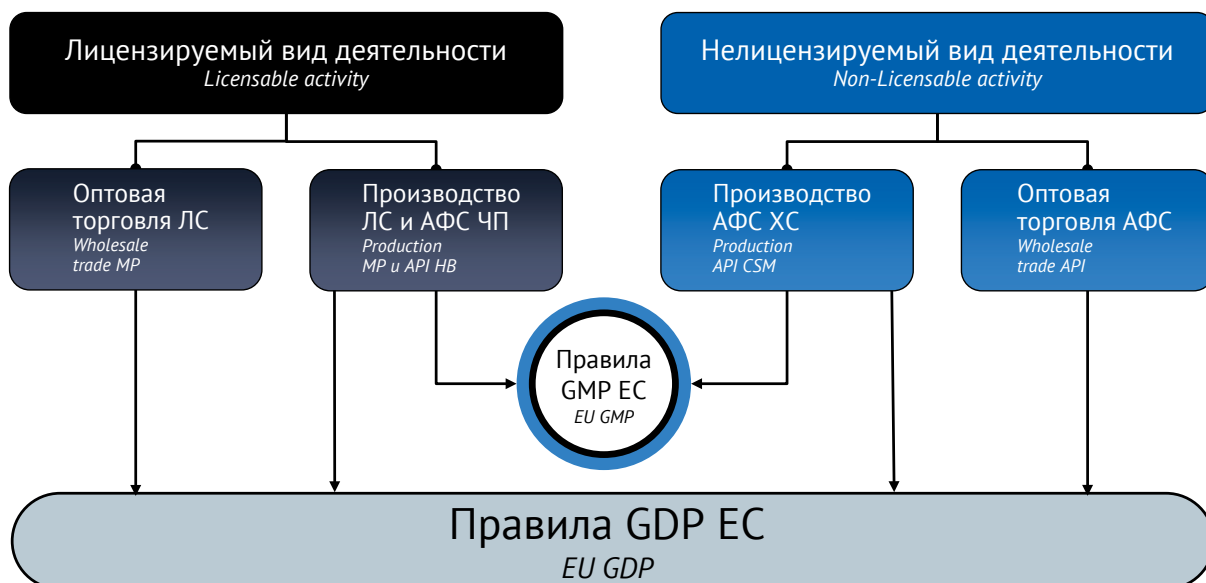


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Лицензирование и сертификация производственной и оптовой деятельности в Германии

Fig. 2. Licensing and certification of manufacturing and wholesale activities in Germany

Примечание. ЛС – лекарственное средство; АФС – фармацевтическая субстанция; АФС ЧП – фармацевтическая субстанция человеческого, животного, микробного происхождения или фармацевтическая субстанция, производимая с использованием методов геной инженерии; АФС ХС – фармацевтическая субстанция, производимая методами химического синтеза; Правила GMP ЕС – Надлежащая производственная практика Европейского союза; Правила GDP ЕС – Надлежащая дистрибьюторская практика Европейского союза.

Note. MP, medicinal product; API, active pharmaceutical ingredient; API HB, APIs of human, animal, or microbial origin or APIs produced using genetic engineering methods; API CSM, APIs produced by chemical synthesis methods; EU GMP, European Union Good Manufacturing Practice; EU GDP, European Union Good Distribution Practice.

- радиофармацевтических ЛС – не менее трехлетнего опыта работы в области ядерной медицины или радиофармацевтической химии, а также радиационной безопасности;
- АФС ЧП – не менее двухлетнего опыта в производстве или испытаниях АФС.

Согласно ст. 47 Закона Германии помимо АО производители и организации оптовой торговли могут поставлять ЛС следующим хозяйствующим субъектам:

- 1) другим производителям и организациям оптовой торговли ЛС;
- 2) МО и врачам в отношении следующих видов ЛС:
 - а) ЛС, полученные из крови человека, за исключением препаратов факторов свертывания крови;
 - б) ЛС, полученные из тканей человека или животных;
 - в) инфузионные ЛФ объемом не менее 500 мл, предназначенные для восполнения или коррекции жидкостей организма человека, включая ЛФ для гемодиализа и трансперитонеального диализа;
 - г) ЛС, предназначенные для диагностики характера, функций или состояния организма, включая состояния психического здоровья;

д) газы медицинские, которые также разрешены для использования в традиционной медицине (альтернативные практики; нем. Heilpraktiker);

е) радиофармацевтические ЛС;

ж) ЛС, предназначенные для проведения клинических исследований (нем. Zur klinischen Prüfung bestimmt);

з) пиявки и личинки мух, которые также разрешены для использования врачами в традиционной медицине (альтернативных практиках);

и) ЛС, которые предназначены для оказания паллиативной медицинской помощи и предоставляются населению бесплатно;

к) вакцины, предназначенные для использования по программе вакцинации, проводимой бесплатно, а также вакцины, необходимые для предотвращения риска возникновения эпидемий;

3) специальным центрам вакцинации против желтой лихорадки;

4) МО в случае поставки ЛС антибактериально-го или противовирусного действия, предназначенные для специфической профилактики инфекционных заболеваний;

5) федеральным или региональным органам государственной власти в сфере здравоохранения

или МО ЛС, необходимые для предотвращения распространения опасных инфекционных заболеваний;

6) некоммерческим фондам, созданным отдельным нормативным правовым актом или учрежденным органом государственной власти по согласованию с Минздравом Германии;

7) исследовательским и научным организациям, получившим лицензию на работу с наркотическими средствами, психотропными веществами и их прекурсорами, подлежащими контролю, в соответствии со ст. 3 Закона от 28.07.1981 «О наркотических средствах»²²;

8) образовательным организациям для целей подготовки обучающихся по программам высшего профессионального образования фармацевтов, а также среднего профессионального образования помощников фармацевтов.

Розничная торговля лекарственными средствами. Требования к обращению ЛС в АО регулируются Законом об аптеках, в соответствии с которым АО отвечают за обеспечение населения ЛС. Согласно ст. 2 Закона об аптеках для получения лицензии на осуществление фармацевтической деятельности, включающей розничную торговлю, заявитель должен пройти аккредитацию на осуществление указанного вида деятельности, по своей процедуре схожую с действующей в Российской Федерации²³. Лицензирование фармацевтической деятельности осуществляется региональными органами исполнительной власти. По смыслу ст. 1 Закона об аптеках количество адресов ведения фармацевтической деятельности (включающей розничную торговлю), которыми может владеть фармацевт (владелец лицензии), ограничивается одной головной аптекой и ее тремя структурными подразделениями, открытие которых возможно при условии, что они находятся в пределах одного района или одного городского округа либо в соседних районах, городских округах. Исходя из положений ст. 7 Закона об аптеках, получение лицензии на фармацевтическую деятельность обязывает ее владельца управлять деятельностью АО, т.е. являться заведующим аптекой. При управлении несколькими структурными подразделениями владелец лицензии также должен быть заведующим одной из аптек. Для остальных структурных подразделений владелец лицензии назначает на должность заведующего аптекой – фармацевта.

Таким образом, Закон об аптеках, помимо требования обязательного наличия подтвержденной квалификации соискателя лицензии, накладывает территориальные (локализацию) и физические (количество аптек) ограничения на владельца лицензии. Без высшего фармацевтического образования владеть АО не допускается.

По состоянию на конец 2022 г. в Германии насчитывалось 13 355 лицензиатов, которые осуществляли розничную торговлю ЛС по 18 068 адресам (без учета больничных аптек). При этом за последнее десятилетие наблюдается снижение общего количества АО (рис. 3)²⁴.

Из ст. 55 Закона Германии следует, что Фармакопея (нем. Arzneibuch) представляет собой сборник признанных фармацевтических правил в отношении качества, испытаний, хранения, распределения и маркировки ЛС для медицинского, ветеринарного применения, а также веществ и материалов, используемых при их производстве (изготовлении). При производстве (изготовлении) ЛС могут использоваться только те вещества, которые соответствуют признанным фармацевтическим правилам (нем. Anerkannte pharmazeutische Regeln). На территории Германии равнозначными по своей юридической силе являются правила, изложенные в Немецкой фармакопее (нем. Deutschen Arzneibuch) и Европейской фармакопее (далее – совокупность норм Немецкой и Европейской фармакопее, совместно – Фармакопея). Кроме того, помимо требований Фармакопее под признанными фармацевтическими правилами в отношении фармацевтической деятельности АО следует понимать рекомендации других стран по аптечному изготовлению ЛП, формуляры, сборники рецептов и другую научную литературу (далее – признанные фармацевтические правила).

В соответствии со ст. 43 Закона Германии только АО обладают правом отпуска ЛС в МО и пациентам. Однако, исходя из положений ст. 44 Закона Германии, существует ряд ЛС, продажа которых разрешена пациентам вне АО. Такие ЛС не должны быть предназначены для лечения, устранения серьезных заболеваний или недомоганий организма пациента. Например, к продаже вне АО разрешены природные и искусственные лечебные воды, их соли в виде пеллетов, таблеток и пастилок; лечебные грязи (пелоиды); мыла наружного применения; большинство

²² Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln. https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/

²³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2022 № 709н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов».

²⁴ German pharmacies – figures, data, facts, 2023. <https://www.abda.de/en/pharmacies-in-europe/ownership-requirements-of-pharmacies-in-the-eu>

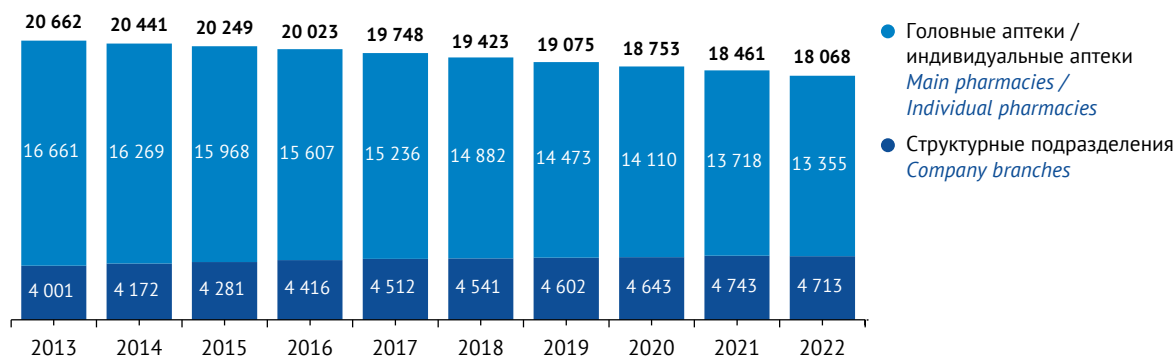


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 3. Количество аптечных организаций в Германии (по данным German Pharmacies: Figures, Data, Facts, 2023²⁵)

Fig. 3. Number of pharmacy organisations in Germany (according to German Pharmacies: Figures, Data, Facts, 2023²⁵)

растительных ЛС, настои и соки из них при условии, что они изготовлены на воде очищенной; а также антисептические ЛС в виде ЛФ для рассасывания в полости рта. Основным отличием ЛС, разрешенных для продажи вне АО, от безрецептурных ЛС является наличие доказанного фармакологического эффекта у последних. Безрецептурные ЛС могут использоваться без медицинского наблюдения в связи с приемлемым или известным уровнем возможных побочных эффектов, и включают, например, большинство ЛС от простуды, головной боли или ЛС для лечения легких недомоганий (табл. 1). Полный перечень ЛС, разрешенных к продаже вне АО, указан в постановлении от 24.11.1988 «Об аптечных и безрецептурных лекарствах»²⁶.

Согласно п. 6с ст. 17 Постановления НАП, АО не могут получать или приобретать ЛС у других АО за исключением случаев, когда:

1. ЛС приобретаются в рамках «обычной деятельности аптек» (нем. Rahmen des üblichen Apothekenbetriebes);
2. ЛС приобретаются в рамках централизованных закупок некоммерческими организациями (аптечными ассоциациями);
3. ЛС перемещаются в рамках структурных подразделений одной АО;
4. Приобретаются разведенные (восстановленные) цитотоксические ГЛФ, а также ЛС, необходимые для предотвращения распространения или устранения вспышек (очагов) опасных инфекционных заболеваний, которые требуют немедленной поставки конкретных ЛС в объеме, значительно превышающем базовый уровень потребности.

