

Р. И. ЛУКАШОВ, Е. А. КУРПИК

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В двух частях

Часть 2

Минск БГМУ 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Р. И. Лукашов, Е. А. Курпик

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию
в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования,
обучающихся по специальности 1-79 01 08 «Фармация»

В двух частях

Часть 2



Минск БГМУ 2023

УДК 615.014:004.057.2(075.8)
ББК 52.8я73
Л84

Рецензенты: канд. фарм. наук, зам. гл. технолога РУП «Белмедпрепараты» Л. В. Дьячкова; каф. организации и экономики фармации с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

Лукашов, Р. И.

Л84 Стандартизация лекарственных средств : пособие. В 2 ч. Ч. 2 / Р. И. Лукашов, Е. А. Курпик. – Минск : БГМУ, 2023. – 167 с.

ISBN 978-985-21-1248-2.

Рассматриваются вопросы статистической обработки химических данных, разработки и валидации аналитических методик; создания оригинальных и генерических лекарственных препаратов; проведения доклинических (неклинических) исследований, клинических исследований (испытаний) и исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов; разработки фармакопейных статей и нормативных документов по качеству и регистрации лекарственных препаратов.

Предназначено для студентов фармацевтического факультета, магистрантов, аспирантов, докторантов, слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, провизоров-специалистов, уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, специалистов системы контроля и обеспечения качества лекарственных средств.

УДК 615.014:004.057.2(075.8)
ББК 52.8я73

ISBN 978-985-21-1248-2 (Ч. 2)
ISBN 978-985-21-1247-5

© Лукашов Р. И., Курпик Е. А., 2023
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2023

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АФС — активная фармацевтическая субстанция
БелГИМ — Белорусский государственный институт метрологии
БЭИ — исследования биоэквивалентности
ВВ — вспомогательное вещество
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография
Госстандарт — Государственный комитет по стандартизации Республики Беларусь
Госфармнадзор — Государственный фармацевтический надзор в сфере обращения лекарственных средств
ГФ Республики Беларусь — Государственная фармакопея Республики Беларусь
ГХ — газовая хроматография
ДКИ — доклиническое (неклиническое) исследование
ЕАЭС — Евразийский экономический союз
ЕС — Европейский союз
ЕФ — Европейская фармакопея
ЕЭК — Евразийская экономическая комиссия
ИП — индивидуальный предприниматель
КИ — клиническое исследование (испытание)
КК — контроль качества
КО — количественное определение
ЛП — лекарственный препарат
ЛРС — лекарственное растительное сырьё
ЛС — лекарственное средство
ЛФ — лекарственная форма
ЛФФА — Лаборатория фармакопейного и фармацевтического анализа
МЗ — Министерство здравоохранения
МИ — медицинское изделие
МС — масс-спектрометрия
НД — нормативный документ
НПА — нормативный правовой акт
НС — наркотическое средство
ОЗ — организация здравоохранения
ОТД — общий технический документ
ОХЛП — общая характеристика лекарственного препарата
ПВ — психотропные вещества
РНПЦ — республиканский научно-практический центр
СМ — Совет Министров
СО — стандартный образец

СОП — стандартная операционная процедура
ТКП — технический кодекс установившейся практики
ТНПА — технический нормативный правовой акт
ТР — технический регламент
УП — унитарное предприятие
УФ — ультрафиолет
ФС — фармацевтическая субстанция
ЦЭИЗ — Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении
ЮЛ — юридическое лицо
AUC — площадь под кривой
BP — Британская фармакопея
CPR — сертификат фармацевтического продукта
CTD — Common Technical Document, общий технический документ
EDQM — European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению
GCP — Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика
GLP — Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика
GMP — Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика
GVP — Good Pharmacovigilance Practice, Надлежащая практика фармаконадзора
ICH — International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, (предназначенных) для применения человеком
USP — Фармакопея США

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

МЕТРОЛОГИЯ. СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЕДИНСТВА ИЗМЕРЕНИЙ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Метрология — наука об измерениях, методах и средствах обеспечения их единства, способах достижения требуемой точности измерений. Составляющие метрологии:

- законодательная метрология (нормативные правовые акты (НПА));
- фундаментальная метрология (теоретические проблемы измерений);
- прикладная метрология (применение НПА и теории на практике).

