

Nomen e(s)t omen

Gabrijela Papić¹, Mato Papić²

¹DZ Medveščak

10000 Zagreb, Martićeva 63a

²PLIVA Farmaceutika

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

Povijest

Egipćani su razlikovali terapijske oblike koji su imali učinak u liječenju od onih bez učinka još 1600 godina prije Krista. Sto godina poslije više od 700 lijekova, procedura za pripremanje i administraciju lijekova za specifične bolesti bilo je evidentirano. Theophrastova (372.-287.) "Povijest biljaka" bila je zbirka svih poznatih osobina biljaka. Dioskorid je 57. godine pripremio "Materia Medica" koja klasificira 600 biljaka po supstancijama, a ne po bolestima na koje djeluju. Ovi podaci upućuju na to da se već stoljećima razmišljalo o evidentiranju, sortiranju i imenovanju različitih supstancija.

Harmonizacija

Do II. svjetskog rata lijekovi su većinom bili ili prirodni proizvodi ili ekstrakti prirodnih proizvoda. Krajem 40-ih lijekovi su se počeli uspješnije sintetizirati. Nije bilo komunikacija među zemljama, ili ih je bilo vrlo malo, tako da su iste supstancije dobivale različita imena u različitim državama. British Approved Names (BAN) utemeljen je 1948. godine da osigura generička imena za sve veći broj supstancija kompliciranih kemijskih imena i imena neprikladnih za široku uporabu. Nekako u isto vrijeme i druge su zemlje počele uvoditi sisteme za određivanje imena. Da bi koordiniralo davanje imena lijekovima, WHO (World Health Organization) svojom je World Health Assembly Resolution WHA3.11 inicirao utemeljenje International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (Međunarodna nezaštićena imena za farmaceutske supstancije) 1950. godine, koji praktično djeluje od 1953. godine kada je objavljena prva lista nezaštićenih imena. I od tada proces davanja imena ide: proizvođač-državna institucija-WHO. United States Adopted Names (USAN) počinje s aktivnostima 1961. godine i odgovoran je za kreiranje i određivanje generičkog imena novomu lijeku.

Pravila igre

Nezaštićeno

Nezaštićeno ime lijeka identificira farmaceutske supstancije ili aktivne farmaceutske sastojke. Svako nezaštićeno ime lijeka, poznato i kao generičko ime, odnosno INN, jedinstveno je ime, globalno prepoznatljivo i javno vlasništvo. Kumulativna lista generičkih imena danas broji više od 7100 imena i godišnje raste za 120-150 novih imena. Od osnivanja, svrha nezaštićenog imena lijeka je da ponudi zdravstvenim djelatnicima profesionalcima jedinstveno ime da identificira svaku farmaceutsku supstanciju. Kao jedinstveno ime, nezaštićeno ime treba biti jasno u zvučanju i izgovaranju i ne bi trebalo dovesti do zabuna s imenima koja su već u INN sustavu. Široku primjenu nezaštićena su imena našla u kliničkoj dokumentaciji, farmakopejama, etiketiranju, uputama o lijekovima, reklamiranju, promotivnim materijalima, zakonskim procedurama, znanstvenoj literaturi i kao temelj za imena proizvoda. Upotreba je regulirana državnom i/ili međunarodnom legislativom i da bi nezaštićeno ime bilo globalno, formalno je INN sustav smješten u javnome sektoru WHO te se može upotrebljavati bez ikakvih ograničenja. British Approved Names (BAN), Dénominations Communes Françaises (DCF), Japanese Adopted Names (JAN), United States Adopted Names (USAN), Denominazione Comune Italiana (DCI) jesu ustanove, tijela, za nomenklaturu lijekova na razini pojedinih država, identične INN-u sustavu s kojim usko surađuju.