Под термином «обычная деятельность аптек» следует понимать процессы изготовления ЛС в количестве до ста готовых к отпуску упаковок в течение одного дня (одна серия), т.е. изготовление ВАЗ, фасовку и отпуск ГЛП, в том числе в индивидуальных блистерах (таблетницах) для лекарственного обеспечения пациентов в домах престарелых или с целью ухода за ними на дому.

Ведение оптовой торговли ЛС не допускается в помещениях, принадлежащих АО. Тем не менее в ответ на многочисленные запросы АО о разграничении положений и требований при ведении разных видов фармацевтической деятельности Государственное управление социальных служб земли Шлезвиг-Гольштейн (нем. Landesamt für soziale Dienste des Landes Schleswig-Holstein) допустило возможность АО осуществлять оптовую торговлю ЛС в отдельных помещениях, если такая деятельность не мешает ее процессам и работе²⁷.

Согласно ст. 21 Закона Германии введение в гражданский оборот ГЛП разрешено после их государственной регистрации (получения регистрационного удостоверения). При этом не подлежат государственной регистрации ЭЛП, расфасованные ГЛФ, разведенные (восстановленные) цитотоксические ГЛФ, ЭЛП, обладающие противовирусной или антибактериальной активностью и применяющиеся для лечения угрожающего инфекционного заболевания.

Объем готовых к отпуску упаковок ЭЛП не определен Законом Германии или каким-либо другим нормативным правовым документом, что является предметом спора в судебных

²⁵ German Pharmacies: Figures, Data, Facts, 2023. <https://www.abda.de/en/pharmacies-in-europe/ownership-requirements-of-pharmacies-in-the-eu>

²⁶ Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel. <https://www.gesetze-im-internet.de/amverkvr/>

²⁷ Merkblatt: Abgrenzung zwischen Apotheke und Großhandel nach § 52a. https://www.schleswig-holstein.de/DE/landesregierung/ministerien-behoerden/LASD/Aufgaben/Arzneimittelueberwachung/Download/data/Info/3009_Merkblatt_Abgrenzung_zwischen_Apotheke_und_Grosshandel_nach_Par_52a.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Таблица 1. Характеристики видов лекарственных средств по отпуску в соответствии с законодательством Германии

Table 1. Characteristics of medicinal products categorised by dispensing type (according to German legislation)

Классификационный признак <i>Classification feature</i>	Лекарственные средства, разрешенные для продажи вне аптек <i>Medicinal products approved for sale outside pharmacies</i>	Безрецептурные лекарственные препараты <i>Over-the-counter medicinal products</i>	Рецептурные лекарственные препараты <i>Prescription medicinal products</i>
Место реализации (продажи) лекарственного средства <i>Place of dispensing (sale)</i>	В магазинах товаров народного потребления, аптечные организации <i>Fast-moving consumer goods stores, pharmacies</i>	Аптечные организации <i>Pharmacies</i>	Аптечные организации <i>Pharmacies</i>
Отпуск по рецепту <i>Sale by prescription</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Да <i>Yes</i>
Необходимость наблюдения врача при применении лекарственных средств <i>Circumstances of use</i>	Без наблюдения врача, при профилактике заболеваний <i>Without medical supervision, for disease prevention</i>	Без наблюдения врача, при наличии фармацевтической консультации <i>Without medical supervision, with a pharmacist's advice</i>	Под наблюдением врача, при наличии врачебной консультации <i>With medical supervision, with a doctor's advice</i>
Терапевтический эффект <i>Therapeutic effect</i>	Не предназначены для лечения или устранения серьезных заболеваний или недомоганий <i>Not intended to treat or cure serious diseases or conditions</i>	Доказанный фармакологический эффект <i>Proven pharmacological effect</i>	Доказанный фармакологический эффект <i>Proven pharmacological effect</i>
Побочные эффекты <i>Side effects</i>	Возможны побочные эффекты и взаимодействия без риска для здоровья <i>Possible side effects and drug interactions without health risks</i>	Приемлемый или известный уровень побочных эффектов <i>Side effects of acceptable or known levels</i>	Риск для здоровья или жизни при неправильном применении <i>Risk to health or life (if used incorrectly)</i>
Пример <i>Example</i>	Витамины, лекарственные растительные препараты, некоторые назальные спреи и др. <i>Vitamins, herbal remedies, some nasal sprays, etc.</i>	Парацетамол, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и др. <i>Paracetamol, acetylsalicylic acid, ibuprofen, etc.</i>	Эналаприл, амоксициллин, метформин и др. <i>Enalapril, amoxicillin, metformin, etc.</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

инстанциях. Например, согласно решению Административного суда земли Шлезвиг-Гольштейн от 16.03.2017 1 А 123/14²⁸ «правило сотен» определяет границы между изготовлением ЛС АО в небольших количествах и промышленным производством ЛС. Изготовление ЛС в небольшом количестве признается только в том случае, если изготовленные объемы ЭЛП остаются в четко определенных рамках и предназначены для обеспечения одного пациента. Так, изготовление 99 упаковок по 1000 флаконов раствора для инъекций в течение одного дня (одной серии) будет считаться промышленным производством ЛС, с одной стороны, а с другой, изготовление 99 упаковок по 100 кишечнорастворимых капсул – ВАЗ. Данное обстоятельство определяется потребностью пациента в количестве доз в одной упаковке (одна упаковка = курсовое назначение).

Законом Германии (ст. 36) установлен механизм «стандартного разрешения» (нем. Stan-

dardzulassung), по которому Минздрав Германии уполномочен формировать перечень ЛС в определенных ЛФ и дозировках, на которые не требуется получение регистрационного удостоверения. Механизм распространяется на все субъекты фармацевтической деятельности, осуществляющих как производство, так и изготовление ЛС.

При применении механизма «стандартного разрешения» держатель регистрационного удостоверения отсутствует, и для дифференциации ЛС используют единый номер, указанный в соответствующей монографии (нем. Monographie). Например, регистрационные номера ГЛФ «Парацетамол-Ратиофарм 500 мг, № 10» и «Парацетамол-Гексал 500 мг, № 10» имеют единый номер, который указан в соответствующей монографии – 3599.99.98²⁹.

Постановлением Минздрава Германии «О стандартных разрешениях на лекарственные

²⁸ Schleswig-Holsteinisches VG, Urteil vom 16.03.2017 – 1 А 123/14. <https://openjur.de/u/2204073.html>

²⁹ Paracetamol-ratiopharm 500 mg Tabletten. <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Paracetamol-ratiopharm%20500%20mg%20Tabletten%20-%207.pdf?pzn=1126111>
Paracetamol HEXAL 500 mg Tabletten. https://www.gelbe-liste.de/produkte/Paracetamol-500-mg-HEXAL-bei-Fieber-und-Schmerzen-500-mg-Tabletten_119905/fachinformation

средства» от 03.12.1982 (далее – Постановление о стандартных разрешениях)³⁰ утверждена 281 монография. Кроме того, в приложении указанного постановления установлены «Общие положения», которые применяются в случаях, если в отдельных монографиях не приведены специальные указания, предъявляемые к качеству АФС и (или) ВВ, а также изготовленных (произведенных) ЛС. Одновременно «Общие положения» описывают требования к реагентам и стандартным фармакопейным растворам, процессам валидации аналитических методик, определению стабильности при изучении сроков годности ЛС.

Текст монографий периодически актуализируется Комитетом по стандартным разрешениям Минздрава Германии (нем. Ausschüsse für Standardzulassungen), а их структура содержит в себе информацию и требования о наименовании ЛС; виде ЛФ; составе ЛС; технологии производства (изготовления) ЛС; методиках обеспечения контроля качества, осуществляемых в процессе производства (изготовления) ЛС; характеристиках и проводимых видах испытаний ЛФ; упаковке ЛС; маркировке ЛС; инструкциях по медицинскому применению ЛС; прочей технической информации для специалистов.

Согласно п. 9 приложения «Общих положений» Постановления о стандартных разрешениях в случаях, если в монографии не указан срок годности на ЛС, то срок годности составляет 3 года. Следует отметить, что устанавливаемый срок годности на ЛС по «стандартному разрешению» может составлять до 5 лет.

При применении механизма «стандартного разрешения» АО обязаны уведомить Федеральный институт ЛС и медицинских изделий (нем. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), а также региональные органы исполнительной власти (ст. 67 Закона Германии). Кроме того, исходя из положений ст. 94 Закона Германии АО или производитель ЛС обязаны страховать свою ответственность по возмещению ущерба, причиненного использованием введенного в гражданский оборот ЛС, в независимой страховой компании.

Таким образом, при применении механизма «стандартного разрешения» для производителей ЛС сокращаются сроки выведения ЛС

на рынок и, следовательно, их финансовые затраты, а для АО устраняется требование по наличию рецепта, что существенно упрощает продажу ЭЛП по требованию физического лица. Итоговая схема оснований для изготовления ЛС представлена на *рисунке 4*.

Согласно ст. 11 Закона об аптеках работники АО не могут вступать в юридические сделки с врачами или заключать соглашения, касающиеся предоставления скидок на ЛС, направления пациентов в конкретные АО, назначения рецептов или изготовления ЛС без полного указания состава ЭЛП. Исключения из данной статьи составляют:

- немедленная передача изготовленного ЛС или разведенного (восстановленного) цитостатического ГЛФ лечащему врачу;
- соглашения с МО, специализирующихся на лечении нарушений свертываемости крови при гемофилии, для организации экстренного снабжения, а также немедленная выдача ЛС лечащему врачу (*cito!*) для специфической терапии – нарушений свертываемости крови при гемофилии.

В Германии разработано большое количество стандартных рецептур для изготовления ЛС (из них более 40% рецептур составляют дерматологические рецепты), собранных в национальном формуляре (нем. Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-Formularium; далее – Формуляр DAC/NRF)³¹. До 2012 г. Формуляр DAC/NRF наравне с обязательной научной литературой при изготовлении и контроле качества ЛС в АО, который согласно п. 5 Постановления НАП на данный момент является дополнением Немецкой фармакопеи. В формуляре содержится информация по каждому ЭЛП: состав рецептуры (АФС и ВВ); технология изготовления ЭЛП; требования к контролю качества изготавливаемых ЭЛП; упаковка и маркировка; срок годности; показания к применению; способ применения и режим дозирования ЭЛП.

Больничными аптеками дополнительно используется формуляр для больничных аптек (нем. Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken)³², имеющий статус методических рекомендаций. Этот формуляр не обязателен к исполнению, однако соблюдение его требований является обязательством членов саморегулируемых профессиональных образований.

³⁰ Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln – AMStZulV. <https://www.gesetze-im-internet.de/standzv/BJNR016010982.html>

³¹ DAC/NRF. <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/>

³² Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken. <https://www.deutscher-apotheker-verlag.de/shop/produkt/9783769238891/herstellungsvorschriften-aus-krankenhausapotheken>



Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 4. Основания для изготовления лекарственных средств (ЛС) по законодательству Германии

Fig. 4. Basis for compounding medicinal products (MPs) according to German legislation

Роль саморегулируемых профессиональных образований в деятельности аптечных организаций

В 1950 г. на территории Германии был создан Федеральный союз немецких ассоциаций фармацевтов (нем. Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker; далее – Союз ABDA)³³, состоящий из двух федеральных ассоциаций – Немецкой ассоциации фармацевтов (нем. Deutsche Apothekerverband e. V.; далее – Ассоциация НАФ) и Федеральной палаты фармацевтов (нем. Bundesapothekerkammer), которые, в свою очередь, состоят из 17 региональных ассоциаций фармацевтов (нем. Landesapothekerverbände) и 17 региональных палат фармацевтов (нем. Landesapothekerkammern)³⁴. Региональные палаты фармацевтов отвечают за профессиональное самоуправление фармацевтами, деятельность которых осуществляется в соответствии с региональным законодательством. Каждый фармацевт должен быть членом региональной палаты фармацевтов, на территории которой он осуществляет свою фармацевтическую деятельность. Например, указанное требование установлено ст. 2 Закона Гамбурга от 14.12.2005 «О палатах для медицинских работников» (далее – Закон Гамбурга)³⁵, в том числе для врачей и ветеринаров, имеющих соответствующую аккредитацию.