Измерение — процесс экспериментального получения одного или более количественных значений величины, которые могут быть обоснованно приписаны величине (то есть совокупность операций для определения значения величины).

Единство измерений — состояние измерений, при котором:

- 1) результаты выражены в *единицах величин*, допущенных к применению в Республике Беларусь (масса в кг, а не в фунтах и унциях);
- 2) обеспечена *метрологическая прослеживаемость* — результат измерения можно соотнести с национальным эталоном единицы величины (весы правильно измеряют массу, что подтверждается через поверку / калибровку этих весов);
- 3) показатели *точности* измерений не выходят за установленные границы с заданной вероятностью (близость между измеренным значением и истинным \pm).

Выполняя три указанных условия, обеспечивается единство измерений.

Обеспечение единства измерений — деятельность, направленная на достижение и поддержание единства измерений в соответствии с требованиями законодательства Республики Беларусь, а также правом Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Чтобы обеспечивалось единство измерений (выполнялись все три условия), действует целая система, включающая госорганы (и не только), НПА, реестры, разные формы надзора и оценки.

Система обеспечения единства измерений — совокупность субъектов обеспечения единства измерений, законодательства об обеспечении единства измерений, Государственного информационного фонда по обеспечению единства измерений, мер по государственному регулированию в области обеспечения единства измерений, включая государственный метрологический надзор, а также работ по метрологической оценке.

Субъекты обеспечения единства измерений — Президент, Совет Министров (СМ), Государственный комитет по стандартизации Респуб-

лики Беларусь (Госстандарт) и иные госорганы; юридические лица (ЮЛ), входящие в государственную метрологическую службу; подчиненные госорганам ЮЛ; ЮЛ, которые не являются госорганами, а также иностранные ЮЛ; индивидуальные предприниматели (ИП), государственные поверители, поверители и иные физические лица.

Законодательство об обеспечении единства измерений (НПА):

– закон Республики Беларусь от 05.09.1995 г. № 3848-XII «Об обеспечении единства измерений» (ред. 11.11.2019 г. № 254-3);

– постановление Госстандарта от 27.11.2020 г. № 76 «О государственной метрологической службе» (ред. 10.06.2021 г. № 65).

Государственный информационный фонд по обеспечению единства измерений (сайт <http://oei.by/>) — республиканский государственный информационный ресурс, содержащий сведения Государственного реестра национальных эталонов единиц величин Республики Беларусь, Государственного реестра средств измерений и стандартных образцов (СО) Республики Беларусь, иную информацию (сертифицированные СО, допущенные к применению; признание первичной поверки, выполненной за рубежом).

Государственное регулирование и управление в области обеспечения единства измерений осуществляются Президентом, СМ, Госстандартом и иными госорганами.

Государственный метрологический надзор — деятельность, направленная на предупреждение, выявление и пресечение нарушений законодательства об обеспечении единства измерений в сфере законодательной метрологии ЮЛ, ИП и иными субъектами, определенными президентом Республики Беларусь, участвующими в отношениях в области обеспечения единства измерений.

Метрологическая оценка (ранее — метрологический контроль) — совокупность работ, проводимых в целях обеспечения единства измерений. Включает:

- утверждение типа средства измерений, типа СО;
- поверку;
- калибровку;
- метрологическую экспертизу;
- аттестацию методик (методов) измерений;
- сличение результатов измерений.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Можно провести аналогию госорганов в сфере единства средств измерений и здравоохранении: Госстандарт ~ Министерство здравоохранения (МЗ) Республики Беларусь, Белорусский государственный институт метрологии (БелГИМ) ~ Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении (ЦЭИЗ).

