

**РАЗРАБОТКА ПОРЯДКА ДОКЛИНИЧЕСКИХ, КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ И ДОПУСКА В ОБРАЩЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ
ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ**

Петров А.Н., Бонитенко Е.Ю., Зайцева М.А., Иванов М.Б., Баринов В.А., Пикалова Л.В.,
Потапенко Е.Г., Кашина Т.В., Зацепин Э.П.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии
Федерального медико-биологического агентства»,
192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1
Тел.: +7(812) 365-06-80; e-mail: institute@toxicology.ru*

Резюме: Одним из важных элементов медицинских технологий профилактики и лечения массовых отравлений является разработка и внедрение эффективных средств медицинской защиты (антидоты, патогенетические и симптоматические лекарственные средства). Применение медикаментозных средств в чрезвычайных ситуациях химической природы имеет ряд существенных особенностей, главными из которых являются использование по жизненным показаниям и введение в течение ограниченного промежутка времени. Из-за практической невозможности проведения второй и третьей фаз клинических испытаний, клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для применения в чрезвычайных ситуациях химической природы, ограничиваются оценкой их безопасности, переносимости и фармакокинетики на здоровых добровольцах. В этой связи ключевую роль в разработке и тестировании подобных препаратов имеет токсикологическое моделирование на животных. Предлагаемая процедура доклинических и клинических исследований лекарственных средств, предназначенных для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, в целях профилактики и лечения заболеваний и поражений, вызванных действием неблагоприятных химических факторов, позволит в оптимальные сроки и экономически оправдано обеспечить их применение в качестве средств медицинской защиты населения.

Ключевые слова: доклиническое исследование, клиническое исследование, лекарственное средство, токсикант, допуск в обращение.

THE PROCEDURE FOR PRECLINICAL, CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION OF NEW MEDICINES ADMINSTRATED AT EXTREMAL CHEMICAL SITUATIONS

Petrov A.N., Bonitenko E.Yu., Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Barinov V.A., Pikalova L.V.,
Potapenko E.G., Kashina T.V., Zatsepin E.P.

«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency,

St. -Petersburg, Russia, 192019, ul Bekhtereva, 1,

Tel. (812) 365-06-80, e-mail: institute@toxicology.ru

Abstract: The development and introduction of effective medical protection (antidotes, pathogenetic and symptomatic medical products is one of the important elements of medical technologies of preventive actions and treatment at poisonings. The application of the medical products in extreme situations due to highly toxic chemicals has essential features, main of which is administration only under vital indications and during the limited time interval (more often one dose introduction). So for these products the toxicological testing on animals plays a key role at preclinical trials. Because of practical impossibility of carrying out of 3-rd phase of clinical trials, those clinical trials should be reduced to an estimation of their safety and pharmacokinetics on healthy volunteers.

The suggested procedure for preclinical, clinical trials and marketing authorization of new medicines administrated at extreme situations due to highly toxic chemical substances impaction will allow in optimum terms and is economically justified to provide their application as medical protection of the population economically in optimal period.

Key words: non-clinical study, clinical study, drug, toxicant, marketing authorization.

Введение

Чрезвычайные ситуации химической природы – аварии на промышленных объектах и транспорте, террористические и криминальные акты с применением высокотоксичных химических веществ (ВТХВ), массовые бытовые отравления – диктуют необходимость оказания своевременной и эффективной медицинской помощи пострадавшим. При поражениях ВТХВ с быстроразвивающейся клинической картиной, характеризующейся формированием массовых санитарных потерь в короткие сроки, возрастает значение использования лекарственных средств для оказания неотложной помощи, включая этиотропные препараты – антидоты, а также средства патогенетической и симптоматической терапии отравлений [1].

