

## Ретракция статьи

В ООО «Издательский дом «Русский врач» редакцию журнала «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии» от АО «АКРИХИН» 31.10.2022г. поступило официальное письмо № И-2022-0018/93 в связи с публикацией статьи М.С. Нестерова, Д.В. Хвостова, Р.А. Агельдинова в обозначенном выше журнале.

### Содержание обращения

Настоящим письмом АО «АКРИХИН» выражает свое почтение и считает необходимым обратиться к Вам с просьбой рассмотреть содержание статьи коллектива авторов М.С. Нестерова, Д.В. Хвостова, Р.А. Агельдинова «Сравнение биологической активности наружных лекарственных препаратов метилпреднизалона ацепоната при помощи вазоконстрикторного теста *in vivo*», опубликованной в журнале «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», номер 5' 2022, Том 25 (далее – «Научная статья») (Приложение № 1 к настоящему письму).

В результате анализа вышеуказанной публикации мы пришли к выводу, что Научная статья содержит недостоверную информацию, заведомо некорректные и не подтвержденные выводы в связи со сравнениями и утверждениями, которые могут рассматриваться как неэтичные и неприемлемые, а также могут вводить в заблуждение профессиональное медицинское и научное сообщество в отношении эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата Комфодерм® (представлен линейкой препаратов Комфодерм® мазь, Комфодерм® К крем, Комфодерм® М2 крем производства компании АО «АКРИХИН») оригинальному лекарственному препарату Адвантан® (представлен линейкой препаратов Адвантан® мазь, Адвантан® крем, Адвантан® мазь жирная, Адвантан® эмульсия производства компании ЛЕО Фарма Мануфэчуринг Итали С.р.л.), а именно:

1. На наш взгляд, представленный в Научной статье вывод «Установлены различия в профилях биологического действия по показателю ВЗКТ МПА для всех испытуемых препаратов, составляющих по убыванию параметра освещенности L ряд: Адвантан® крем – Адвантан® эмульсия – Адвантан® мазь жирная – Адвантан® мазь – Комфодерм® К крем – Комфодерм® мазь – Комфодерм® М2 мазь. Это свидетельствует о неполной эквивалентности воспроизведенного препарата оригинальному.» не обоснован результатами приведенного исследования, так как в разделе «Результаты и обсуждение» *не приведена информация о статистической значимости различий измеряемого параметра освещенности кожи и приведена информация об отсутствии статистических различий относительного изменения параметра освещенности после применения оригинальных и воспроизведенных препаратов метилпреднизалона ацепоната (МПА).* Таким образом, можно прийти к **заключению об отсутствии научных оснований для сделанного вывода о неполной эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов МПА.**

2. Также мы приходим к заключению, что указанная Научная статья содержит **ряд научных и методологических ошибок и неточностей, недостоверных сведений, которые приводят к некорректным и не обоснованным выводам**, а именно:

#### Раздел «Материал и методы исследования»

1. Исходя из представленного в статье дизайна исследования, авторы при подготовке, планировании и описании модели исследования не учли общемировую практику проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов на основе теста вазоконстрикции. Методологические подходы к проведению исследований *in vivo* для установления биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения путем побледнения кожи вследствие сужения микрососудов кожи подробно описаны в Приложении № 9 от 09.04.2020 к решению № 85 Евразийского экономического союза «Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов». Настоящие требования предполагают проведение двух исследований *in vivo* (пилотного исследования зависимости «длительность воздействия дозы-ответ и опорного клинического исследования биоэквивалентности *in vivo*) для сравнения исследуемого и референтного лекарственных препаратов, а также статистическую обработку полученных наблюдений с использованием специальной статистической модели.

2. Отсутствует однозначная и непротиворечивая информация о количестве животных и объеме проводимых процедур. Так, в тексте статьи указано «...использовали не более трех животных на препарат, каждое из животных – для трех аппликаций...», однако на рисунке 1 представлен вариант нанесения всех 7 оцениваемых образцов, а в таблице на странице 55 указано  $n=2$ .

3. В описании процедуры подготовки исследуемой части кожи не раскрыты способы «очистения и бритья» кожи мини-свиней, что имеет существенное значение для сохранения исследуемых участков кожи в исходно физиологическом состоянии (без травматизации и инфицирования) и условий чрескожной адсорбции наносимых препаратов.

4. Также отсутствует информация о способе «...снятия препаратов с кожи» (механическое удаление, смывание какой-либо жидкостью, скраб и т.д.), предотвращения кросс-контаминации нанесенными препаратами с учетом близости локаций препаратов и податливости кожи животного, а также контроля полноты удаления препаратов с кожи. Очевидно, что остатки препаратов на коже в результате неполного их удаления может повлиять на преломляющие свойства изучаемых тканей и в целом – на результат колориметрии.

5. Не представлены сведения о методике дозирования препаратов с целью определения «...эквивалентных доз ... 180–200 мг». Указано: «...наносили эквивалентные дозы препарата: 180–200 мг препарата на волярную сторону предплечья с открытой площадью кожи 1,2–1,4 см<sup>2</sup> (доза 160–180 мг/см<sup>2</sup>)». Вместе с тем для такого точного дозирования необходимо использование измерительной весовой аппаратуры для малых навесок.