Метрологическая служба — совокупность организационно и (или) функционально связанных между собой ЮЛ, их структурных подразделений либо структурное подразделение государственного органа, иного ЮЛ, деятельность которых направлена на обеспечение единства измерений. Виды:

- государственная метрологическая служба;
- метрологические службы госорганов, подчиненных государственным органам ЮЛ, а также иных ЮЛ.

Государственная метрологическая служба создается Госстандартом и включает в себя национальный метрологический институт (БелГИМ) и другие ЮЛ, подчиненные Госстандарту и уполномоченные им на проведение испытаний (15 региональных центров стандартизации, метрологии и сертификации — Брест, Барановичи, Пинск, Витебск, Орша, Полоцк, Гомель, Калинковичи, Гродно, Лида, Борисов, Молодечно, Слуцк, Могилев, Бобруйск).

Функции БелГИМ:

- проводит фундаментальные и прикладные научные исследования в области метрологии;
- участвует в формировании и реализации концепций развития государственной метрологической службы;
- участвует в пределах своих полномочий в совершенствовании законодательства об обеспечении единства измерений, разработке проектов документов, составляющих право ЕАЭС;
- разрабатывает проекты государственных научно-технических программ, направленных на разработку и модернизацию национальных эталонов единиц величин, и выполняет задания таких программ;
- вносит предложения по формированию инновационных проектов в области обеспечения единства измерений, направленных на формирование и совершенствование эталонной базы Республики Беларусь, и участвует в их реализации;
- проводит исследования эталонов единиц величин и по их результатам представляет эти эталоны для утверждения в качестве национальных эталонов единиц величин;
- осуществляет содержание национальных эталонов единиц величин, организует сличение национальных эталонов единиц величин с международными эталонами единиц величин или национальными эталонами единиц величин иностранных государств, обеспечивает при необходимости поверку / калибровку национальных эталонов единиц величин;
- проводит работы по признанию национальных эталонов единиц величин иностранными государствами;
- разрабатывает и издает рекомендации в области метрологии;

– осуществляет координацию и научно-методическое обеспечение сличения результатов измерений;

– осуществляет в качестве субъекта Системы обеспечения единства измерений Республики Беларусь взаимодействие с ЮЛ, входящими в государственную метрологическую службу, метрологическими службами государственных органов, подчиненных государственным органам ЮЛ, а также иных ЮЛ;

– осуществляет формирование и ведение Государственного информационного фонда по обеспечению единства измерений (сайт <http://oei.by/>), осуществляет взаимодействие со СМИ по вопросам обеспечения единства измерений;

– участвует в работе международных и региональных организаций по метрологии в пределах полномочий, определенных Госстандартом.

ЮЛ, входящие в государственную метрологическую службу, то есть региональные центры стандартизации, метрологии и сертификации, имеют право:

– проводить работы по метрологической оценке (в том числе калибровка, поверка);

– проводить метрологический аудит;

– участвовать в реализации концепций развития государственной метрологической службы;

– осуществлять в пределах своих полномочий консультирование по вопросам обеспечения единства измерений;

– участвовать в проведении работ по техническому нормированию и стандартизации в области обеспечения единства измерений;

– осуществлять разработку и производство средств измерений и СО;

– получать аккредитацию на поверку;

– получать аккредитацию на калибровку;

– получать полномочия на проведение испытаний в целях утверждения типа средства измерений или утверждения типа СОа, работ по метрологической оценке в сфере законодательной метрологии;

– разрабатывать методики испытаний в целях утверждения типа средства измерений, утверждения типа СО, методики (методы) измерений, поверки, калибровки;

– обжаловать в порядке, установленном законодательством, действия государственных инспекторов;

– вносить в Госстандарт предложения о приостановлении (запрете) производства и реализации средств измерений, а также о прекращении действия утверждения типа средства измерений, если по результатам первичной государственной поверки установлено, что средства измерений не соответствуют обязательным метрологическим требованиям.

**МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА: УТВЕРЖДЕНИЕ ТИПА СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ,
УТВЕРЖДЕНИЕ ТИПА СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА, ПОВЕРКА, КАЛИБРОВКА,
МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА, АТТЕСТАЦИЯ МЕТОДИК (МЕТОДОВ)
ИЗМЕРЕНИЙ, СЛИЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ**

Метрологическая оценка (ранее — метрологический контроль) — совокупность работ, проводимых в целях обеспечения единства измерений. Включает следующие виды работ:

- утверждение типа средства измерений, типа СО;
- поверка;
- калибровка;
- метрологическая экспертиза;
- аттестация методик (методов) измерений;
- сличение результатов измерений.

Средство измерений — техническое средство, предназначенное для измерений, имеющее метрологические характеристики, значения которых принимаются неизменными в течение определенного времени (весы, термогигрометр, термометр).

При *утверждении типа средства измерений* принимается решение о разрешении к применению средства измерений утвержденного типа на территории Республики Беларусь (например, термогигрометра конкретной модели).

Стандартный образец — образец материала (вещества), достаточно однородный и стабильный в отношении его определенных свойств, значения которых установлены с показателями точности измерений, пригодными для использования его для измерений и метрологической прослеживаемости / оценки качественных свойств материала (вещества) в соответствии с предполагаемым назначением (например, СО плотности жидкости, СО температуры плавления кофеина).

При *утверждении типа СО* принимается решение о разрешении к применению СО утвержденного типа на территории Республики Беларусь.

В ходе **поверки** подтверждается соответствие средства измерений обязательным метрологическим требованиям. Выражается через погрешность измерения (отклонение от истинного значения) — характеристика правильности измерений. Может осуществляться до реализации средств измерений, а также при их эксплуатации. Поверке могут подлежать средства измерений, применяемые при измерениях в сфере законодательной метрологии (государственная поверка) или вне сферы законодательной метрологии (поверка без слова «государственная»).

Государственную поверку осуществляют уполномоченные ЮЛ и иные ЮЛ, уполномоченные Госстандартом (государственные поверители). Поверку, кроме государственной поверки, могут осуществлять ЮЛ

и ИП в отношении средств измерений, применяемых при измерениях вне сферы законодательной метрологии. ЮЛ и ИП могут быть в добровольном порядке аккредитованы на такую поверку (такую поверку осуществляют поверители (без слова «государственные»)).

Поверка осуществляется в соответствии с методиками поверки, указанными в описании типа средства измерений. Результаты поверки удостоверяются свидетельством о поверке и (или) нанесением на средство измерений / на его эксплуатационную документацию знака поверки. Интервал времени между поверками (межповерочный интервал) для каждого средства измерений указан в Государственном реестре средств измерений Республики Беларусь. Так, например, для моделей термогигрометров и других электронных устройств, используемых в аптеке для измерения температуры и относительной влажности воздуха, межповерочный интервал составляет 12 месяцев (например, логгеры testo, Unitess). У ранее используемых гигрометров психрометрических ВИТ-1 и ВИТ-2 межповерочный интервал составлял 24 месяца.

В ходе **калибровки** устанавливается соотношение между значением величины, полученным с использованием средства измерений / эталона единицы величины, и значением величины, воспроизводимой / хранимой национальным эталоном единицы величины, эталоном единицы величины того же рода или СО, в целях определения действительных метрологических характеристик средства измерений. Выражается через неопределенность измерений (отклонения результатов от среднего) — характеристика точности измерений.

Калибровке могут подлежать средства измерений, применяемые при измерениях в сфере или вне сферы законодательной метрологии. Осуществляется:

– уполномоченными ЮЛ из числа ЮЛ, аккредитованных в соответствии с правилами аккредитации на калибровку, — средств измерений, применяемых при измерениях в сфере законодательной метрологии;

– ЮЛ и ИП, в добровольном порядке аккредитованные в порядке на калибровку, — средств измерений, применяемых при измерениях вне сферы законодательной метрологии.