Imena

U svijetu farmaceutskih imena zaštićeno ime (trademark) uvijek je bilo zvijezda, sve druge riječi imale su ulogu potpore. Marketirani lijek ima tri imena: kemijsko,

generičko (nezaštićeno i zaštićeno ime. Kemijsko ime daje se kada se otkrije novi kemijski entitet (NCE). Kemijsko je ime znanstveno ime temeljeno na kemijskoj strukturi i gotovo se nikad ne rabi za identifikaciju lijeka u kliničkim i marketinškim situacijama. Nezaštićeno ime najčešće se upotrebljava da identificira lijek za vrijeme njegove uporabe ("doživotno"). Proizvođači zaštićuju svoje lijekove patentom, koji im daje prava najčešće na 17 godina da proizvode, prodaju i upotrebljavaju taj lijek. Samo proizvođač i kompanije koje je ovlastio (licencirao) proizvođač mogu marketirati taj lijek u tom vremenu. Zaštićena imena pripadaju vlasniku neograničeno. Ovo je način na koji tvornice štite svoje vlasništvo. Nakon istjecanja patenta svaka kompanija može proizvoditi i prodavati taj lijek, ali ne pod imenom koji je zaštitio originalni proizvođač. Zaštićena imena pišu se uvijek velikim početnim slovom, kod generičkog imena piše se početno veliko slovo samo na početku rečenice. Samo PLIVA može prodavati Sumamed® dok patent ne istekne. Nakon toga azitromicin mogu proizvoditi i prodavati i druge tvrtke. Primjer azitromicin ($C_{38}H_{72}N_2O_{12}$): skraćeni kemijski naziv je N-methyl-11-aza-10-deoxy-dihydro-erythromycin A, nezaštićeno ime je azitromicin (azithromycin), a jedno od zaštićenih imena je Sumamed®.

Generička imena katkada slično zvuče i izgledaju. Ako su to različiti oblici lijeka, jedno krema, drugo injekcija, onda nema opasnosti. Međutim kod sličnih generičkih imena, lijekova istog terapijskog oblika (npr. tableta), preporuka je da se piše i zaštićeni (tvornički) naziv radi boljeg razlikovanja, u zemljama gdje se na receptima piše nezaštićeno ime lijeka. Amrinone je inotropni agens za pacijente s kroničnim srčanim zatajenjem, a amiodarone je antiaritmik. Primjećujete sličnost? I opasnost?

Zakoni

Ovisno o državi, na pakovanjima lijekova različitim će veličinom slova biti označeno nezaštićeno i zaštićeno ime u skladu s postojećim zakonima. Zakoni uvjetuju nezaštićeno ime za izlazak na tržište, zaštićeno se ime ne spominje kao uvjet. Rastući broj farmaceutskih kompanija proizvodi i nova generička i tvornička imena. Pregovori koje farmaceutska kompanija vodi za registraciju jednoga generičkog imena dugotrajni su i kompleksni i na kraju kada je postupak završen, kompanija čak ne posjeduje prava na ime. Iako je sada neobično, možemo jednog dana očekivati da kompanije odluče da generičko ime bude ujedno i tradenname, da bi se skratilo vrijeme izlaska na tržište s novim lijekom. Zbog toga bi se kompanije trebale fokusirati na razvoj jasnih generičkih imena. Mnogo molekula mora biti sintetizirano da se proizvede jedan registrirani lijek. Od onih koji se registri- raju samo 1-2% postane marketirani lijek. Devedesetih godina prošlog stoljeća prosječan broj novih zaštićenih lijekova u SAD-u bio je 2337 na godinu. USAN je dodijelio 500-700 generičkih imena na godinu. Iz te grupe samo 220 ih je ušlo u klinička ispitivanja 1995. godine, a od 1991. do 1995. godine FDA je svoj "aproved" dodijelio 31 lijeku na godinu, sve drugo pada u zaborav.

Kreiranje

Bazirati tvornička imena na generičkome: cilazapril (Cilazil®, PLIVA), atenolol (Atenolol®, PLIVA), amoksicilin (Amoxil®, PLIVA) ili vezati imena tvornica (PLIVA) uz ime lijeka (Plivadon®, Plicet®, Plivacillin®), različite su metode određivanja tvorničkog imena. Kreiranje generičkih imena zbiva se po pravilima i konvencijama koje su uglavnom misterij, za razliku od tvorničkih imena.

Zašto?