Следует отметить, что в 60-80-х гг. прошлого века в нашей стране была создана уникальная система, позволявшая создавать новые лекарственные средства для защиты от ВТХВ. Она включала все этапы разработки, начиная от синтеза молекулы соединения, установления его биологической активности, проведения доклинических и клинических исследований, до государственной регистрации субстанции и лекарственной формы нового препарата и принятия его на снабжение медицинскими службами различных ведомств. В начале 1990-х годов после прекращения существования СССР разработка средств медицинской защиты от ВТХВ оказалась невостребованной. Однако уже в середине последнего десятилетия прошлого века и в начале 2000-х годов стало ясно, что совершенствование средств медицинской защиты от химических поражений остаётся актуальной задачей в связи с необходимостью медицинского обеспечения работ по уничтожению химического оружия и возможностью использования ВТХВ с террористическими и криминальными целями. Возобновление систематических работ по созданию и внедрению новых средств этиотропной, симптоматической и патогенетической терапии массовых отравлений в Российской Федерации (РФ) стало возможным поскольку они проводились по государственным контрактам, в частности, в рамках федеральных целевых программ (ФЦП) «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации» и «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 гг.)». Началу выполнения последней программы предшествовало утверждение Президентом РФ «Основ государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и ближайшую перспективу» [2]. Благодаря этому было завершено внедрение в медицинскую практику нового поколения антидотов фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) – пеликсима и карбоксима, имеющих на снабжении объектов по уничтожению химического оружия [3]. На базе ФГУП НПЦ «Фармзащита» осуществляются работы по возобновлению производства ранее выпускавшихся в нашей стране эффективных антидотов и радиопротекторов. Внедрён в медицинскую практику оригинальный отечественный антидот оксида углерода и продуктов горения – ацизол.

Однако жизнь не стоит на месте. Сегодня во многих странах мира, в том числе в РФ, идёт поиск новых, более эффективных лекарственных средств, применяемых при поражениях ВТХВ, на основании последних научных данных о молекулярных и клеточных механизмах их действия, выявления новых аспектов клинического проявления

интоксикаций и их последствий. В частности, в настоящее время осуществляется активный поиск альтернативных по отношению к метгемоглобинообразователям средств фармакотерапии отравлений цианидами как продуктами пиролиза на пожарах. С этой целью в ряде стран мира (США, Германия, Франция) принят на снабжение гидроксикобаламин, который быстро и необратимо связывает цианиды с образованием нетоксичного цианкобаламина (витамин В₁₂). Не являясь метгемоглобинообразователем и вазодилататором, гидроксикобаламин может использоваться при комбинированных отравлениях цианидами и оксидом углерода [4]. Не прекращается изыскание новых средств защиты от наиболее токсичных отравляющих веществ (ОВ) нервнопаралитического действия [5]. Так, в качестве средств детоксикации ФОВ интенсивно исследуются так называемые «биочистильщики» (bioscavengers) – естественные и рекомбинантные ферментные препараты, обеспечивающие деградацию органофосфатов [6]. Продолжаются поиски более совершенных реактиваторов холинэстеразы [7].

Другой аспект создания лекарственных средств, применяемых при чрезвычайных ситуациях химической природы, заключается в возможности появления и использования новых токсичных химических агентов, по отношению к которым также потребуются разработка и внедрение соответствующих средств медицинской защиты.

Естественно, порядок допуска в обращение, объём и содержание исследования новых лекарственных для применения в чрезвычайных ситуациях, связанных с ВТХВ, должен предусматривать всестороннее изучение их эффективности, безопасности, фармакокинетики при условии оптимальной продолжительности и воспроизводимости результатов исследований. При этом необходимо учитывать специфику их применения как средств медицинской защиты, что определяет возможность ограниченного объема доклинических и клинических исследований.

Действующая процедура допуска в обращение лекарственных средств в РФ

Сегодня в РФ в соответствии с Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. [8] процедура допуска в обращение новых лекарственных средств, независимо от их предназначения, состоит из следующих этапов:

- доклиническое исследование лекарственного препарата, включающее разработку и получение лабораторных образцов препарата–кандидата, характеристику его специфической фармакологической активности и доклиническую оценку безопасности;

- разработка и представление регистрационного досье (отчёт о доклиническом исследовании, проект протокола клинического исследования лекарственного препарата, регистрационная карта, информируемое согласие пациента на лекарственный препарат, проект нормативной документации на препарат и др.);

- экспертиза представленных документов и получение разрешения на клинические исследования;

- клиническое исследование лекарственного препарата, которое состоит из следующих фаз:

1 фаза – изучение безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата на здоровых добровольцах,

2 фаза – изучение безопасности, переносимости, эффективности и фармакокинетики препарата на пациентах,

3 фаза – расширенная оценка специфической эффективности препарата на пациентах,

- экспертиза методов контроля качества лекарственного препарата и качества представленных образцов с использованием этих методов и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата, осуществляемая после клинических исследований;

- государственная регистрация лекарственного препарата.