Исходя из положений ст. 6 Закона Гамбурга, в обязанность региональной палаты фармацевтов входит:

- надзор за качеством выполнения профессиональных обязанностей членов палаты;
- формирование и содействие обеспечению качества и повышению квалификации членов палаты, в частности, регулирование выдачи сертификатов о повышении квалификации, утверждение и проведение мероприятий по повышению квалификации, регулирование непрерывного образования членов палаты;
- выдача членам палаты профессиональных удостоверений личности, в том числе в электронном виде.

Согласно ст. 56 Закона Гамбурга региональная палата фармацевтов находится под правовым надзором компетентного органа (надзорного органа, нем. Zuständige Behörde (Aufsichtsbehörde)), если иное не предусмотрено законом или другими нормативными правовыми документами. Основными надзорными органами являются Управление труда, здравоохранения, социального обеспечения, семьи и интеграции Гамбурга (нем. Behörde für Arbeit, Gesundheit, Soziales, Familie und Integration), Управление юстиции и защиты прав потребителей Гамбурга (нем. Behörde für Justiz und Verbraucherschutz), Управление науки, исследований, гендерного равенства и районов Гамбурга

³³ ABDA. <https://www.abda.de/>

³⁴ Несмотря на то что Германия разделена на 16 федеральных земель, из-за исторического развития в федеральной земле Северный Рейн – Вестфалия есть две палаты фармацевтов и две региональные ассоциации.

³⁵ Hamburgisches Kammergesetz für die Heilberufe. <https://www.landesrecht-hamburg.de/bsha/document/jlr-HKGHAV12P6>

(нем. Behörde für Wissenschaft, Forschung und Gleichstellung und Bezirke).

Региональные ассоциации фармацевтов состоят из владельцев лицензий. Их деятельность направлена на представление экономических и профессиональных интересов собственников АО. Союз ABDA в том числе участвует в составлении рецептур для Формуляра DAC/NRF.

Федеральная палата фармацевтов защищает права и отстаивает законные интересы фармацевтов, в ее основные задачи входит обеспечение коммуникации между аптечными палатами, разработка единых принципов для решения задач в области работы аптечных палат и их внешнее представление.

Фармацевты, работающие в больничных аптеках Германии, входят в состав Ассоциации фармацевтов больничных аптек (нем. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker; далее – Союз ADKA)³⁶, занимаются разработкой и совершенствованием рецептур ЭЛП, актуальных для МО, а также методов контроля качества ЛС, изготавливаемых в МО. Кроме того, Союз ADKA осуществляет защиту прав и представляет законные интересы больничных фармацевтов посредством прямого взаимодействия с органами государственной власти (рис. 5).

Особенности ценообразования на лекарственные средства в Германии

В большинстве случаев расходы на покупку пациентом рецептурных ЛС покрываются страховой компанией. В Германии, как и в России, существуют два типа медицинского страхования: обязательное (далее – ОМС) и дополнительное, которые отличаются друг от друга размером взносов и номенклатурным покрытием расходов. Статистически средний платеж пациента составляет не более 10% от стоимости ЛС, остальное доплачивает страховая компания, но не менее 5 и не более 10 € за упаковку. Дети до 18 лет получают ЛС бесплатно. Большая часть затрат на покупку безрецептурных ЛС по общему правилу не возмещается страховыми компаниями. Схожими с Федеральным фондом обязательного медицинского страхования³⁷ полномочиями в Германии обладает Национальная ассоциация фондов обязательного медицинского страхования (нем. Spitzenverband Bund der Krankenkassen;

далее – Национальная ассоциация фондов ОМС), созданная 01.07.2008 в соответствии со ст. 217а Социального кодекса Германии от 20.12.1988³⁸, членами которой являются страховые компании. Договоры, заключенные Национальной ассоциацией фондов ОМС, и другие ее решения распространяются на все страховые компании и их ассоциации. В Национальную ассоциацию фондов ОМС поступают страховые взносы на ОМС от работодателей и других учреждений социального обеспечения, взносы от страховых медицинских компаний, а также взносы в виде федеральных субсидий. Страховые медицинские компании получают денежные средства, необходимые им для финансирования застрахованных лиц, из Национальной ассоциации фондов ОМС.

Согласно ч. 1 ст. 78 Закона Германии Федеральное министерство экономики и энергетики Германии (нем. Bundesministerium für Wirtschaft und Energie; далее – Минэкономики Германии) по согласованию с Минздравом Германии уполномочено принимать нормативные правовые документы, регулирующие цены на рецептурные ЛС, в том числе на ЭЛП, а также на специальные услуги, оказываемые АО при отпуске ЛС. Исходя из положений ч. 2 ст. 78 Закона Германии, устанавливается единая отпускная цена в АО для рецептурных ЛС и безрецептурных ЛС, которые отпускаются за счет средств ОМС, для целей обеспечения последнего производители ЛС должны обеспечивать единую отпускную цену (ч. 3 ст. 78 Закона Германии), которая указывается в справочнике Lauer-Taxe³⁹.

Постановление Минэкономики Германии «О ценах на лекарственные препараты» от 01.01.1981 (далее – Постановление о ценах на рецептурные ЛС)⁴⁰ устанавливает диапазон наценок на лекарственные препараты.

1. Оптовые наценки на рецептурные ГЛФ: 0,70 € + до 3,15%, но не более 38,50 €.
2. Розничные наценки на рецептурные ГЛФ: фиксированная надбавка 3% + 8,35 € + 0,21 € для содействия оказанию неотложной медицинской помощи + 0,20 € для финансирования дополнительных фармацевтических услуг (например, доставки). Ставки 0,21 и 0,20 € поступают в Фонд содействия обеспечению экстренного обслуживания аптек (нем. Fonds zur Förderung der Sicherstellung des Notdienstes von Apotheken; далее – Фонд).

³⁶ ADKA. <https://www.adka.de/>

³⁷ <https://www.ffoms.gov.ru/>

³⁸ Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf

³⁹ LAUER-TAXE® – reliable pharmaceutical information for all drugs and contracts registered in Germany. https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxa-en.html

⁴⁰ Arzneimittelpreisverordnung. <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>

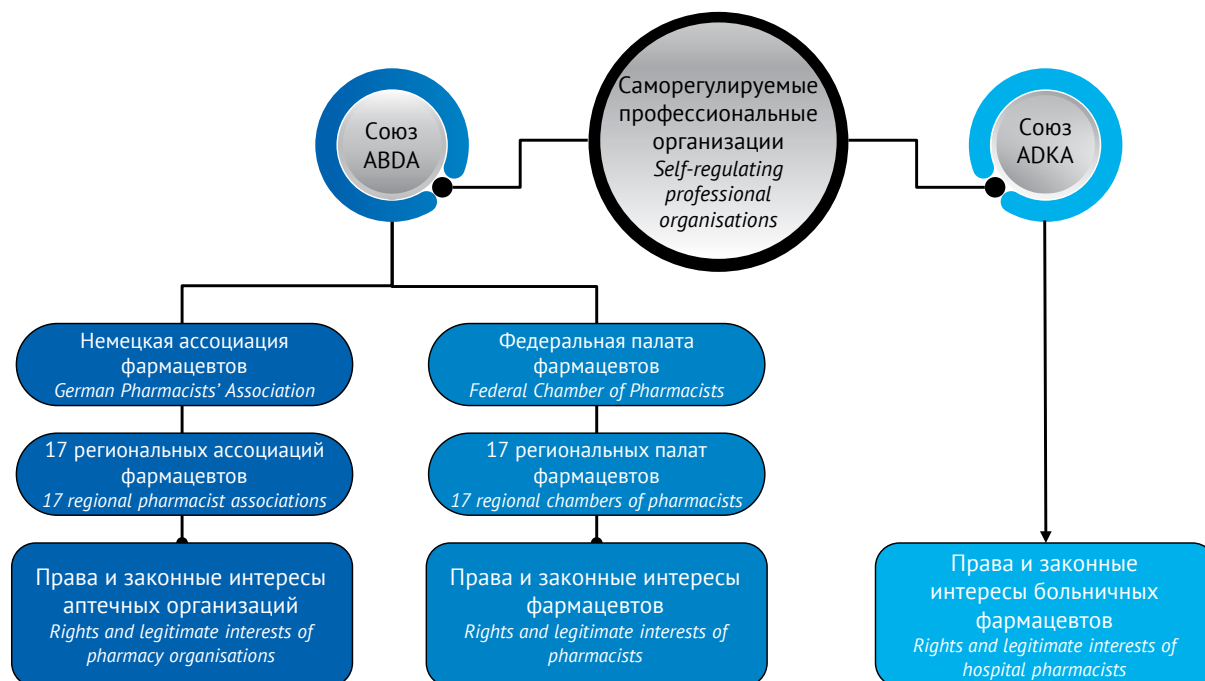


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 5. Роль саморегулируемых организаций фармацевтов в Федеративной Республике Германия

Fig. 5. Role of self-regulating organisations of pharmacists in the Federal Republic of Germany

Примечание. Союз ABDA – Федеральный союз немецких ассоциаций фармацевтов; Союз ADKA – Ассоциация фармацевтов больничных аптек.

Note. ABDA, Federal Union of German Associations of Pharmacists; ADKA, Association of Hospital Pharmacists.

Ассоциация НАФ учреждает и управляет Фондом в соответствии со ст. 18 Закона об аптеках. По окончании каждого квартала АО обязаны в течение десяти дней после соответствующего уведомления уплатить часть фиксированной надбавки для всех упаковок готовых ЛП, отпускаемых по рецепту. Немецкая ассоциация фармацевтов определяет для АО размер сумм, подлежащих выплате из Фонда за каждый квартал (субсидию). АО, которые были определены региональным органом исполнительной власти для постоянной готовности к оказанию неотложной помощи в период с 20 часов до 6 часов утра следующего дня и которые полностью оказали неотложную помощь, получают субсидию от Фонда.

По окончании каждого квартала региональный орган исполнительной власти направляет Немецкой ассоциации фармацевтов перечень АО, которые оказывали экстренную помощь, а также количество неотложных услуг, оказанных в каждом конкретном случае. Сумма, подлежащая субсидированию, равна сумме собранных средств по фиксированной надбавке с упаковок рецептурных ЛП за вычетом административных расходов Фонда, пропорционально

распределенных между АО в соответствии с объемом оказанной помощи. Аналогично распределяется сумма по продвижению дополнительных фармацевтических услуг.

1. Розничные наценки на расфасованные ГЛП: 100% от закупочной стоимости ГЛП без учета стоимости упаковки (наценка может быть уменьшена по соглашению о закупочных ценах между Национальной ассоциацией фондов ОМС и Ассоциацией НАФ).

2. Розничные наценки на ЭЛП: 90% от закупочной стоимости АФС и (или) ВВ + тариф за изготовление ЛС, указанный в таблице 2 «Тарифы на изготовление лекарственных препаратов в соответствии с Постановлением Министерства экономики и энергетики Германии «О ценах на лекарственные препараты» (опубликована на сайте журнала⁴¹), + фиксированная надбавка 8,35 € (наценка может быть уменьшена по соглашению о закупочных ценах между Национальной ассоциацией фондов ОМС и Ассоциацией НАФ). В случае использования ГЛФ при изготовлении ЛС наценка на ГЛФ составляет до 3,15%, но не более 38,50 €.

3. Дополнительная розничная наценка на ЛС: 2,50 € за отпуск в ночное время (с 20:00 до 6:00),

⁴¹ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109-tabl2>

по воскресениям и в праздничные дни, а также 24 декабря⁴².