Калибровка осуществляется в соответствии с методиками калибровки. В качестве методик могут использоваться методики калибровки, установленные международными, межгосударственными и государственными стандартами, а также методики калибровки, разработанные ЮЛ и ИП, осуществляющими калибровку, на основе иерархической схемы калибровки.

Интервал времени между калибровками устанавливается ЮЛ, ИП и иными физическими лицами, применяющими средства измерений, с учетом соблюдения метрологических требований к измерениям.

Требования к калибровке средств измерений, применяемых в сфере законодательной метрологии, устанавливаются с учетом требований ЕАЭС; вне сферы законодательной метрологии могут устанавливаться методиками калибровки, техническими актами по обеспечению единства измерений, локальными правовыми актами ЮЛ / ИП, осуществляющих калибровку.

В ходе **метрологической экспертизы** проводятся анализ и оценка правильности и полноты применения метрологических требований, связанных с обеспечением единства измерений.

Объектами метрологической экспертизы являются:

- технические нормативные правовые акты (ТНПА) в области технического нормирования и стандартизации (обязательно);
- проекты технических регламентов ЕАЭС (обязательно);
- проекты перечней стандартов, содержащих правила и методы исследований (испытаний) и измерений, в том числе правила отбора образцов, необходимые для применения и использования требований технического регламента ЕАЭС и осуществления оценки соответствия объектов технического регулирования (если Республика Беларусь определена в соответствии с ЕАЭС стороной, ответственной за разработку);
- техническая документация в части содержащихся в ней метрологических требований (добровольно);
- единичные экземпляры средств измерений / СО для применения при измерениях в сфере законодательной метрологии, результаты их исследований (в целях утверждения типа единичного экземпляра средства измерений / типа единичного экземпляра СО);
- средства измерений или СО, метрологические требования к ним (добровольно);
- данные о свойствах материалов (веществ) и физических константах (добровольно).

Результаты метрологической экспертизы оформляются **экспертным заключением**.

В ходе **аттестации методик (методов) измерений** проводятся теоретические и экспериментальные исследования и подтверждение соответствия методик (методов) измерений метрологическим требованиям к измерениям, а также своему назначению. Устанавливаются показатели точности получаемых результатов.

Аттестация методик (методов) измерений в сфере законодательной метрологии проводится БелГИМ в отношении:

- вновь разработанной методики (метода);
- ранее разработанной методики (метода) и не проходившей аттестацию;
- аттестованной методики (метода) в случае изменения области применения.

Аттестацию методик (методов) измерений при измерениях вне сферы законодательной метрологии, могут проводить ЮЛ и ИП, разрабатывающие / применяющие эти методики (методы) измерений, либо на основании договора иные ЮЛ и ИП.

Результаты аттестации методики (метода) измерений удостоверяются **свидетельством об аттестации** методики (метода) измерений.

В ходе **сличения результатов измерений** оцениваются результаты измерений одного и того же / нескольких подобных объектов измерений, выполненных двумя / более субъектами обеспечения единства измерений в соответствии с установленными условиями. Сличение результатов измерений применяется:

- для СО с оценкой погрешности или неопределенности в рамках утверждения типа СО;
- методик (методов) измерений для аттестации методик (методов) измерений;
- сравнительной оценки или установления эквивалентности результатов измерений, поверки, калибровки;
- оценки точности.

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Стандартные образцы (ГФ Республики Беларусь II, Т. 1, ст. 5.12) — обобщенное понятие, включающее стандартные вещества, стандартные препараты и эталонные спектры.