Государственная регистрация лекарственного препарата осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти – Министерством здравоохранения РФ, в качестве экспертного учреждения выступает ФГБУ «Центр экспертизы средств медицинского применения». Действующие законодательные акты, отраслевые нормативные документы, стандарты и научно-методические материалы по разработке и внедрению лекарственных средств в РФ приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Законодательная, нормативная и научно-методическая база разработки лекарственных средств в РФ

Законодательные и нормативные акты	Национальные стандарты РФ	Научно-методические материалы
Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г., № 61-ФЗ [8]	«Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009 от 02.12.2009 г. [12]	«Руководство по проведению доклинических исследований»

Федеральный закон Российской Федерации от 22 декабря 2014 г. №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» [9]		лекарственных средств» [15]
Приказ Минздравсоцразвития РФ «Об утверждении правил лабораторной практики» от 23.08.2010 г., № 708н [10]	«Применение принципов надлежащей лабораторной практики для организации и управления исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках» ГОСТ Р 31890-2012 от 01.01.2013 г. [13]	«Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I» [16] «Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том II» [17]
Приказ Минздрава России «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации» от 19.06.2003 г., № 266 [11]	«Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 01.04.2006 г. [14]	

Специфика применения лекарственных средств при чрезвычайных ситуациях, связанных с воздействием ВТХВ

Лекарственные средства при отравлениях ВТХВ, приводящих к угрожающим жизни состояниям, как правило, применяются по жизненным показаниям (в первую очередь это касается антидотных средств). Обычно они используются однократно или в течение ограниченного промежутка времени, пока существует угроза жизни пораженному. По понятным причинам в ходе разработки антидотных средств не всегда имеется возможность проведения в полном объеме клинических исследований (в частности, второй и третьей фаз) препаратов, предназначенных для медикаментозной защиты от поражений ВТХВ общедовитого, нейротоксического, цитотоксического действия и других. В силу этих обстоятельств возрастает роль доклинических исследований лекарственных средств, применяемых при чрезвычайных ситуациях химической природы, с целью оптимизации системы регистрации их фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм. Из-за ограниченной возможности клинических исследований большое значение при оценке профиля безопасности и эффективности внедряемого препарата придаётся экспериментальным данным, полученным на лабораторных животных [15].

Следует отметить, что при определённых ситуациях, когда требуется оперативное использование новых средств медицинской защиты в случае аварий или террористических актов, регулирующие органы ряда стран разрешают их ускоренную регистрацию. Так, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в

США (FDA) разрешило в ускоренном порядке на основании исследований на животных завершить внедрение трех препаратов: берлинской лазури (Prussian blue) в 2003 году, кальциевой и цинковой солей диэтилентриамин пентаацетата (Ca-DTPA, Zn-DTPA) 2004 году и гидроксикобаламина (Cyanokit) в 2006 году. В частности, берлинская лазурь и соли DTPA предназначались для использования в качестве средств радионуклидной деконтаминации в случае террористического применения устройств типа «грязной бомбы» (dirty bomb), диспергирующих радиоактивные вещества, а Cyanokit – в качестве антидота цианидов. При этом было использовано «правило эффективности на животных» (Animal Efficacy Rule), которое позволяет разрешить применение лекарства на основании оценки его эффективности и безопасности на экспериментальных животных в тех случаях, когда оно по определённым причинам не может быть испытано на людях [18].

Предлагаемый порядок доклинических исследований лекарственных средств, предназначенных для применения в чрезвычайных ситуациях химической природы

Разработка научно-обоснованных критериев доклинической оценки лекарственных средств, предназначенных для применения в чрезвычайных ситуациях, связанных с ВТХВ, является важной составной частью национальной системы химической безопасности РФ. На препараты, предлагаемые для клинических испытаний в качестве средств медикаментозной защиты от отравлений ВТХВ, включая в первую очередь антидоты, должны быть представлены материалы экспериментальных исследований, характеризующие их эффективность и безопасность. Эффективность антидотов анализируют по их защитным свойствам, проявлениям специфического или группового антагонизма по отношению к токсичным агентам, времени наступления защитного эффекта и его продолжительности, а также по полноте защитного действия. Безопасность применения антидотов оценивают по показателям общей токсичности, исходя из необходимости их применения по жизненным показаниям [19].