4. Дополнительная розничная наценка на ЛС: 4,26 € при отпуске наркотического средства или психотропного вещества.

Согласно п. 6 ст. 5 Постановления о ценах на рецептурные ЛС при отсутствии соглашений о закупочных ценах на изготовленные парентеральные ЛФ, в отличие от наценок, перечисленных в *таблице 2 «Тарифы на изготовление лекарственных препаратов в соответствии с Постановлением Министерства экономики и энергетики Германии «О ценах на лекарственные препараты» (опубликовано на сайте журнала⁴³)*, устанавливаются особые размеры наценок на следующие ЛС: цитостатики – 90,00 €; моноклональные антитела – 87,00 €; антибиотики и противовирусные – 51,00 €; обезболивающие – 51,00 €; парентеральное питание – 83,00 €; кальция фолиат – 51,00 €; прочие – 70,00 €.

В тексте Постановления о ценах на рецептурные ЛС в части парентеральных ЛФ нет различий между ЛФ растворов для инъекций и инфузий, в том числе в зависимости от их объема. При этом на территории Германии действует соглашение о закупочных ценах между Национальной ассоциацией фондов ОМС и Ассоциацией НАФ⁴⁴ (далее – соглашение о закупочных ценах), где в Приложении № 3 указаны следующие парентеральные ЛФ, для которых применяются наценки, указанные в *таблице 2*:

- парентеральные ЛФ с обезболивающими: растворы для инъекций объемом до 20 мл, за исключением растворов для инъекций для наполнения помп;
- парентеральные ЛФ с кальция фолиатом: растворы для инъекций объемом до 20 мл;
- прочие парентеральные ЛФ: растворы для инъекций объемом до 20 мл, за исключением растворов с дефероксамином, альдеслейкином и ЛС, содержащих жирорастворимые витамины.

Таким образом, парентеральные ЛФ, за исключением вышеперечисленных, тарифицируются в соответствии с п. 6 ст. 5 Постановления о ценах на рецептурные ЛС, что подтверждается решением Государственного социального суда земли Баден-Вюртемберг от 13.10.2017 № L4 KR 3408/15⁴⁵.

С согласия плательщика АО может включить в стоимость любого вида ЛС другие расходы, возникающие в процессе закупки ЛС (логистические затраты, таможенные пошлины и др.), которых нет в наличии в АО. Стоимость изготовления ЛС, включающая соответствующие тарифы, должна быть отображена в рецепте (*табл. 3, «Пример расчета стоимости изготовленной мази», опубликована на сайте журнала⁴⁶*).

Таким образом, АО нейтральны к цене с точки зрения продажи, поскольку фиксированная надбавка устанавливается законодательством и взимается независимо от базовой цены ЛС. Из-за запрета скидок в натуральной форме (бесплатная продажа) и ограничения скидок за наличные АО также нейтральны к цене с точки зрения покупки, поэтому фиксированная надбавка, согласно Постановлению о ценах на рецептурные ЛС, фактически является фиксированной платой за услуги АО.

Постановление о ценах на рецептурные ЛС не регулирует ценообразование АО при продаже безрецептурных ЛС, в том числе ЭЛП; ГЛФ в парентеральных ЛФ; вакцин; рецептурных ЛС, поставляемых в МО или экстренные службы; рецептурных ЛС, предназначенных для диализа у пациентов с почечной недостаточностью; рецептурных ЛС, поставляемых в больничные аптеки, за исключением случаев поставки парентеральных ЛС, полученных из ГЛФ для оказания помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в дневном стационаре.

Согласно статистическим данным Союза ABDA⁴⁷ в 2022 г. аптеками было изготовлено 12,09 млн упаковок ЭЛП, что на 1,6% больше, чем в 2020 г. (*рис. б*). Приведенные данные характеризуют объемы ЭЛП, изготовленные для пациентов. Динамика показывает устойчивую востребованность деятельности производственных аптек, которые способны удовлетворить индивидуальные особенности клинической практики при лечении заболеваний у пациентов, когда отсутствуют зарегистрированные ЛП.

Основная доля (41,8%) приходится на рецептуры, которые включены в Формуляр DAC/NRF. В отчете Союза ABDA особо отмечается фармако-экономическая эффективность

⁴² День перед Рождеством Христовым по Григорианскому календарю.

⁴³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109-tabl2>

⁴⁴ Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Ergaenzungsvereinbarung_11522.pdf

⁴⁵ LSG Baden-Württemberg, Urteil vom 13.10.2017 – L 4 KR 3408/15. <https://openjur.de/u/2354267.html>

⁴⁶ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109-tabl3>

⁴⁷ German pharmacies – figures, data, facts, 2023. ABDA. <https://www.abda.de/en/pharmacies-in-europe/ownership-requirements-of-pharmacies-in-the-eu>

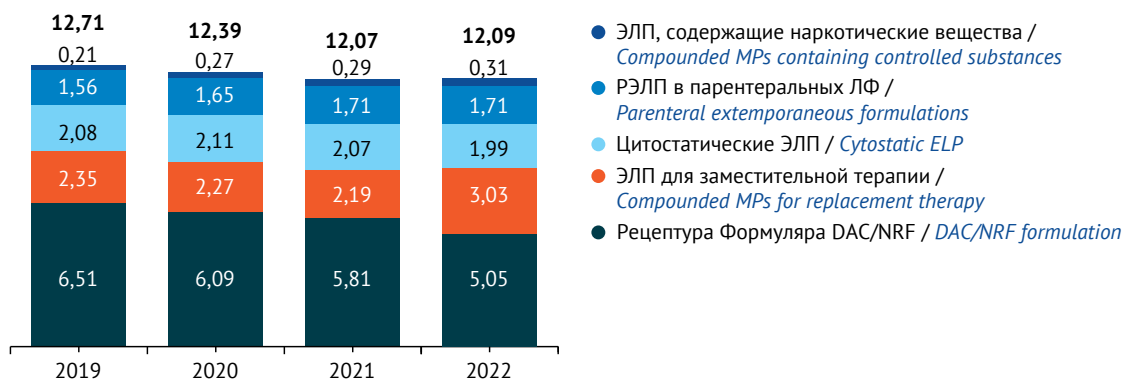


Рисунок подготовлен авторами по данным German pharmacies – figures, data, facts, 2023 / The figure is prepared by the authors using data from German Pharmacies – Figures, Data, Facts, 2023

Рис. 6. Объем продаж экстенпоральных лекарственных препаратов на территории Германии в 2019–2022 гг., млн упаковок

Fig. 6. Sales volume of compounded medicinal products in Germany in 2019–2022, mln packages

Примечание. ЭЛП – экстенпоральный лекарственный препарат; Формуляр DAC/NRF – Немецкий кодекс лекарственных средств; РЭЛП – составное лекарственное средство; ЛФ – лекарственная форма.

Note. MP, medicinal product; DAC/NRF, German Medicines Codex / New German Formulary

в обеспечении ЭЛП детского населения. Существенный прирост спроса в 2022 г. наблюдается в сегменте ЭЛП, применяющихся для заместительной терапии, – 27,7%.

В отчете Союза ABDA приведены данные в отношении структуры спроса на ЭЛП, включенные в Формуляр DAC/NRF и отпускаемые АО посредством дистанционной торговли, с распределением статистики о количестве ЭЛП на 1000 пациентов по возрастным группам. Несмотря на общее снижение, которое предположительно вызвано переключением спроса в коммерческом сегменте отпуска, наблюдается стабильный темп роста у детей в возрасте до 14 лет (+2,7% по итогам 2022 г.), что подчеркивает актуальность деятельности производственных аптек в системе здравоохранения Германии.

Заключение

Проведенное исследование выявило фундаментальные отличия российского и немецкого законодательства об обращении ЛС, которые в первую очередь связаны с различиями в понимании дефиниции ЛС, из которого в отечественном праве выделено АФС, что приводит к различию подходов к лицензированию соответствующих видов деятельности, а также основных императивов оптовой торговли ЛС. Говоря об основных отличиях законодательства Германии в отношении изготовления ЛП, можно отметить следующие:

- отпуск РЭЛП в АО может осуществляться на основании устного требования пациента (требования физического лица) в случаях, когда в их составе не содержатся АФС, которые могут быть отпущены только по рецепту;

- законодательно установлены случаи, при которых АО могут получать или приобретать ЛС у других АО;
- в регуляторном поле создан механизм, посредством которого определяются границы между изготовлением ЛС аптечными организациями в небольших количествах и промышленным производством ЛС («правило сотен»);
- особое внимание уделяется деятельности саморегулируемых профессиональных образований фармацевтических работников на федеральном и региональном уровне;
- для нивелирования рисков возникновения дефицита или дефектуры используется механизм «стандартного разрешения», применимый как для производственных аптек, так и для производителей ЛС;
- географические и количественные ограничения АО, вместе с нейтральностью последних к ценообразованию, позволяют выстраивать высокоэффективную систему лекарственного обеспечения, фактически с единым ценовым предложением на ЛП по всей территории Германии, при этом не допуская создания условий для монополизации фармацевтического рынка аптечными сетями, что возможно рассматривать как механизмы регионального (субъектного) уровня;
- для ЭЛП ключевым в немецком законодательстве об обращении ЛС является их разделение на ВАЗ и составные ЛС (РЭЛП).

На основании выделенных особенностей и с точки зрения организации, развития и совершенствования деятельности по изготовлению ЛП, повышения доступности ЛП и качества оказания медицинской помощи на территории Российской

Федерации, для дальнейшего рассмотрения и внедрения в фармацевтическую практику можно рекомендовать установление в законодательстве следующих регуляторных механизмов:

1. Введение в ст. 4 ФЗ-61 понятия «требование физического лица», а также внесение соответствующего изменения в ч. 1 ст. 56 ФЗ-61, в случаях, когда в составе ЭЛП не содержатся АФС, которые могут быть отпущены только по рецепту на ЛП.
2. Определение случаев, при которых АО могут получать или приобретать ЛП у производственных аптек и при которых производственные

аптеки могут приобретать АФС у других производственных аптек.

3. Законодательное определение роли, функций и полномочий саморегулируемых профессиональных аптечных организаций на различных уровнях управления данной социальной сферы деятельности.
4. Рассмотрение возможности создания и совершенствования механизмов нивелирования рисков возникновения дефектуры и (или) дефицита ЛП, аналогичного механизму «стандартного разрешения», как для производственных аптек, так и для производителей ЛС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Наркевич ИА, Фисенко ВС, Голант ЭМ, Юрочкин ДС, Мамедов ДД, Эрдни-Гаряев СЭ, Лешкевич АА. *Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями*. СПб.: Медиапэпир; 2023. Narkevich IA, Fisenko VS, Golant ZM, Yurochkin DS, Mamedov DD, Erdni-Garyaev SE, Leshkevich AA. *Basis for forming a unified harmonized system of regulation in the field of compounding pharmacies*. St Petersburg: Mediapaper, 2023. EDN: PZEVDF
2. Мамедов ДД, Юрочкин ДС, Лешкевич АА, Эрдни-Гаряев СЭ, Голант ЭМ, Наркевич ИА. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):80–6.
- Mamedov DD, Yurochkin DS, Leshkevich AA, Erdni-Garyaev SE, Golant ZM, Narkevich IA. Compounding pharmacy regulations: experience of the North American pharmaceutical market. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(1):80–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155>
3. Мамедов ДД, Юрочкин ДС, Голант ЭМ, Фисенко ВС, Алевин АВ, Наркевич ИА. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):176–92. Mamedov DD, Yurochkin DS, Golant ZM, Fisenko VS, Alekhin AV, Narkevich IA. Past, current and future of legal regulation of drugs compounding in the Russian Federation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(3):176–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. All the authors made substantial contributions to the conception of the work, the conduct of the research, and the preparation of the article. All the authors read and approved the final version prior to its publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Эрдни-Гаряев Сергей Эдуардович
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6297-9304>
sergey.erdny-garyaev@pharminnotech.com