6. Авторами некорректно рассчитана доза наносимых препаратов «...160–180 мг/см<sup>2</sup>...». Фактические дозы наносимого препарата при разных навесках и площади нанесения варьируют от 129 до 167 мг/см<sup>2</sup> (таблица).

| Вес навески препарата, мг | Площадь кожи, см <sup>2</sup> | Доза, мг/см <sup>2</sup> |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| 180                       | 1,4                           | 129                      |
| 200                       | 1,4                           | 143                      |
| 180                       | 1,2                           | 150                      |
| 200                       | 1,2                           | 167                      |

Таблица. Дозы наносимых препаратов  
(по результатам рецензирования в рамках настоящего обращения)

7. В статье не приводятся методы статистической обработки результатов исследования.

#### Раздел «Результаты и обсуждение»

8. В статье отсутствуют результаты статистического анализа полученных в ходе эксперимента значений, в связи с чем нет объективных доказательств различий полученных результатов исследования, что является важнейшим условием для выработки объективных выводов и заключений.

#### Раздел «Выводы»

9. Первый вывод «...Подтверждена применимость колориметрического метода для оценки выраженности биологического эффекта действия по уровню осветленности поверхности кожи» не обоснован в связи с отсутствием в статье описания методологии исследования, статистической обработки параметров, полученных в ходе исследования, отсутствием доказательств дискриминаторной способности метода в отношении различных молекул глюкокортикостероидов и в отношении различных препаратов глюкокортикостероидов.

10. Третий вывод «...Установлены различия в профилях биологического действия по показателю ВЗКТ МПА для всех испытуемых препаратов, составляющих по убыванию параметра осветленности L ряд: Адвантан® крем – Адвантан® эмульсия – Адвантан® мазь жирная – Адвантан® мазь – Комфодерм® К крем – Комфодерм® мазь – Комфодерм® М2 мазь. Это свидетельствует о неполной эквивалентности воспроизведенного препарата оригинальному» не обоснован в связи с отсутствием статистически значимых различий параметров осветленности кожных покровов после нанесения препаратов МПА.

11. Четвертый вывод «...Рекомендовано использовать многократное нанесение препаратов *in vivo* при ВЗКТ поверхности кожи лабораторных животных хромометрическим методом» не обоснован, так как в исследовании применялось только однократное нанесение, многократное нанесение не изучалось. Рекомендация не основана на результатах исследования, ее формулировка не аргументирована и не раскрыта.

Принимая во внимание вышеприведенный анализ, можно сделать вывод о том, что Научная статья содержит не соответствующие действительности сведения, не подтвержденные заключения по результатам сравнения лекарственных препаратов с предоставлением необоснованных преимуществ в пользу оригинального лекарственного препарата Адвантан® по сравнению с воспроизведенным лекарственным препаратом Комфодерм®, зарегистрированным в РФ в полном соответствии с требованиями российского законодательства и МЗ РФ. Размещение подобных недостоверных сведений о лекарственном препарате производства АО «АКРИХИН» может причинить убытки и нанести значительный ущерб деловой репутации компании, что не допускается положениями гражданского законодательства РФ.

Обращаем особое внимание на тот факт, что опубликованные на сайте журнала «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии» Правила рецензирования<sup>1</sup> предполагают, что задачами рецензента в том числе являются: «7. В задачи рецензента входит: а) квалифицированный анализ рукописи, аргументированная оценка, по критериям: соответствие содержания статьи профилю журнала, актуальности темы, научного и методологического уровня проведенного исследования, достоверности статистической обработки материала, новизны основных положений и выводов, практической значимости». С учетом вышеуказанного анализа Научной статьи можно утверждать, что при рецензировании статьи были не соблюдены требования, указанные в Правилах рецензирования журнала.

В связи с тем, что журнал «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии» включен ВАК Министерства образования и науки РФ в Перечень ведущих рецензируемых научно-практических журналов и изданий, в которых рекомендована публикация основных результатов работ и исследований в области фармацевтических наук, физико-химической биологии, полагаем, что журнал придерживается международных стандартов редакционной этики, в частности Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics – COPE<sup>2</sup>) и Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE)<sup>3</sup>. В соответствии с положениями указанных международных профессиональных организаций «**обнаружение в публикациях серьезных ошибок и недостоверных сведений (например, неправильной интерпретации результатов исследования), ставящих под сомнения ее научную ценность**»<sup>4</sup> является основанием для отзыва (ретракции) научной статьи.

<sup>1</sup> Правила рецензирования опубликованы на сайте журнала «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии». <https://bmcpejournal.ru/content/%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BB%D0%B0-%D1%80%D0%B5%D1%86%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F>

<sup>2</sup> <https://publicationethics.org/guidance/Guidelines>

<sup>3</sup> <https://www.icmje.org/>

<sup>4</sup> <https://rassep.ru/sovet-po-etike/mezhdunarodnaya-praktika/kodeksy-cope/>

В связи с вышеизложенным просим Вас:

- принять меры по немедленному отзыву опубликованной Научной статьи в журнале «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», номер 5' 2022, Том 25, посредством размещения соответствующего заявления на страницах журнала, на сайте журнала и РИНЦ (прекращение распространения Научной статьи, в т.ч. посредством производства репринтов Научной статьи);

- сообщить нам о предпринятых действиях в письменной форме в течение пяти рабочих дней после получения настоящего письма, не позднее чем 08 ноября 2022 г.