Предлагаемый порядок доклинических исследований лекарственных средств, предназначенных для применения при чрезвычайных ситуациях химической природы, должен включать изучение их защитной эффективности, острой и подострой токсичности и фармакокинетики.

Изучение защитной эффективности. Исследования проводят на грызунах (мыши 18-22 г, крысы 180-220 г), зайцеобразных (кролики 2-4 кг), не грызунах (кошки 2-4 кг или собаки 10-20 кг). Предлагаемые тест-системы включают три вида животных, наиболее адекватных условиям эксперимента (один вид - не грызуны и не зайцеобразные). Дизайн

исследования: не менее 6 животных - грызунов на одну дозовую точку и не менее 4 уровней доз токсиканта. Длительность наблюдения 14 дней. В зависимости от предполагаемого способа применения ВТХВ предусматривается изучение эффективности при парентеральном, чрезкожном, пероральном, ингаляционном введениях и накожной аппликации токсиканта. Производится оценка выживаемости, индекса защиты, антидотной мощности, индекса гарантированной защиты. В случае проведения исследований на крупных экспериментальных животных (зайцеобразных, кошках или собаках) число особей должно быть достаточным для определения изменения среднесмертельной дозы с вычислением индекса защиты.

Изучение острой токсичности. Исследования проводят на грызунах (мыши 18-22 г, крысы 180-220 г), зайцеобразных (кролики 2-4 кг), не грызунах (собаки 10-20 кг). Предлагаемые тест-системы включают три вида животных (не менее двух видов из отрядов грызунов и/или зайцеобразных). Дизайн исследования: в группе грызунов не менее 6 особей обоего пола; в группах зайцеобразных, собак – не менее трёх особей обоего пола, однократное введение токсиканта. В группе грызунов 4-5 уровней доз, в группах зайцеобразных или собак – 2-3 уровня доз. Длительность наблюдения 14 дней. Ежедневное наблюдение общего состояния животных, регистрация массы тела, кормо- и водопотребления, макроскопическое описание изменений внутренних органов погибших животных, определение относительной массы органов, а также изучение гистологической структуры органов с выраженными макроскопическими изменениями.

Изучение подострой токсичности. Исследования проводят на грызунах (крысы 180-220 г), зайцеобразных (кролики 2-4 кг) и/или не грызунах (собаки 10-20 кг). Дизайн исследования: в группе грызунов и зайцеобразных не менее 6 особей обоего пола, в группах собак – не менее 3 особей обоего пола. Исследуемый препарат вводят ежедневно на протяжении срока, достаточного для оценки его токсичности для человека при соответствующей продолжительности применения. Для препаратов, используемых по жизненным показаниям, осуществляется их ежедневное введение на протяжении 5 суток. Для всех видов животных используется 3 уровня доз (эффективная защитная доза, 3 эффективных защитных дозы, 10 эффективных защитных доз). Длительность отсроченного наблюдения 28 дней. Ежедневное наблюдение общего состояния животных, регистрация массы тела, кормо- и водопотребления, поведенческих реакций. Осуществление нагрузочных тестов и физиологических исследований, общий анализ крови с коагулограммой, биохимический анализ крови, макроскопическое описание

изменений внутренних органов, определение относительной массы органов, изучение гистологической структуры органов с выраженными макроскопическими изменениями погибших или подвергнутых эвтаназии животных.

Изучение фармакокинетики. Предлагаемая тест-система: грызуны (крысы 180-220 г) и/или собаки (10-20 кг). Дизайн исследования: в группе грызунов не менее 5 особей на точку забора крови; однократное введение исследуемого препарата. Используется одна доза, равная 10 эффективным защитным дозам. Длительность наблюдения в течение периода отбора крови. Определяется концентрация препарата в плазме крови с вычислением фармакокинетических параметров.