Мамедов Деви Девивич
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-0729>
devi.mamedov@mail.ru

Юрочкин Дмитрий Сергеевич
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4609-0155>
dmitry.yurochkin@pharminnotech.com

Зеликова Дарья Дмитриевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-3222>
darya.zelikova@spcpu.ru

Голант Захар Михайлович, канд. экон. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0256-6692>
zgolant@gmail.com

Фисенко Виктор Сергеевич, канд. фарм. наук
Наркевич Игорь Анатольевич, д-р фарм. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>
igor.narkevich@pharminnotech.com

Sergey E. Erdni-Garyaev
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6297-9304>
sergey.erdny-garyaev@pharminnotech.com

Devi D. Mamedov
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-0729>
devi.mamedov@mail.ru

Dmitry S. Yurochkin
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4609-0155>
[e-mail: dmitry.yurochkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.yurochkin@pharminnotech.com)

Daria D. Zelikova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-3222>
darya.zelikova@spcpu.ru

Zakhar M. Golant, Cand. Sci. (Econ.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0256-6692>
zgolant@gmail.com

Victor S. Fisenko, Cand. Sci. (Pharm.)
Igor A. Narkevich, Dr. Sci. (Pharm.),
Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>
igor.narkevich@pharminnotech.com

Поступила 19.10.2023

После доработки 15.01.2024

Принята к публикации 12.02.2024

Received 19 October 2023

Revised 15 January 2024

Accepted 12 February 2024



А.О. Вернер,
Т.М. Устинова ✉,
Ю.О. Коньшаков ,
Н.Г. Венгерович

Анализ требований к проведению исследований ингаляционной токсичности химических веществ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации,
ул. Лесопарковая, д. 4, Санкт-Петербург, 195043, Российская Федерация

✉ Устинова Татьяна Михайловна; gniiivm_5@mil.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Изучение токсичности химических веществ при ингаляционном введении имеет ряд особенностей, вызывающих затруднения при планировании эксперимента. Параметрами выбора при этом являются: вид экспериментальных животных, тип ингаляционной установки и способ ингаляции (динамический или статический).

ЦЕЛЬ. Анализ практики применения нормативных требований к проведению доклинических исследований токсичности химических веществ при их ингаляционном введении.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен сравнительный анализ требований международных и отечественных стандартов (ГОСТ 32542-2013, ГОСТ 32643-2020, ГОСТ 32636-2020, ГОСТ 32383-2013, ГОСТ 32646-2014) по исследованию ингаляционной токсичности химических веществ. Показано, что совершенствование нормативной правовой базы связано с внедрением правил надлежащей лабораторной практики и использованием риск-ориентированного подхода к определению классов опасности исследуемых веществ. Отмечено, что класс опасности вещества определяют у грызунов без переноса дозовой зависимости на человека. Выявлены различия основных правил проведения ингаляционного воздействия в исследованиях на грызунах при изучении острой, подострой, субхронической и хронической токсичности. Описаны современные подходы, позволяющие оценивать ингаляционную токсичность химических веществ и лекарственных средств с помощью тестов *in vitro*, заменяющих исследования на животных.




ВЫВОДЫ. Согласно действующим нормативным документам объектом исследований ингаляционной токсичности являются крысы/мыши, которые имеют анатомические различия с человеком. В качестве альтернативы исследованиям на животных разрабатываются и валидируются методы *in vitro*, которые требуют рассмотрения и утверждения регуляторными органами.

Ключевые слова: ингаляционное введение; острая токсичность; подострая токсичность; субхроническая токсичность; хроническая токсичность; надлежащая лабораторная практика

Для цитирования: Вернер А.О., Устинова Т.М., Коньшаков Ю.О., Венгерович Н.Г. Анализ требований к проведению исследований ингаляционной токсичности химических веществ. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(1):110–120. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-564>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Anna O. Verner,
Tatiana M. Ustinova ✉ ,
Yury O. Kon'shakov ,
Nikolay G. Vengerovich 

Analysis of Requirements for Inhalation Toxicity Studies of Chemicals

State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine
4 Lesoparkovaya St., Saint Petersburg 195043, Russian Federation

✉ Tatiana M. Ustinova; gniiivm_5@mil.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Studies of the inhalation administration of chemicals are associated with challenges in designing experiments. The parameters to be selected include the experimental animal species, the inhalation chamber, and the mode of inhalation (dynamic or static).

AIM. This study aimed to analyse the practical application of regulatory requirements to non-clinical studies of the inhalation toxicity of chemicals.

DISCUSSION. This review compares international and Russian standards for studying the inhalation toxicity of chemicals, including GOST 32542-2013, GOST 32643-2020, GOST 32636-2020, GOST 32383-2013, and GOST 2646-2014. The improvement of the legal and regulatory framework correlates with adopting the Good Laboratory Practice and the risk-based approach to categorising test substances into hazard classes. Hazard classes are determined in rodents without dose extrapolation to humans. The authors present the differences between the main guidelines on inhalation exposure in rodent studies of acute, subacute, subchronic, and chronic toxicity. The article describes current approaches to assessing the inhalation toxicity of chemicals, which allow researchers to replace animal studies with *in vitro* tests.

CONCLUSIONS. According to the current regulatory standards, inhalation toxicity is studied in rats/mice, which have anatomical differences from humans. As an alternative to animal studies, researchers are developing and validating *in vitro* methods, which yet require regulatory review and approval.

Keywords: inhalation administration; acute toxicity; subacute toxicity; subchronic toxicity; chronic toxicity; good laboratory practices

For citation: Verner A.O., Ustinova T.M., Kon'shakov Yu.O., Vengerovich N.G. Analysis of requirements for inhalation toxicity studies of chemicals. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):110–120. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-564>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Исследования токсичности химических веществ, поступающих в организм ингаляционным путем, проводятся в различных сферах деятельности человека для установления предельно допустимых концентраций (ПДК) веществ в воздухе при строительстве и эксплуатации производственных, жилых помещений и транспорта, при оценке профессиональных рисков для здоровья работников, а также при исследовании токсичности лекарственных средств. Проведение таких исследований сопряжено с рядом трудностей, связанных с особенностями планирования эксперимента и выбором способа введения химического вещества лабораторным животным (интраназально — только через слизистую носа, эндотрахеально — минуя верхние дыхательные пути, ингаляционно — только

через нос или только через голову, либо путем воздействия на всю поверхность тела в камерах), а также с выбором установок для ингаляционного введения, поддерживающих статический или динамический способ ингаляции.

В фармацевтической отрасли ингаляционный путь введения препаратов является относительно новым, особенно для биотехнологических лекарственных препаратов, которые также могут применяться ингаляционно [1, 2]. Сложности в планировании и проведении исследований влекут за собой несоответствия в трактовке терминов и определений, а также в интерпретации результатов. Например, существуют расхождения в наименовании исследований токсичности в зависимости от их продолжительности. В США и странах Европейского союза придерживаются

следующей классификации: до 28 сут включительно – подострая токсичность; 29–90 сут (3 мес.) – субхроническая токсичность; свыше 3 мес. – хроническая токсичность. В России же используется другая классификация: исследования продолжительностью менее 28 сут – субхроническая токсичность; свыше 28 сут – хроническая. Различия в терминологии могут вводить в заблуждение относительно истинной продолжительности исследования при планировании экспериментов, в также при анализе научной литературы [2].

Для обеспечения достоверности результатов доклинических исследований лекарственных средств и для гармонизации отечественных требований с международными, в первую очередь с изложенными в документах Организации экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), в Российской Федерации как национальный стандарт с 1 марта 2010 г. утверждены правила надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP)¹. Однако в реестре Росаккредитации на сегодняшний день зарегистрировано только 14 испытательных лабораторий, работающих в соответствии с методическими рекомендациями OECD².

Цель работы – анализ практики применения нормативных требований к проведению доклинических исследований токсичности химических веществ при их ингаляционном введении.

Нормативные правовые акты

Исследования острой, подострой, субхронической и хронической токсичности при ингаляционном введении в лабораториях, аккредитованных по GLP, проводятся в соответствии

с протоколами OECD³ № 403, 412, 413 и 452 соответственно. В Российской Федерации аналогичные требования к проведению этих видов исследований изложены в межгосударственных стандартах, которые действуют в странах Евразийского экономического союза, а также в Таджикистане и Молдове, что определяет возможность дальнейшего экспорта и импорта продукции:

- 1) ГОСТ 32542-2013⁴ используют при проведении испытаний химической продукции для количественной оценки риска в соответствии с согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ (ГС)⁵;
- 2) ГОСТ 32643-2020⁶ и ГОСТ 32636-2020⁷ используют для определения токсичности исследуемого химического вещества при ингаляционном поступлении в организм в результате повторного воздействия продолжительностью 28 и 90 сут соответственно, а также для количественной оценки риска при вдыхании газов, паров и аэрозолей наноматериалов;
- 3) ГОСТ 32383-2013⁸ используют для определения максимальной дозы, не вызывающей явного нежелательного эффекта (no-observed-adverse-effect level, NOAEL), что может быть использовано для установления критерия безопасности исследуемого вещества для человека (рекомендуется проведение комбинированного исследования хронической токсичности и канцерогенности);
- 4) ГОСТ 32646-2014⁹ используют в качестве дополнения к ГОСТ 32542-2013 при проведении частных процедур тестирования газов, паров и аэрозолей.

Пересмотр указанных стандартов и внесение в них изменений были связаны с необходимостью проведения испытаний аэрозольных

¹ ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. (OECD Guide 1:1998, IDT).

² Реестр испытательных лабораторий (центров), соответствующих принципам надлежащей лабораторной практики. <https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/reestr-ispitatelnykh-laboratoriy-tsentrov-sootvetstvuyushchikh-printsipam-nadlezhashchey-laboratorno/>

³ OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects. <https://doi.org/10.1787/20745788>

⁴ ГОСТ 32542-2013. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при ингаляционном поступлении. Соответствует международному документу OECD Test No. 403:2008 Acute inhalation toxicity. <https://doi.org/10.1787/9789264070608-en>

⁵ <https://unece.org/ru/ghs-rev5-2013>

⁶ ГОСТ 32643-2020. Токсичность подострая ингаляционная: 28-дневное исследование. Модифицирован по отношению к международному документу OECD Test No. 412:2018 Subacute inhalation toxicity: 28-day study. <https://doi.org/10.1787/9789264070783-en>

⁷ ГОСТ 32636-2020. Субхроническая ингаляционная токсичность: 90 дневное исследование. Модифицирован по отношению к международному документу OECD Test No. 413:2018 Subchronic inhalation toxicity: 90-day study. <https://doi.org/10.1787/9789264070806-en>

⁸ ГОСТ 32383-2013. Изучение хронической токсичности при ингаляционном поступлении. Соответствует международному документу OECD Test No. 452:2008 Chronic toxicity studies. <https://doi.org/10.1787/9789264071209-en>

⁹ ГОСТ 32646-2014. Острая ингаляционная токсичность – метод определения класса острой токсичности (метод АТС). Соответствует международному документу OECD Test No. 436:2008 Acute inhalation toxicity – Acute toxic class method. <https://doi.org/10.1787/9789264076037-en>

частиц, включая наноматериалы. Исследования токсичности наноматериалов в Российской Федерации регламентированы ГОСТ 32643-2020, ГОСТ 32636-2020 и ГОСТ Р ИСО 10808-2015¹⁰.

Практика применения требований нормативных документов при проведении исследований

Результаты анализа научной литературы за последние 5 лет показали, что на территории Российской Федерации проводится малое количество исследований ингаляционной токсичности согласно принятым ГОСТ [3–5]. Большинство отечественных авторов планируют и проводят эксперименты, не используя принятые в Российской Федерации рекомендации [6–8]. Это может быть связано со сложностями при введении паров, газов и аэрозолей, при выборе способа введения и типа ингаляционной камеры, а также при валидации метода. По этой причине в России встречаются исследования с использованием в качестве альтернативного способа эндотрахеального введения химических веществ как наиболее просто осуществимого при отсутствии специальной ингаляционной техники. Однако данный метод введения, используемый для суспензий или относительно крупнодисперсных аэрозолей, не в полной мере отражает естественный процесс поступления веществ в организм через органы дыхания и может использоваться только на предварительной стадии исследований [9]. При этом в странах OECD большинство исследований ингаляционной токсичности, несмотря на сложность таких исследований, выполняется в соответствии с принятыми стандартами [10–13].