СО необходимы для проведения адекватного контроля качества (КК) фармацевтических субстанций (ФС) и ЛП: для идентификации, в испытаниях на чистоту и при количественном определении (КО) ФС и ЛП, а также для определения содержания компонентов в лекарственном растительном сырье (ЛРС) и ЛП растительного происхождения (это могут быть непосредственно активные вещества / маркеры, используемые для КО).

Необходимость использования СО предусматривается в фармакопейной статье / нормативном документе (НД) производителя по качеству. Если в частной / общей статье указан СО Европейской Фармакопеи (ЕФ) / другой СО, то только он принимается за официальный стандарт, то есть единственно надежный в спорных случаях эталон.

Первичный СО — СО, обладающий подходящими свойствами для целенаправленного использования, проверка пригодности которого осуществляется без сравнения с существующим СО.

Вторичный СО — СО, утвержденный путем сравнения с первичным СО. Вторичные СО используются в тех же целях, что и первичные, по которым они утверждены, и предназначены для сокращения использования первичных СО.

Международный СО — это первичный СО, который определяет Международную Единицу. Эквивалентность международного СО в Международных Единицах устанавливается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Стандартный образец ЕФ — СО, утвержденный и одобренный Европейской фармакопейной комиссией.

Фармакопейный стандартный образец (ФСО, chemical reference substance — CRS) — вещество / смесь веществ, предназначенные для использования, как указано в частной / общей статье Фармакопеи. Это первичные СО, исключение — ФСО, активность которых выражается в Международных Единицах (антибиотики). Такие образцы являются вторичными СО, соизмеримыми с международными СО.

Биологический стандартный препарат — вещество / смесь веществ, предназначенные для использования, как указано в частной / общей статье Фармакопеи. Это либо вторичные СО, активность которых выражается в Международных Единицах, либо первичные СО, которые могут использоваться для определения Европейской Фармакопейной Единицы. Могут использоваться другие подходящие единицы измерения (вирусный титр, число бактерий).

Стандартный материал — материал / вещество, одно / более свойств которых в достаточной мере однородны и установлены, чтобы использоваться для оценки прибора, методики измерения / материалов.

Аттестованный стандартный материал — стандартный материал, сопровождаемый сертификатом качества, одно / более свойств которого аттестуются процедурой, устанавливающей их прослеживаемость по отношению к точному значению единицы, в которой это свойство выражается, и для которого каждое значение, указанное в сертификате, сопровождается неопределенностью с установленным уровнем достоверности.

Применение стандартных материалов необходимо либо рекомендовано в частных / общих статьях Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ Республики Беларусь) в основном для калибровки и контроля удовлетворительной эффективности приборов.

**ТРЕБОВАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ К СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКЕ ДАННЫХ.
ВЫБОРКА, ВАРИАЦИОННЫЙ РЯД. ПРОВЕРКА ОДНОРОДНОСТИ ВЫБОРОК,
ИСКЛЮЧЕНИЕ ВЫПАДАЮЩИХ ЗНАЧЕНИЙ**

В ГФ Республики Беларусь II, Т. 1, ст. 5.3.1 изложены основные требования к статистической обработке результатов химического эксперимента.

Выборка — совокупность статистически эквивалентных результатов (вариант). В качестве такой совокупности можно, например, рассматривать ряд результатов, полученных при параллельных определениях содержания какого-либо вещества в однородной по составу пробе. Отдельные значения вариант выборки объема n принято обозначать через x_i ($1 \leq i \leq n$).

Необходимо упорядочить выборку в порядке возрастания, то есть представить в виде вариационного ряда: $x_1; x_2; \dots x_{n-1}; x_n$.

Метрологические характеристики методики анализа признаются достоверными, если выборка однородна, то есть не отягощена грубой погрешностью. Для проверки наличия грубых промахов применяется процедура проверки однородности выборки и исключения выпадающих значений. Расчеты зависят от размера выборки.

Если $n > 10$ (выборки *большого* объема) → после предварительного вычисления статистических характеристик \bar{x} , S^2 , S , $S_{\bar{x}}$ → для всех вариант должно быть выполнено:

$$|d_i| \leq 3s.$$

Варианты, для которых условие не выполняется, отбрасываются, и проводится новый цикл расчетов для выборки уменьшенного объема.