В целом ориентировочная длительность доклинических исследований составляет около 3-4 месяцев.

Предлагаемый порядок клинических исследований и допуска в обращение лекарственных средств, предназначенных для применения в чрезвычайных ситуациях химической природы

Основная проблема клинических исследований лекарственных средств, применяемых в чрезвычайных ситуациях химической природы, заключается в трудности проведения рандомизированных контрольных испытаний (2-я и 3-я фазы клинических исследований). Практически невозможно провести мультицентровые рандомизированные исследования эффективности препаратов – антидотов ВТХВ (различных групп ОВ, цианидов, продуктов термодеструкции и других) на пациентах в соответствии с существующими требованиями, позволяющими, в конечном итоге, осуществить допуск в обращение нового лекарственного средства. В силу этих обстоятельств в некоторых странах возможна ускоренная регистрация средств медикаментозной защиты, используемых в чрезвычайных ситуациях, сопровождающихся воздействием неблагоприятных химических, биологических и радиационных факторов, на основании исследований на животных (см. выше). Тем не менее, мы считаем необходимым осуществление клинических исследований лекарственных препаратов – средств профилактики и лечения отравлений ВТХВ в объёме первой фазы, позволяющей оценить безопасность и фармакокинетику изучаемого препарата на здоровых добровольцах. Кстати, в этом объёме проводились клинические исследования антидотов ФОВ, принятых в разные годы на снабжение в СССР, а затем в РФ (афин, будаксим, пеликсим).

Программа клинических исследований разрабатывается с учётом результатов, полученных на доклиническом этапе.

Дизайн исследования: рандомизированное, открытое, с полной госпитализацией испытуемых.

Участники исследования: здоровые добровольцы, отобранные согласно критериям включения и исключения, по 10 человек в группе (на случай замены выбывших из исследования добровольцев должны быть предусмотрены дублёры).

Задачи исследования: изучение влияния на жизненно важные признаки – показатели психики, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем, оценка гематологических и биохимических параметров, параметров мочевыделительной системы, изучение фармакокинетики препарата.

Дозирование: однократное или многократное (в зависимости от продолжительности применения) ведение препарата. Обязательный период отсроченного наблюдения не менее 14 дней.

В ходе исследования оцениваются параметры безопасности (объективные и субъективные признаки общего состояния и самочувствия испытуемого, функциональные показатели, лабораторные параметры) и фармакокинетические показатели. Ориентировочная длительность клинических исследований в предлагаемом объёме – 3-4 месяца.

Разрешение на проведение клинических исследований, их этическое одобрение, оценка результатов клинических исследований, рассмотрение необходимой нормативной документации на субстанцию и лекарственную форму, а также государственная регистрация лекарственных препаратов, предназначенных для применения в условиях чрезвычайных ситуаций химической природы, осуществляются в порядке, установленном Правительством Российской Федерации в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 22 декабря 2014 г. №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» [9].

Заключение

В качестве первоочередной задачи «Основ государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности РФ на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» [2] определена разработка и применение технологий диагностики, лечения и профилактики нарушений здоровья, связанных с негативным воздействием опасных химических факторов. Одним из важных элементов медицинских технологий профилактики и лечения массовых отравлений является разработка и внедрение эффективных средств медицинской защиты (антидоты, патогенетические и

симптоматические лекарственные средства). Однако, до настоящего времени не решен ряд вопросов производственного и нормативно-правового обеспечения этими лекарственными средствами [20]. К числу таких вопросов относится разработка порядка доклинического, клинического исследования и процедуры регистрации лекарственных средств, используемых для защиты населения от воздействия ВТХВ с учётом специфики их применения.