Основные принципы проведения исследований ингаляционной токсичности, особенности метода и детальное описание процедуры представлены в ГОСТ 32542-2013. Согласно этому документу исследование рекомендуется проводить на молодых здоровых линейных крысах. Допустимо использовать другие виды животных при обосновании их выбора. Важным этапом при изучении острой токсичности является выбор вида исследования: традиционный протокол, согласно которому группы животных подвергаются воздействию вещества в предельной концентрации, и протокол Концентрация×Время

(протокол C×t). Выбор вида исследования зависит от его целей. Так, согласно традиционному протоколу группы животных подвергаются воздействию вещества в предельной концентрации или в серии концентраций поэтапно в заранее установленный, составляющий менее 24 ч промежуток времени, в камерах, предназначенных для воздействия через всю поверхность тела. Протокол C×t применяют для оценки токсичности вещества в одной концентрации (тест на предельно допустимую концентрацию) или в серии концентраций при различной продолжительности эксперимента. Такой подход позволяет воздействовать на животных веществом в различных концентрациях. Испытания данного вида проводят в камере, предназначенной для воздействия через нос (голову)¹¹.

Для обеспечения воздействия исследуемого вещества на все важные области трахеобронхиального дерева необходимо определить размер частиц аэрозолей и паров, которые могут конденсироваться и превращаться в аэрозоль. Рекомендуется использование аэрозоля с масс-медианным аэродинамическим диаметром (mass median aerodynamic diameter, MMAD) частиц в диапазоне от 1 до 4 мкм с геометрическим стандартным отклонением (geometric standard deviation, GSD) в диапазоне от 1,5 до 3,0.

При изучении острой токсичности опираются на получение данных фактической (аналитической) концентрации, которая представляет собой количество исследуемого препарата в зоне дыхания животного в ингаляционной камере. Эту концентрацию определяют, используя адсорбционный и химический методы, метод непосредственной оценки, а также неспецифические методы (гравиметрический, капельный анализ). Указанный в документе гранулометрический состав аэрозолей должен определяться не менее двух раз за 4 ч выдержки при помощи каскадного импактора или другого инструмента (например, аэродинамического спектрометра)¹².

Перед основным исследованием острой токсичности проводят предварительное исследование, результаты которого используют для оценки эффективности изучаемого препарата и выбора уровня концентрации для экспозиции. Далее

¹⁰ ГОСТ Р ИСО 10808-2015. Наноаэрозоли для оценки токсичности при ингаляционном поступлении в организм. Контроль характеристик. Указано, что для предотвращения выброса наноаэрозоля в окружающую среду испытания проводят в специальном закрытом помещении, оборудованном вытяжной вентиляцией согласно OECD Guidance document on inhalation toxicity studies. Series on testing and assessment No. 39:2009. [https://one.oecd.org/document/env/jm/mono\(2009\)28/rev1/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2009)28/rev1/en/pdf)

¹¹ ГОСТ 32542-2013. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при ингаляционном поступлении.

¹² Там же.

проводят поэтапное исследование по протоколу C_{xt}.

В отличие от отечественных стандартов тесты OECD № 412, 413 и 452 содержат более детальные указания по проведению исследования, включающие измерение массы тела лабораторных животных, учет потребления ими пищи и воды, оценку функции легких, изучение особенностей возникающей патологии, проведение бронхоальвеолярного лавжа (БАЛ), офтальмологического исследования, макроскопии органов и тканей, гистологического исследования.

Исследования подострой, субхронической и хронической токсичности не предполагают использования различных видов протоколов, из-за чего возникает проблема выбора модели экспозиции и типа ингаляционных камер. По умолчанию в этих исследованиях должна использоваться интраназальная модель. Такой метод предпочтителен для изучения жидких и твердых аэрозолей и паров, которые могут конденсироваться в форме аэрозолей. При этом допускается воздействие через всю поверхность тела лабораторного животного с последующим обоснованием использования этого метода в отчете исследования. Выбор ингаляционных камер зависит от эксперимента, например при проведении исследования по изучению подострой токсичности должны использоваться динамические ингаляционные камеры. Использование статических камер, в которых отсутствует воздушный поток, не допускается¹³.

Сравнительный анализ действующих рекомендаций по проведению исследований различных видов ингаляционной токсичности представлен в *таблице 1*. При пересмотре документов было рекомендовано соблюдать новые нормативы для возможности проведения исследования аэрозолей с частицами нанодиапазона и повышения способности к осаждению исследуемого вещества в легких: MMAD частиц должен быть не более 2 мкм, а GSD – от 1 до 3 (*табл. 1*).

Также при пересмотре ГОСТ 32643-2020 и ГОСТ 32636-2020 были учтены принципы гуманного обращения с животным. Рекомендовано при планировании исследования отдавать предпочтение тем вариантам процедуры, которые предполагают использование минимального количества животных.

В публикациях [14–16] отражены изменения, произошедшие при пересмотре тестов OECD № 412 и 413, касающиеся общего плана

проведения исследования и агрегатного состояния исследуемого вещества (газ, пар, жидкий аэрозоль или твердый аэрозоль). Отмечены особенности организации исследования, в том числе введение новых стандартных операционных процедур, проведение бронхоальвеолярного анализа жидкости, измерение нагрузки на легкие, измерение MMAD, а также измерение размера частиц в реальном времени, контроль концентрации наноразмерного материала в камере ингаляционного воздействия. Авторы отметили, что введение новых правил для оценки тяжести воспаления легких и легочной нагрузки противоречит политике OECD, и предлагают пересмотреть новые требования. По новым правилам изучение состава жидкости, полученной в результате проведения БАЛ, для всех исследуемых химических веществ следует выполнять путем разделения легких для гистопатологии и БАЛ. Для измерения легочной нагрузки должно исследоваться целое легкое, что подразумевает введение в эксперимент дополнительных животных. В результате количество животных в тесте № 412 увеличивается с 40 до 120, а в тесте № 413 – с 80 до 160. Использование большего количества животных требует обновления или добавления еще одной ингаляционной камеры, портов для экспонирования, увеличивает стоимость исследования и противоречит принципам гуманного обращения с животными. По результатам анализа авторами была представлена схема проведения исследования легких, учитывающая анатомические особенности лабораторных крыс и позволяющая снижать количество животных при изучении токсичности. Для проведения гистоморфологических исследований и оценки результатов БАЛ предложено извлекать правое легкое, а доля левого легкого может использоваться для измерения легочной нагрузки. Данная схема была проверена в исследованиях с растворимыми наночастицами серебра и нерастворимыми наночастицами золота. Было показано, что наночастицы равномерно распределялись в долях легких крыс [14–16].

Различия способов интерпретации результатов исследования ингаляционной токсичности химического вещества для грызунов согласно документам OECD представлены в *таблице 2*. Следует отметить, что большое значение в протоколах уделено анализу пригодности частиц для вдыхания, полученной аналитической концентрации и анализу вероятного механизма действия исследуемого вещества.

¹³ ГОСТ 32643-2020. Токсичность подострая ингаляционная: 28-дневное исследование.

ГОСТ 32636-2020. Субхроническая ингаляционная токсичность: 90-дневное исследование.

ГОСТ 32383-2013. Изучение хронической токсичности при ингаляционном поступлении.

Таблица 1. Сравнительный анализ рекомендаций по проведению исследований ингаляционной токсичности

Table 1. Comparison of recommendations on inhalation toxicity studies

Основные характеристики <i>Main characteristics</i>	Вид исследования <i>Study type</i>		
	острая токсичность ¹⁴ <i>acute inhalation toxicity¹⁴</i>	подострая токсичность ¹⁵ <i>subacute inhalation toxicity¹⁵</i>	субхроническая токсичность ¹⁶ <i>subchronic inhalation toxicity¹⁶</i>
Вид животных <i>Animal species</i>	Предпочтительно крысы <i>Preferably, rats</i>		
Количество животных в группе <i>Number of animals per group</i>	Не регламентировано <i>Not standardised</i>	Каждая группа не менее чем 5 ♂ и 5 ♀ <i>At least 5 ♂ and 5 ♀ per group</i>	
Сроки проведения эксперимента <i>Timing of the experiment</i>		28 сут <i>28 days</i>	90 сут <i>90 days</i>
Модель экспозиции <i>Exposure model</i>	Традиционный протокол – воздействие через всю поверхность тела; протокол C×t – воздействие только через нос <i>Traditional protocol: whole-body exposure; C×t protocol: nose-only exposure</i>	Интраназально или в камерах. Для жидких и твердых аэрозолей и паров, способных конденсироваться с образованием аэрозолей, – только интраназальное воздействие <i>Intranasal administration or inhalation chambers. Liquid and solid aerosols and vapours capable of forming aerosols are studied using intranasal administration only.</i>	
Ингаляционные камеры <i>Inhalation chambers</i>	Динамические или статические <i>Dynamic or static</i>	Только динамические <i>Dynamic only</i>	
Предельные концентрации <i>Limit concentrations</i>	Газы – 20000%; пары – 20 мг/л; аэрозоли – 5 мг/л <i>Gases: 20000%; vapours: 20 mg/L; aerosols: 5 mg/L</i>		
Гранулометрический состав исследуемого препарата <i>Particle size distribution of the test medicinal product</i>	MMAD от 1 до 4 мкм; GSD от 1,5 до 3,0 <i>MMAD: 1–4 μm; GSD: 1.5–3.0</i>	MMAD не более 2 мкм; GSD – от 1,0 до 3,0 <i>MMAD: not more than 2 μm; GSD: 1.0–3.0</i>	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. C – концентрация исследуемого вещества; t – время воздействия; MMAD – масс-медианный аэродинамический диаметр частиц; GSD – геометрическое стандартное отклонение.**Note.** C, concentration of the test substance; t, time of exposure; MMAD, mass median aerodynamic diameter; GSD, geometric standard deviation.

Проведение теста OECD № 452 позволяет получить данные о профиле токсичности исследуемого вещества у животных, которые можно использовать в качестве предварительной оценки его безопасности для человека. Кроме того, на основании полученных данных могут быть инициированы дополнительные исследования репродуктивной токсичности, иммунотоксичности, нейротоксичности или канцерогенности. Следует учитывать, что при прогнозировании результатов воздействия исследуемого вещества на человека необходимо учитывать межвидовую изменчивость и возможное отсутствие релевантности. Протокол исследования № 452 достаточно длителен и трудоемок для выполнения, но содержит допущение о сокращении

срока исследования до шести или девяти месяцев, что регламентируется целями и задачами исследования. В случае сокращения срока исследования необходимо предоставить обоснование необходимости такого сокращения.

Европейское партнерство по альтернативным подходам к тестированию на животных (European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing, EPAA) совместно с Межведомственным центром по оценке альтернативных токсикологических методов (NTP (National Toxicology Program) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, NICEATM) проводит семинары, посвященные исследованиям ингаляционной

¹⁴ ГОСТ 32542-2013. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при ингаляционном поступлении. (OECD Test No. 403:2008 Acute inhalation toxicity).

¹⁵ ГОСТ 32643-2020. Токсичность подострая ингаляционная: 28-дневное исследование. (OECD Test No. 412:2018 Subacute inhalation toxicity: 28-day study).

¹⁶ ГОСТ 32636-2020. Субхроническая ингаляционная токсичность: 90-дневное исследование. (OECD Test No. 413:2018 Subchronic inhalation toxicity: 90-day study).