Duljina i kompleksnost većine kemijskih imena čini ih nepraktičnima za široku upotrebu. S druge strane, zaštita intelektualnih prava i restrikcije udružene s tvorničkim imenima daju previše ograničenja za komunikaciju znanstvenoj zajednici i zdravstvenim profesionalcima. Ove činjenice rezultirale su potrebom za generičkim imenima lijekova. Generička imena dio su javne domene i mogu se rabiti bez restrikcija u komercijalne svrhe, u literaturi, i omogućavaju lakšu komunikaciju među znanstvenicima, zdravstvenim djelatnicima, pravnicima, istraživačima. Kreiranje i registriranje generičkih imena kontroliraju državne i međunarodne organizacije i regulatorne agencije. Kompanija koja planira izbaciti lijek na tržište razvija i novo generičko ime. Obično se tek nakon prvih kliničkih pokusa, studija na ljudima, predaje zahtjev za odobrenje novoga generičkog imena na razmatranje. Ovime se sprječava davanje generičkih imena supstancijama koje nikad neće ugledati svjetlost dana - odnosno dosegnuti marketinški nivo.

Pravila

U španjolskome i francuskome slovo, glas "h" je tih, nečujan, dok se u engleskom e izgovara, a u talijanskome ne postoji. Tako se generičko ime "histidine" izgovara "istidina" u španjolskome i "istidine" u francuskome. Ovo može dovesti do nesigurnosti o kojoj je supstanciji riječ. Zato postoje pravila da bi se izbjegle zbunjujuće situacije. Generička imena vrlo rijetko se razlikuju od države do države.

"Stem"

Distinktivna stem koncepcija - generička imena trebaju jedinstven semantički "stem" da pomogne zdravstvenim djelatnicima razlikovati grupe spojeva s različitim kemijskim i farmakološkim profilom. Time je omogućena uporaba istog "stema" za sva generička imena supstancija koje imaju zajedničke kemijske, farmakološke ili terapijske osobine.

Npr. -olol je široko upotrebljavam stem za beta-adrenergičke blokatore i obilježava kemijski skelet. Imena atenolol (Atenolol®, PLIVA), propranolol, metoprolol, timolol, oksprenolol +klortalidon, (Hiperdon® Retard, PLIVA)

Tablica 1. Primjeri stema

stem (hrvatski)	nezaštićeno ime	zaštićeno ime	terapijska grupa
-ak	diklofenak	Voltaren®, PLIVA	protuupalni lijek
-azepam	oxazepam	Praxiten® 15, PLIVA	benzodiazepinski anksiolitik
-kain	tetrakain	Tetrakain® 0,5%, PLIVA	lokalni anestetik
cef-	ceftazidim	Mirocef®, PLIVA	cefalosporinski antibiotik
-konazol	flukonazol	Diflucan®, PLIVA	sistemska protugljivični lijek
-dipin	nifedipin	Nifedipin®, PLIVA	blokator Ca kanala
gli-	glibenclamid	Euglukon®, PLIVA	derivat sulfonilureje
-pril(at)	cilazapril(at)	Cilazil®, PLIVA	ACE inhibitor
-formin	metformin	Gluformin®, PLIVA	bigvanid, oralni antihyperglukemik
-oksacin	ciprofloksacin	Cipromed®, PLIVA	kinolonski, antibiotik

upućuju na to da ovi lijekovi pripadaju beta-adrenergičkim blokatorima. Anabolički steroid stanozolol dobio je ime prije nego što je stem -olol bio rezerviran za beta-blokatore. Povremeno, uhodani stemovi traže modifikaciju. Bitno je da novi stemovi ne dolaze u konflikt s postojećim stemovima, drugim nezaštićenim te zaštićenim imenima.

Stem je obično sufiks, npr. HMG-CoA inhibitor trebao bi kao stem imati "-vastatin", npr. simvastatin (Statex®, PLIVA). Komplikacije nastaju kada lijekovi sa sličnom farmakološkom aktivnošću koji bi trebali imati zajednički stem imaju više nego jednu farmakološku aktivnost. Treba se odlučiti za jednu, ali katkada drugi stem označava i potpuno drugu indikaciju.

Katkada se i naziv lijeka daje prije kliničke primjene, proizvođači žele novi stem, tako da se čini da je to novi suptip potpuno različit od svega dostupnoga. Pitanje je koliko različit treba biti novi lijek da bi zaslužio novi stem. Ili samo da bude označen kao "me too"? U početku razvoja i ispitivanja lijeka vrlo je teško znati razlike od dostupnih, sličnih lijekova. U nekim slučajevima lijeku se daje druga polovica postojećeg stema koja ako se i kod novih lijekova potvrdi, može poslužiti kao novi stem, koji će označavati farmakološku podgrupu lijeka.