В случае непринятия мер по устранению нарушений и отзыву (ретракции) Научной статьи мы оставляем за собой право обращения в ВАК РФ и РИНЦ в целях информирования о ненадлежащем процессе рецензирования и публикации статей в журнале, а также обратиться в ФГБНУ ВИЛАР, учредителю журнала, и Министерство науки и высшего образования РФ. В случае необходимости будем рассматривать возможность обращения в государственные органы, осуществляющие контроль за исполнением законодательства РФ.

С уважением, Директор Медицинского отдела **К.С. Манько**

#### Приложение:

1. «Сравнение биологической активности наружных лекарственных препаратов метилпреднизалона ацепоната при помощи вазоконстрикторного теста *in vivo*», авторы М.С. Нестеров, Д.В. Хвостов, Р.А. Агельдинов, журнал «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», номер 5' 2022, Том 25, С. 52–58

Исп.: Ястребова М.Н.

Моб. + 7 (915) 094 41 98; m.yastrebowa@akrikhin.ru

**В связи с обращением компании АО «АКРИХИН» редколлегия журнала обратилась к коллективу авторов М.С. Нестерову, Д.В. Хвостову, Р.А. Агельдинову с просьбой прокомментировать научные разногласия.**

**Ответ авторов статьи «Сравнение биологической активности наружных лекарственных препаратов метилпреднизалона ацепоната при помощи вазоконстрикторного теста *in vivo*» М.С. Нестерова, Д.В. Хвостова, Р.А. Агельдинова, журнал «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», номер 5' 2022, Том 25, С. 52–58**

1. Статистическая значимость экспериментальных колориметрических данных вазоконстрикторного теста после экспозиции испытуемыми препаратами оценивалась из 5 точечных измерений с пятном приборной детекции равном 8 мм в пределах каждой отдельной зоны кожного лоскута для трех животных во всех временных точках. Математическая обработка полученных данных выполнялась на стандартном пакете программ Microsoft Office Excel (2016), в работе представлены полученные средние значения.

2. В эксперименте проводились аппликации всех семи испытуемых препаратов на трех животных.

3. Обработку кожной поверхности проводили выбриванием без травматических повреждений зоны триммером, лезвием бритвы с последующей обработкой спиртовой салфеткой.

4. Удаление препаратов проводили механическим способом неоднократным снятием слоя пробы с каждой индивидуальной зоны кожного лоскута безворсовой тканью.

5. Для точных навесок испытуемых препаратов использовались аналитические весы (4 знак), на которые выдавливанием переносили эквивалентные дозы с последующей их полной аппликацией на соответствующей зоне кожи.

6. Принимая во внимание, что содержание действующего вещества метилпреднизалона ацепоната (МПА) в испытуемых формах составляет 0,1% – представленные расчетные значения нанесенного МПА находятся в диапазоне 1,29–1,67 мг/см<sup>2</sup>. Чувствительность и дискретность вазоконстрикторного метода (хромометрии) не позволяют дифференцировать различия в концентрации МПА по уровню измеряемого аналитического сигнала (осветленности).

7.–9. Валидация и оценка дискриминирующей способности метода хромометрии авторами не проводились.

10.–11. Цель сравнительного исследования состояла в изучении применимости животной биомодели на примере мини-свиней для сравнения биологической активности широко применяемых топических кортикостероидов (МПА, в частности). Все выводы по результатам исследования носят феноменологический характер. На дату окончания исследования (26. 02.2021) указанные Приложения № 9 к Правилам проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕВРАЗЭС (Решение № 85) авторам доступны не были, так как были дополнительно включены в нормативный документ с 11.03.2021 г.

Цели и задачи исследования не ассоциированы с пострегистрационными действиями испытуемых препаратов, не противоречат требованиям опубликования оригинальных исследований, подтверждают актуальность использования лабораторных животных *in vivo* биомоделей в разработке новых лекарственных средств и форм.

Коллектив авторов в случае конфликта интересов производителей испытуемых лекарственных средств не возражает от ограничения (рестрикции) данного исследования.

**Зав. лабораторией биоаналитических исследований ФГБУН НЦБМТ ФМБА России  
М.С. Нестеров**

#### **РЕШЕНИЕ РЕДКОЛЛЕГИИ ЖУРНАЛА «ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ, МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ»**

**В связи с научными разногласиями и готовностью авторов продолжить исследования, явившиеся объектом конфликта интересов, ретрагировать статью авторов М.С. Нестерова, Д.В. Хвостова, Р.А. Агельдинова «Сравнение биологической активности наружных лекарственных препаратов метилпреднизалона ацепоната при помощи вазоконстрикторного теста *in vivo*», опубликованную в журнале «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», номер 5' 2022, Том 25, С. 52–58.**