Таблица 2. Основные критерии для интерпретации результатов исследования ингаляционной токсичности согласно рекомендациям Организации экономического сотрудничества и развития

Table 2. Main criteria for the interpretation of inhalation toxicity study results according to guidelines issued by the Organisation for Economic Co-operation and Development

Протокол исследования № 403 ¹⁷ <i>Study protocol No. 403¹⁷</i>	Протоколы исследования № 412 и 413 ¹⁸ <i>Study protocols No. 412 and No. 413¹⁸</i>	Протокол исследования № 452 ¹⁹ <i>Study protocol No. 452¹⁹</i>
<p>Вдыхаемые частицы должны быть пригодны для ингаляционного применения, особенно если не соблюдены требования к размеру частиц. Должны быть указаны:</p> <ul style="list-style-type: none"> • последовательность использованных методов определения номинальной и фактической концентрации вещества; • зависимость фактической концентрации от номинальной; • вероятная причина гибели животных и возможный механизм действия исследуемого вещества (определяющий общее или локальное влияние на организм) <p><i>The particles should be fit for inhalation administration, especially if the particle-size criteria could not be met.</i> <i>The following should be specified:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>sequence of methods used to determine the nominal and analytical concentrations;</i> • <i>relationship of the analytical and nominal concentrations;</i> • <i>probable cause of death and predominant mode of action (systemic versus local)</i> 	<p>Должны быть оценены:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пригодность аэрозольных частиц для вдыхания с учетом их размера, особенно если норматив MMAD не может быть выполнен; • сопоставимость методов, используемых для определения аналитических и номинальных концентраций исследуемого вещества; • зависимость аналитических и номинальных концентраций; • вероятная причина гибели животных, возможный механизм и тип действия вещества (системное или локальное). <p>Следует определить:</p> <ul style="list-style-type: none"> • органы-мишени; • значения стандартной концентрации или NOAEC и LOAEC; • возможные осложнения, которые могут повлиять на результаты исследования; • методологию определения легочной нагрузки (по необходимости) <p><i>The following should be addressed:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>respirability of aerosol particles in terms of their size, especially if the MMAD standard could not be met;</i> • <i>consistency of methods used to determine analytical and nominal concentrations of the test substance;</i> • <i>relationship of the analytical and nominal concentrations;</i> • <i>probable cause of death and predominant mode of action (systemic versus local).</i> <p><i>The following should be determined:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>target organs;</i> • <i>BMC or NOAEC and LOAEC;</i> • <i>potential complications, which may affect the study results;</i> • <i>methodology of post-observation lung burden determinations (if necessary)</i> 	<p>Должны быть указаны:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зависимость «концентрация — ответ»; • влияние механизма действия; • рассмотрение возможности моделирования эксперимента; • накопление и использование базы данных ретроспективного контроля; • значимость полученных данных для человека <p><i>The following should be specified:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>concentration-response relationship;</i> • <i>influence of the mode of action;</i> • <i>discussion of any modelling approaches;</i> • <i>historical control data accumulation and use;</i> • <i>relevance of the data obtained for humans</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. MMAD — масс-медианный аэродинамический диаметр частиц; NOAEC — максимальная доза, не вызывающая явного нежелательного эффекта; LOAEC — минимальная доза, не вызывающая явного нежелательного эффекта.

Note. MMAD, mass median aerodynamic diameter; BMC, benchmark concentration; NOAEC, no-observed-adverse-effect concentration; LOAEC, lowest-observed-adverse-effect concentration.

токсичности наноматериалов и острой системной токсичности, рассматривает текущие методы тестирования острой токсичности, а также подходы, которые помогут сократить и (или) заменить исследования острой ингаляционной токсичности у млекопитающих²⁰ [17].

Исследования острой ингаляционной токсичности проводятся только на крысах или мышах в соответствии с рекомендациями OECD, тесты № 403 и 433. Результаты этих тестов могут оказаться необъективными из-за различия строения и функционирования дыхательных путей у различных видов животных, что затрудняет выводы

о потенциальной опасности вдыхаемых соединений для человека. На сегодняшний день не существует альтернативной модели *in vitro*, которая могла бы быть принятой регуляторными органами для замены исследования ингаляционной токсичности на животных. В руководстве ЕРАА указано, что NOAEL, полученная для исследуемого вещества в других исследованиях, должна быть скорректирована для проведения исследований ингаляционной токсичности до эквивалентной концентрации с учетом данных об анатомических и видовых различиях, например минутного объема дыхания, частоты дыхания и др. [18].

¹⁷ OECD Test No. 403: Acute inhalation toxicity. <https://doi.org/10.1787/9789264070608-en>

¹⁸ OECD Test No. 412: Subacute inhalation toxicity: 28-day study. <https://doi.org/10.1787/9789264070783-en>

OECD Test No. 413: Subchronic inhalation toxicity: 90-day study. <https://doi.org/10.1787/9789264070806-en>

¹⁹ OECD Test No. 452: Chronic toxicity studies. <https://doi.org/10.1787/9789264071209-en>

²⁰ https://www.thepsci.eu/acute_inhalation_toxicity

Для изучения местного токсического действия при ингаляционном введении важны следующие параметры: характер оседания исследуемого вещества на поверхности органов дыхания и пути его выведения из организма. С одной стороны, осаждение вдыхаемых веществ зависит от динамики воздушного потока, которая различна у животных и человека из-за анатомических различий как верхних, так и нижних дыхательных путей. С другой стороны, на клиренс вещества влияют объем тканей, типы клеток, состав и распределение слизи, биохимические механизмы активации дыхательных путей и ферментозависимые процессы.

Легкие крысы имеют моноподиальный характер ветвления дыхательных путей, тогда как у человека имеют симметричное разветвление. Таким образом, у человека в области бифуркации трахеи происходит скопление частиц исследуемого вещества, что невозможно воспроизвести на моделях грызунов. Кроме того, диаметр дыхательных путей у крысы меньше, чем у человека. В результате вдыхание нерастворимого твердого аэрозоля может приводить к закупорке дыхательных путей крыс и, как следствие, к гибели самих животных при исследовании препарата в высоких дозах, даже если соединение не токсично для человека.

Опубликованы результаты использования двух альтернативных методов *in vitro*, подходящих для определения острой ингаляционной токсичности. Первая тест-система представляет собой 3D-модель мукоцилиарной ткани *in vitro* – EpiAirway™, состоящую из нормальных человеческих эпителиальных клеток трахеи/бронхов, культивируемых на границе раздела воздух-жидкость (air-liquid interface, ALI). Модель, воспроизводящая характерную для человека структуру ткани и клеточную морфологию и имеющая высокую однородность, состоит из базальных эпителиальных клеток, структурированных при помощи кератина 5⁺, бокаловидных клеток, продуцирующих слизь, функциональных плотных соединений и пульсирующих ресничек²¹ [19]. Подтверждение чувствительности тест-системы было показано при ее использовании для прогнозирования токсичности 59 химических веществ. Предварительно класс токсичности этих веществ был определен в исследованиях на животных. Использование модели EpiAirway™ позволило идентифицировать химические вещества, относящиеся к I–II классам токсичности по СГС с чувствительностью 100% и специфичностью 43,1% [20]. Согласно данным

поисковой базы PubMed за последние 5 лет, авторы исследований широко применяли модель EpiAirway™ для скрининга лекарственных средств, проявляющих активность против вируса SARS-CoV-2, однако полученные результаты требовали подтверждения в дополнительных исследованиях [21–23]. Так, например, была показана эффективность митоксантрона для ингибирования инфекции SARS-CoV-2 с дозозависимым снижением вирусной нагрузки как через 24 ч, так и через 96 ч после инфицирования [24].

Другая тест-система *in vitro* представляет собой органотипическую модель ткани первичных трахеобронхиальных эпителиальных клеток человека (normal human bronchial epithelial cells, NHBE), имеющих *in vivo* подобную структуру и функции. Данная тест-система формируется *in situ* путем дифференцировки клеток NHBE на границе ALI, созданной на полупроницаемой мембранной подложке (например, Transwell®, Millipore®, Millicell®). Апикальная поверхность культуры ALI подвергается воздействию окружающего воздуха, который насыщает кислородом эпителиальные клетки и способствует клеточной дифференцировке. В этих двухфазных условиях культивирования клетки NHBE пролиферируют и дифференцируются в поляризованную псевдомногослойную тканеподобную структуру, напоминающую эпителий дыхательных путей, с реснитчатыми клетками, перемежающимися бокаловидными клетками, обращенными к апикальной стороне, и базальными клетками, распространяющимися вдоль базолатеральной мембраны. Наличие обращенной к воздуху поверхности позволяет проводить исследования *in vitro*, имитирующие воздействие на органы человека. Однако этот метод требует дальнейшей стандартизации и валидации [25].

В работе [26] использование тест-системы *in vitro* было предложено при исследовании фиброза легкого, вызванного воздействием многослойными углеродными нанотрубками. Использование этой модели имело ряд преимуществ: имитировало легкое человека, позволяло упростить расчет дозы, а также проводить параллельное тестирование сокультур для оценки сопоставимости результатов. Метод ALI рассматривается регуляторными органами для использования в практике доклинических исследований, и данная тест-система, возможно, будет применяться наряду с обязательным 90-дневным исследованием ингаляционной токсичности. В результате можно будет осуществлять оценку фибриногенного потенциала

²¹ <http://www.mattek.com/mattekproduct/epiairway/>

исследуемых наночастиц с использованием двух тест-систем *in vitro* и *in vivo* [26].

Сравнение трех тест-систем (ALI, клеточная линия альвеолярного эпителия человека (A549) и мышинные макрофаги) проводили на образцах газообразных выбросов при сжигании древесины. Было показано, что воздействие аэрозолей *in vitro* и *in vivo* вызывало противоположный порядок повреждений ДНК. Опыты *in vitro* являлись более чувствительными тест-системами. При их использовании было выявлено, что газообразная фракция выбрасываемых аэрозолей вызывала неблагоприятные токсические эффекты. Однако авторами поддерживается проведение параллельных экспериментов *in vitro* и *in vivo* для оценки сопоставимости результатов исследования аэрозолей, при этом предпочтение отдается альтернативным клеточным методам [27].

Таким образом, в настоящее время для исследования ингаляционной токсичности успешно применяют методы *in vitro*, однако используемые тест-системы еще не приняты регуляторными органами для полной замены исследований на животных.

Заключение

Проведенный анализ основных нормативных правовых документов по исследованию острой, подострой и хронической ингаляционной токсичности показал, что данные документы основаны на риск-ориентированном подходе, подразумевающим количественную оценку риска, связанного с воздействием на организм химических веществ при их вдыхании. При этом в отечественных стандартах не уделяется внимание

вопросу расчета экспозиционных и поглощенных доз для газов, паров и аэрозолей, что необходимо для оценки эффективности лекарственных препаратов при обосновании выбора подходящего для медицинского применения ингалятора.

Основной задачей исследования токсичности химических веществ при ингаляционном введении является определение предельной концентрации химического вещества, токсичной для грызунов, согласно традиционному протоколу, а также протоколу Концентрация×Время ($C \times t$), позволяющему оценить среднюю летальную концентрацию (LC_{50}) и нелетальную пороговую концентрацию (LC_{01}) вещества. Протокол $C \times t$ позволяет проводить количественную оценку риска и определять класс токсичности в соответствии с согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ.