Predlijekovi, koji su uobičajeno esteri originalnih molekula, mogu dobiti ime na dva načina: dodavajući prefiks na originalni naziv lijeka (npr. pivampicilin) ili pravljenjem imena od dvije riječi, npr. cefuroxim axetil (Novocef®, PLIVA). Stav je da se izbjegava davanje imena s prefiksom/sufiksom "co", npr. coamoxiclav (Klavocin/Klavocin bid®, PLIVA) jer to najčešće zbunjuje. Treba rabiti puni naziv pojedinih supstancija, amoksisilin + klavulanska kiselina.

Uvjeti

Bitan je uvjet da novo ime ne dovodi do zabune s već postojećim imenima, generičkim ili zaštićenima. Sve državne agencije prosljeđuju zahtjev za novo ime INN-u WHO, koji onda daje ili ne daje zeleno svjetlo, nakon što je višekratno provjereno da li ispunjava propisane kriterije. Generičko ime prije se jednostavno uzimalo iz kemijskog

naziva: digoksin (Lanacor®, PLIVA), tenoksikam (Artrocam®, PLIVA). Danas je to sistem koji kombinira stem koji odražava farmakološku aktivnost lijeka s prefiksom/sufiksom koji je bolji što je apstraktniji.

Komputerski obrađivane baze podataka danas omogućavaju brz pregled odobrenih i predloženih imena te se slična imena odbacuju.

Važna karakteristika INN sustava je da imena farmakološki povezanih supstancija demonstriraju njihovu vezu sa zajedničkim "stemom". Upotrebom stemova liječnici, farmaceuti i svi drugi koji rade s farmaceutskim proizvodima mogu prepoznati pripadnost grupi sa sličnom farmakološkom aktivnošću.

Da bi se spriječile zabune, tvornička imena ne bi smjela biti izvedena iz generičkih te ne bi smjela sadržavati stemove.

Procedura

Procedura za odabir preporučenih međunarodnih nezaštićenih imena za farmaceutske supstancije (r-INN), određena po WHO standardima, u skladu s World Health Assembly Resolution, WHA3.11:

1. Predlagači novog preporučenog nezaštićenog imena trebaju podnijeti zahtjev na predviđenom obrascu.
2. Zahtjevi trebaju biti primljeni od strane Expert Advisory Panel on the International Pharmacopoeia and Pharmaceutical Preparations, osnovanog za ovu namjenu, koji bi trebao prihvatiti ime predlagača, ako nema opravdanih primjedaba.
3. Tajništvo WHO treba obavijestiti predlagača te zemlje članice WHO, odnosno nadležna državna tijela da je zahtjev za novo ime uzet u razmatranje i objavljen u službenome glasilu WHO.
4. Komentari i primjedbe mogu biti poslani od bilo koje zemlje članice WHO u roku od četiri mjeseca od datuma objave u službenome glasilu WHO.
5. Ako nema primjedaba, žalbi, tajnik WHO objavljuje da je prihvaćeno novo ime kao preporučeni INN (r-INN) i objavljuje se popis novih r-INN dva puta na godinu u službenome glasilu WHO, na pet različitih jezika:

latinskom, engleskom, francuskom, španjolskom i ruskom.

6. Prosljeđuje se preporučeno ime zemljama članicama WHO (trenutno 191 država članica), odnosno, tijelima nadležnima za nomenklaturu.

Principi

Temeljni principi za određivanje novog nezaštićenog imena za farmaceutske supstancije:

1. Novo nezaštićeno ime trebalo bi biti jasno u zvučanju i izgovaranju. Ne bi trebalo biti neuobičajeno dugo i ne bi trebalo dovesti do zabuna s imenima koja su već u upotrebi.
2. Ako nova supstanca pripada grupi sličnih farmakoloških supstancija, gdje je to moguće, treba pokazati sličnost uporabom stemova. Imena koja bi prenijela anatomsku, fiziološku, patološku ili terapijsku osobinu trebala bi se izbjegavati.