В РФ создана законодательная и нормативная база проведения доклинических и клинических исследований лекарственных средств в соответствии с действующими международными стандартами – правилами надлежащей лабораторной практики (GLP) и надлежащей клинической практики (GCP). В то же время применение медикаментозных средств в чрезвычайных ситуациях химической природы имеет ряд существенных особенностей, главные из которых: использование по жизненным показаниям и введение в течение ограниченного промежутка времени (чаще всего однократное введение). В связи с этим ключевую роль в разработке и тестировании подобных препаратов, прежде всего антидотов, имеет токсикологическое моделирование на животных. При оценке безопасности продолжительность наблюдения и объём регистрируемых показателей у животных исходят из предполагаемого порядка их применения в реальных условиях. Введение препаратов повторно или в течение нескольких дней определяет необходимость увеличения продолжительности оценки их подострой токсичности. Из-за практической невозможности проведения второй и третьей фаз клинических испытаний, клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для применения в чрезвычайных ситуациях химической природы, должны сводиться к оценке их безопасности, переносимости, а также фармакокинетики на здоровых добровольцах.

Исходя из этого, предложен порядок клинического и доклинического исследования препаратов, используемых при отравлениях ВТХВ, с учётом Законов РФ [8, 9], «Методических рекомендаций по доклиническому изучению эффективности и безопасности лекарственных средств и их комбинаций, обладающих свойствами антидотов» [15], государственного стандарта «Надлежащая клиническая практика» [14]. Предлагаемая процедура доклинических и клинических исследований лекарственных средств, применяемых в условиях чрезвычайных ситуаций химической природы, позволит в оптимальные сроки и экономически оправдано обеспечить их применение в качестве средств медицинской защиты населения.

Литература

1. Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
2. «Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» (утв. Президентом РФ 01.11.2013 № ПР-2573).
3. Нечипоренко С.П., Баринов В.А. Антитоксические препараты в лечении острых отравлений // Труды Института токсикологии, посвящённые 75-летию со дня основания. Под ред. проф. С.П. Нечипоренко. СПб.: ЭЛБИ-СПб, – 2010. – С. 253 – 258.
4. Fortin J., Giocanti J., Ruttimann M. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience with the Paris fire brigade // Clin Toxicol. – 2006. – v. 44. – P. 37 - 44.
5. Masson P. Evolution of and perspectives on therapeutic approaches to nerve agent poisoning // Toxicology Letters. – 2011. – v. 206. – P. 5 – 13.
6. Bird S.B., Dawson A., Ollis D. Enzymes and bioscavengers for prophylaxis and treatment of organophosphates poisoning // Front. Biosci. (Schol. Ed). – 2010. – v. 2. – P. 209 – 220.
7. Сомин И.Н. Новые реактиваторы холинэстеразы // Труды Института токсикологии, посвящённые 75-летию со дня основания. Под ред. проф. С.П. Нечипоренко. СПб.: ЭЛБИ-СПб, – 2010. – С. 333 – 343.
8. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
9. Федеральный закон Российской Федерации от 22 декабря 2014 г. №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».
10. Приказ Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010г. №708н «Об утверждении правил лабораторной практики».
11. Приказ Минздрава России от 19 июня 2003г. №266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации».
12. ГОСТ Р 53434-2009 от 2 декабря 2009г. «Принципы надлежащей лабораторной практики».
13. ГОСТ Р 31890-2012 от 1 января 2013г. «Применение принципов надлежащей лабораторной практики для организации управления исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках».

14. ГОСТ Р 52379-2005 от 1 апреля 2006г. «Надлежащая клиническая практика».
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, - 2012. – 944 с.
16. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, - 2014. – 328 с.
17. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том II. – М.: Гриф и К, - 2014. – 280 с.
18. Kearny T.E. New Antidotes for Poisoning and Overdose [Электронный ресурс] // Chest. – 2009. – v. 22. URL: <http://chestnet.org/accp/pccsu/new-antidotes-poisonen-and-overdose?page=0,3> (дата обращения: 08.06.2012 г.).
19. Бонитенко Е.Ю., Баринов В.А., Петров А.Н. Перспективы развития научных исследований по совершенствованию системы антидотного обеспечения в Российской Федерации // IV съезд токсикологов России, 6 – 8 ноября 2013 г. Москва. Сборник трудов. М.: Изд-во Capital Press, – 2013. – С. 8- 9.
20. Антидотная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций. Руководство / Под научной редакцией д.м.н., профессора В.Д. Гладких, д.м.н., профессора С.Х. Сарманаева, к.м.н., доцента Ю.Н. Остапенко // Федеральное медико-биологическое агентство. М.: Комментарий. 2014. – 272 с.