Отмечено, что предпочтительным объектом исследований во всех рассмотренных нормативных правовых документах определены крысы/мыши, которые имеют анатомические различия с человеком. При этом класс токсичности вещества определяют у грызунов без переноса дозовой зависимости на человека. Изучение хронической токсичности по ГОСТ 32383-2013 позволяет оценить значимое влияние исследуемого вещества на человека, однако процедура исследования является трудозатратной и длительной (продолжительность 12 мес.). В качестве альтернативы исследованиям на животных разрабатываются и валидируются методы *in vitro*, которые требуют рассмотрения и утверждения регуляторными органами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wolfreys A, Kilgour J, Allen AD, Dudal S, Freke M, Jones D, et al. Review of the technical, toxicological, and PKPD considerations for conducting inhalation toxicity studies on biologic pharmaceuticals—the outcome of a cross-industry working group survey. *Toxicol Pathol.* 2021;49(2):261–85. <https://doi.org/10.1177/0192623321988841>
2. Васильев АН, Ниязов РР, Гавришина ЕВ, Драницына МА, Куличев ДА. Проблемы планирования и проведение доклинических исследований в Российской Федерации. *Ремедиум.* 2017;(9):6–19. Vasiliev AN, Niyazov RR, Gavrishina EV, Dranitsyna MA, Kulichev DA. Problems of planning and conduct of preclinical trials in the Russian Federation. *Remedium.* 2017;(9):6–19 (In Russ.). EDN: ZOLGIP
3. Сафандеев ВВ, Белоедова НС, Порошин МА, Синицкая ТА. Современные подходы к оценке острой ингаляционной токсичности химических веществ в воздушной среде на примере производного гидроксикумарина. *Медицина труда и экология человека.* 2022;(2):205–23. Safandeev VV, Beloedova NS, Poroshin MA, Sinitskaya TA. Modern approaches to the evaluation of acute inhalation toxicity of chemicals in the air environment (based on the hydroxycoumarin derivative). *Occupational Health and Human Ecology.* 2022;(2):205–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2022-10215>
4. Никулин ВС, Кочкаров РР, Беляев ВА, Михайленко ВВ, Гвоздецкий НА. Исследования острой ингаляционной токсичности озono-воздушной смеси. *Вестник КрасГАУ.* 2019;(8):111–6. Nikulin VS, Kochkarov RR, Belyaev VA, Mikhaylenko VV, Gvozdetsky NA. The research of acute inhalation toxicity of ozone and air mixture. *Bulletin of KrasGAU.* 2019;(8):111–6 (In Russ.). EDN: VLSXRF
5. Мартусевич АК, Федотова АС, Тужилкин АН, Соловьева АГ, Гольгина ЕС, Мартусевич АА. Состояние окислительного метаболизма крыс в оценке субхронической токсичности ингаляций оксида азота. *Вестник Нижегородской государственной сельскохозяйственной академии.* 2020;(2):52–7. Martusevich AK, Fedotova AS, Tuzhilkin AN, Solovieva AG, Golygina ES, Martusevich AA. State of oxidative metabolism of rats in the evaluation of subchronic toxicity of inhaled nitrogen oxide. *Bulletin of the State Agricultural University of Nizhny Novgorod.* 2020;(2):52–7.

- Martusevich AK, Fedotova AS, Tuzhilkin AN, Solovieva AG, Golygina ES, Martusevich AA. The state of oxidative metabolism of rats' blood for assessment of subchronic toxicity of nitric oxide inhalation. *Vestnik of Nizhny Novgorod State Agricultural Academy*. 2020;(2):52–7 (In Russ.). EDN: [GWMBMO](https://doi.org/10.18286/1816-4501-2017-1-114-119)
6. Мартусевич АК, Соловьева АГ, Мартусевич АА. Особенности адаптации эритроцитов крыс к длительному воздействию низких доз оксида азота. *Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии*. 2017;(1):114–9. Martusevich AK, Solovieva AG, Martusevich AA. Peculiarities of adaptation of rat erythrocytes to longtime impact of low dose of nitric oxide. *Vestnik of Ulyanovsk State Agricultural Academy*. 2017;(1):114–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.18286/1816-4501-2017-1-114-119>
 7. Елина ТС, Квач ЛА, Васильева ЕН. Изучение острой токсичности субстанции бетагистина дигидрохлорид при ингаляционном пути поступления в организм белых мышей. В кн.: *Актуальные проблемы биомедицины – 2020*. СПб; 2020. С. 238–40. Elina TS, Kvach LA, Vasilieva EN. Study of the acute toxicity of the betahistine dihydrochloride substance through inhalation in white mice. In: *Current Problems of Biomedicine – 2020*. St. Petersburg; 2020. P. 238–40 (In Russ.). EDN: [HLOEQM](https://doi.org/10.18097/PBMC20166202212)
 8. Соловьева АГ, Перетягин СП. Влияние субхронического воздействия ингаляций оксида азота на метаболические процессы в крови экспериментальных животных. *Биомедицинская химия*. 2016;62(2):212–4. Solovieva AG, Peretyagin SP. The effect of subchronic inhalations of nitric oxide on metabolic processes in blood of experimental animals. *Journal of Biomedical Chemistry*. 2016;62(2):212–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC20166202212>
 9. Воробьев ВВ, Сигаев ВИ, Толчинский АД, Успенская СН, Иванова ЮВ, Звягина ЕВ и др. Оценка токсичности многостенных углеродных нанотрубок для крыс при ингаляционном поступлении. По результатам острого и хронического экспериментов. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2017;59(1):14–32. Vorobiev VV, Sigaev VI, Tolchinsky AD, Uspenskaya SN, Ivanova YuV, Zvyagina SP, et al. Multi-wall carbon nanotubes inhalation toxicity in rats assessed in acute and chronic experiments. *Extreme Medicine*. 2017;59(1):14–32 (In Russ.). EDN: [YHCZBZ](https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116279)
 10. Park CM, Jeon S, Kim YH, Kim J, Choi SJ, Shim I, et al. Sodium dichloroisocyanurate toxicity in rats during a 90-day inhalation toxicity study. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022;456:116279. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116279>
 11. Murashevych B, Girenko D, Maslak H, Stepanskyi D, Abraimova O, Netronina O, Zhminko P, et al. Acute inhalation toxicity of aerosolized electrochemically generated solution of sodium hypochlorite. *Inhal Toxicol*. 2022;34(1–2):1–13. <https://doi.org/10.1080/08958378.2021.2013348>
 12. Lee SK, Jo MS, Kim HP, Kim JC, Yu JJ. Quality assurance for nanomaterial inhalation toxicity testing. *Inhal Toxicol*. 2021;33(5):161–7. <https://doi.org/10.1080/08958378.2021.1926602>
 13. Pleus RC. Repeated dose inhalation developmental toxicity study in rats exposed to cellulose insulation with boric acid additive. *Inhal Toxicol*. 2018;30(13–14):542–52. <https://doi.org/10.1080/08958378.2019.1576806>
 14. Chung YH, Gulumial M, Pleus RC, Yu JJ. Animal welfare considerations when conducting OECD test guideline inhalation and toxicokinetic studies for nanomaterials. *Animals (Basel)*. 2022;12(23):3305. <https://doi.org/10.3390/ani12233305>
 15. Park JD, Kim JK, Jo MS, Kim YH, Jeon KS, Lee JH, et al. Lobar evenness of deposition/retention in rat lung of inhaled silver nanoparticles: an approach for reducing animal use while maximizing endpoints. *Part Fibre Toxicol*. 2019;16:2. <https://doi.org/10.1186/s12989-018-0286-9>
 16. Kim HP, Kim JK, Jo MS, Park JD, Ahn K, Gulumain M, et al. Even lobar deposition of poorly soluble gold nanoparticles (AuNPs) is similar to that of soluble silver nanoparticles (AgNPs). *Part Fibre Toxicol*. 2020;17:54. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00384-w>
 17. Clippinger J, Allen D, Jarabek AM, Corvavo M, Gaca M, Gehen S, et al. Alternative approaches for acute inhalation toxicity testing to address global regulatory and non-regulatory data requirements: An international workshop report. *Toxicol In Vitro*. 2018;48:53–70. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.12.011>
 18. Jones DR, Baldrick P. Association of inhalation toxicologists' (AIT) review of regulatory aspects for inhalation toxicology studies. *Inhal Toxicol*. 2013;25(2):84–90. <https://doi.org/10.3109/08958978.2012.757400>
 19. Movia D, Bruni-Favier S, Prina-Mello A. *In vitro* alternatives to acute inhalation toxicity studies in animal models – a perspective. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:549. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00549>
 20. Jackson GR, Maione AG, Klausner M, Hayden PJ. Prevalidation of an acute inhalation toxicity test using the Epi-Airway *in vitro* human airway model. *Appl In Vitro Toxicol*. 2018;4(2):149–58. <https://doi.org/10.1089/aivt.2018.0004>
 21. McAuley AJ, van Vuren PJ, Mohammed MUR, Goldie S, Riddell S, Godde NJ, et al. Use of human lung tissue models for screening of drugs against SARS-CoV-2 infection. *Viruses*. 2022;14(11):2417. <https://doi.org/10.3390/v14112417>
 22. Wang AQ, Hagen NR, Padiiha EC, Yang M, Shah P, Chen CZ, et al. Preclinical pharmacokinetics and *in vitro* properties of GS-441524, a potential oral drug candidate for COVID-19 treatment. *Front Pharmacol*. 2022;13:918083. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.918083>
 23. Di Cristo L, Grimaldi B, Catelani T, Vazques E, Pompa PP, Sabella S. Repeated exposure to aerosolized graphene oxide mediates autophagy inhibition and inflammation in a three-dimensional human airway model. *Mater Today Bio*. 2020;6:100050. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2020.100050>
 24. Zhang Q, Radvak P, Lee J, Xu Y, Cao-Dao V, Zheng W, et al. Mitoxantrone modulates a heparan sulfate-spike complex to inhibit SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2022;12(1):6294. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10293-x>
 25. Cao X, Coyle JP, Xiong R, Wang Y, Heflich RH, Ren B, et al. Invented review: human air-liquid-interface organotypic airway tissue models derived from primary tracheobronchial epithelial cells – overview and perspective. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2021;57(2):104–32. <https://doi.org/10.1007/s11626-020-00517-7>
 26. Clippinger AJ, Ahluwalia A, Allen D, Bonner JC, Halappanavar S, Hotchkiss JA, et al. Expert consensus on an *in vitro* approach to assess pulmonary fibrogenic potential of aerosolized nanomaterials. *Arch Toxicol*. 2016;90(7):1769–83. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1717-8>
 27. Ihtantola T, Bucchianico SD, Happo M, Ihalainen M, Uski O, Bauer S, et al. Influence of wood species on toxicity of log-wood stove combustion aerosols: a parallel animal and air-liquid interface cell exposure study on spruce and pine smoke. *Part Fibre Toxicol*. 2020;17(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00355-1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.О. Вернер* – идея исследования, подбор и анализ литературы, написание и оформление текста рукописи; *Т.М. Устинова* – критический пересмотр текста рукописи, обобщение результатов исследования; *Ю.О. Коньшаков* – участие в написании, редактировании и переработка текста, ответственность за целостность всех частей рукописи; *Н.Г. Венгерович* – утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Anna O. Verner* elaborated the study idea, selected and analysed literature, drafted and formatted the manuscript. *Tatiana M. Ustinova* critically reviewed the manuscript and summarised the study results. *Yury O. Kon'shakov* drafted, edited, and revised the manuscript, and agreed to be accountable for the integrity of all parts of the work. *Nikolay G. Vengerovich* approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Вернер Анна Олеговна

SPIN-код: 7620-7211

verner.anna@spcpcu.ru

Устинова Татьяна Михайловна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9579-9190>

gniiivm_5@mil.ru

Коньшаков Юрий Олегович, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8596-6469>

gniiivm_5@mil.ru

Венгерович Николай Григорьевич, д-р мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3219-341X>

gniiivm_5@mil.ru

Поступила 11.07.2023

После доработки 25.08.2023

Принята к публикации 06.09.2023

Online first 01.11.2023

Anna O. Verner

SPIN-код: 7620-7211

verner.anna@spcpcu.ru

Tatiana M. Ustinova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9579-9190>

gniiivm_5@mil.ru

Yury O. Kon'shakov, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8596-6469>

gniiivm_5@mil.ru

Nikolay G. Vengerovich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3219-341X>

gniiivm_5@mil.ru

Received 11 July 2023

Revised 25 August 2023

Accepted 6 September 2023

Online first 1 November 2023

Ведомости Научного центра экспертизы
средств медицинского применения

**Регуляторные исследования
и экспертиза лекарственных средств**