Dodatni principi:

1. Ako se radi o prvoj supstanciji u novoj farmakološkoj grupi, treba pronaći novi stem koji bi pokazivao da se radi o novoj grupi ili podgrupi.
2. U kreiranju nezaštićenog imena za kiseline, jedna je riječ preferirana, soli od te supstancije trebaju biti izvedene bez modificiranja imena, npr. oxacillin i oxacillin sodium.
3. Uporaba izoliranih slova trebala bi se izbjegavati, a i upotreba brojeva treba se izbjegavati.
4. Da bi se olakšao prijevod i izgovaranje nezaštićenog imena u drugim jezicima, f bi trebalo rabiti umjesto ph, t umjesto th, e umjesto ae ili oe, i umjesto y, treba izbjegavati upotrebu slova h (u nekim jezicima postoji samo u pisanom obliku, ne izgovara se) i k (u nekim jezicima ne postoji u pisanom obliku).
5. Označavanje i pisanje stemova, crtica ispred označava da se stem rabiti kao sufiks, crtica iza označava da se stem rabiti kao prefiks, crtica i ispred i iza stema označava i prefiks ili sufiks, a stem bez crtice označava da može biti upotrijebljen kao bilo koji dio imena novog lijeka.
6. Prefiksi koji bi upućivali na "noviji", "bolji" ili "učinkovitiji", ili upućivali na ime originalnog proizvođača, ili na oblik, trajanje djelovanja ili brzinu otpuštanja lijeka, ili imali bilo kakvu anatomsku konotaciju ne bi se smjeli akceptirati.

Problemi

U praksi

Prvo, većina nezaštićenih imena ipak upućuje na pripadnost grupi, na aktivni dio, te su lako pamtljiva.

Drugo, lijekovi koji počinju slovima iz prve polovice abecede mnogo se češće propisuju nego imena iz druge polovice abecede. Treće, još vlada dosta nesređeno stanje na međunarodnom planu.

Kompanije posjeduju prava na tvornička imena, ali na generičko ime nikada, iako same podnose zahtjev za odobravanje novoga generičkog naziva.

Kada se uvidi da neki kemijski entitet ima potencijal da postane novi lijek, šalje se zahtjev za dobivanje generičkog imena i istodobno počinje pretklinička faza, ispitivanje na životinjama radi utvrđivanja efikasnosti i toksičnosti. Nakon obično dvije godine istraživanja na životinjama, kada se čini da je lijek siguran i učinkovit u testiranju na životinjama, predaje se novi zahtjev za ispitivanje na ljudima koji prati dokumentacija o provedenim pretkliničkim i planiranim kliničkim ispitivanjima na prosječno 2000 stranica.

Tek kada je lijek ušao u prvu fazu kliničkog ispitivanja novog lijeka, kompanija traži odobravanje predloženoga tvorničkog imena.

Modificiranje

INN označava aktivni dio molekule, da bi se spriječila multiplikacija imena sa solima, esterima, preporuča se modificirani INN (INNM) kao npr. mepyramine maleate (sol mepyramina s maleičnom kiselinom). Kada kreacija INN zahtijeva upotrebu dugog imena za radikal, INN rabi kratki naziv za radikal, npr. mesilat za methanesulfonate. Od 1975. godine tako postoji posebna lista naziva radikala i grupa koja se obnavlja redovito. Prije nastanka ovog pravila, neki INN bili su prijavljeni iako su u pitanju bile soli. U takvim slučajevima termin INN može se rabiti i za bazu ili kiselinu. Npr. levothyroxine sodium objavljen je kao INN tako da je levothyroxine morao biti definiran kao INN.

Dupliranje

Puno se postiglo na harmonizaciji imena lijekova za supstancije koje su otkrivene zadnjih 40-ak godina.

Međutim, britansko ime za diuretik petlje frusemid različito je od r-INN furosemid i potencijalno zbunjujuće s furamid. Takvih primjera ima još, ali na sreću ne puno, za neke: bendrofluazid-bendroflumethiazid, hexachlorophan-hexachlorophen, oestradiol-estradiol, phenobarbiton-phenobarbital razlike su malene i obično ne dovode do poteškoća. Dok drugi: simpatomimetik adrenalin-epinephrin i noradrenalin-norepinephrin, lokalni anestetik amethokain-tetrakain i lignokain-lidokain, antimuskarinik dicyclomin-dicycloverin te antihistaminik trimeprazin-alimemazin imaju vidno i čujno različita imena i mogu dovesti (i dovode) do problema.

Slični su problemi i s mjernim jedinicama, na žalost kada i pored SI sustava često susrećemo nepoznate, nama daleke mjerne jedinice.

Za lijekove je dogovoren prijelazni rok, dualni period, oba se naziva mogu rabiti, nakon toga samo r-INN.

Negdje je razlika samo u pisanome obliku, npr. amoxicillin, a r-INN je amoxycillin.

Adrenefrin?

Da adrenalna (suprarenalna) žlijezda sadržava supstanciju s dramatičnim farmakološkim učinkom prvi je pokazao 1893. godine Britanac George Oliver. Ime za novu supstanciju nije skovano sve dok Amerikanac John Abel nije izolirao nepročišćeni ekstrakt 1897. godine i nazvao ga epinefrin, na sugestiju kolege Josefa Hyrtla iz Beča koji je preferirao grčki nad latinskim. Međutim tek 1901. godine nakon posjeta Abelu, Jokichi Takamine preparirao je čisti ekstrakt i patentirao ga. U Britaniji, Henry Dale je 1906. inzistirao da se u njegovim publikacijama rabiti ime adrenalin. Prvo zaštićeno ime bilo je Adrenalin®, epinefrin je postao generičko ime u Americi, na neistinitoj pretpostavci da je Abelov ekstrakt bio adrenalin. U stvari Abel je imao neaktivni derivat, a Takamine čistu supstanciju - adrenalin. U Velikoj Britaniji, gdje Adrenalin® nije marketiran, adrenalin je prihvaćen kao generičko ime. Henry Dale je radeći kod Henry Wellcome, inzistirao na generičkom imenu adrenalin u svojim publikacijama te tvrdio da termin epinefrin koji je opisivao jedan ekstrakt, ne odgovara ekstraktu koji je opisivan kao adrenalin. I imao je pravo. Abel je izolirao samo jedan derivat suprarenalne žlijezde. Henry

Wellcome preferirao je naziv epinefrin, ali nije želio imati probleme s nazivom Adrenalin® koji je već bio registriran u Americi. Kako je već tada vladalo mišljenje da naziv novog lijeka treba povezati s fiziološkom aktivnošću, a Abelova komponenta bila je inaktivni derivat, ne može se njemu pripisati naziv nove supstancije. Kao rezultat toga počelo se ime adrenalin široko upotrebljavati, jer je Takamineov ekstrakt bio aktivna supstancija. Ime suprarenin kreirao je Otto von Fürth of Strasbourg, koji je ekstrahirao nešto slično Abelu. Fränkel je nazvao drugi ekstrakt sphygmogenin, a Schäfer je sugerirao ime adrenin. Znamo da je na kraju adrenalin prevagnuo. Ne samo u medicini i znanosti nego adrenalin ima mnogo šire značenje, "proradio mi je adrenalin" znači mnogo više.

Paranofen?

Drugi je primjer paracetamol (r-INN, BAN) i acetaminofen (USAN). Rabimo ih protiv bolova, od kolijevke pa do groba. Samo u Americi prisutno je ime acetaminofen, dok se u svim drugim zemljama svijeta rabi naziv paracetamol (Plicet®, PLIVA). Putnike to zaista zbunjuje, ne samo zdravstvene djelatnike. Idealno bi bilo kada bi USAN odbacio svoje ime i prihvatio r-INN.

Misao

Kreiranje generičkog imena je znanost, a tvorničkog je više umjetnost.

Literatura

1. The Pharmaceutical Journal; 267 (7161): 223-4. Pharmaceutical Executive 2001; 21(10).
2. <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/inn/innguide.shtml>
3. http://www.pharmj.com/Editorial/20010818/news/news_brandnames.html
4. <http://www.usp.org/standards/newsp/news029c.htm>
<http://www.ida.nl/engels/ida.html?&&engels/generic.html>
5. <http://www.wipo2.wipo.int/process2/rfc/rfc3/comments/docs/pharma.doc>
6. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/110199/110199>
7. <http://www.acponline.org/journals/annals/15oct98/currdrug.htm>
8. http://www.usp.org/reporting/prnews/dsw_012.htm
9. <http://www.jama.ama-assn.org/issues/v282n15/full/jmn1020-1.html>