Если $n \leq 10$ (выборки *малого* объема) → без предварительного вычисления статистических характеристик. Для каждой из крайних вариант x_1 и x_n (которые предполагаются выпадающими) рассчитывают значения Q -критерия, исходя из величины размаха варьирования R :

если $n = 3 \dots 7$, то $R = |x_1 - x_n|$, то есть минус последнее;

если $n = 8 \dots 10$, то $R = |x_1 - x_{n-1}|$, то есть минус предпоследнее;

$$Q_1 = \frac{|x_1 - x_2|}{R}, Q_n = \frac{|x_n - x_{n-1}|}{R}$$

Полученные Q_1 и Q_n сравниваем с фармакопейным $Q(P_1; n)$ (ГФ Республики Беларусь II, Т. 1, таблица 11.-1). Для расчётов используем $P_1 = 95\%$. Только если рассчитанные значения Q_1 и $Q_n < Q(P_1; n)$, выборка считается *однородной*. Выборка признается *неоднородной*, если хотя бы одно из вычисленных значений Q_1 или Q_n превышает табличное значение $Q(P_1; n)$. Варианты x_1 или x_n , которым соответствует значение $Q(P_1; n)$, отбрасываются, и для полученной выборки выполняют новый цикл вычислений Q -критерия.

**АЛГОРИТМ РАСЧЕТА МЕТРОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДИКИ
ХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА: СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ, ЧИСЛО СТЕПЕНЕЙ
СВОБОДЫ, СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ, ДОВЕРИТЕЛЬНАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ,
ЗНАЧЕНИЕ t-КРИТЕРИЯ СТЬЮДЕНТА, ПОЛУШИРИНА ДОВЕРИТЕЛЬНОГО
ИНТЕРВАЛА, НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ СРЕДНЕГО РЕЗУЛЬТАТА**

Если доказано, что выборка однородна, для нее проводят расчет метрологических характеристик (среднее значение, число степеней свободы, стандартное отклонение, доверительную вероятность, значение t -критерия Стьюдента, полуширину доверительного интервала, неопределенность среднего результата).

Среднее выборки \bar{x} вычисляют как среднее арифметическое всех вариантов:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

Разброс вариант x_i вокруг среднего значения \bar{x} характеризуется величиной **стандартного отклонения S** (мера случайной погрешности). Квадрат этой величины S^2 называют **дисперсией** (мера воспроизводимости (сходимости) результатов). Иногда для этого предварительно определяют значения **отклонений d_i** и **число степеней свободы ν** (число независимых вариант):

$$\begin{aligned}d_i &= x - \bar{x} \\ \nu &= n - 1 \\ S^2 &= \frac{\sum x_i^2 - n\bar{x}^2}{\nu} \\ S &= \sqrt{S^2}\end{aligned}$$

Стандартное отклонение среднего результата $s_{\bar{x}}$ рассчитывают по формуле:

$$s_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Во многих случаях при КК лекарственных средств (ЛС) целесообразно использовать относительные (по отношению к \bar{x}) величины (r — relative): **относительное стандартное отклонение s_r** , **относительную дисперсию s_r^2** и **относительное стандартное отклонение среднего результата $s_{\bar{x},r}$** . Их рассчитывают по формулам:

$$\begin{aligned}S_r &= \frac{S}{\bar{x}} \\ S_r^2 &= \frac{S^2}{\bar{x}^2} \\ S_{\bar{x},r} &= \frac{s_r}{\sqrt{n}}\end{aligned}$$

Если метрологическая характеристика имеет в названии слово «относительный», то для ее расчета в знаменателе используют среднее \bar{x} .

Если метрологическая характеристика имеет в названии слово «среднего результата», то для ее расчета в знаменателе используют \sqrt{n} .

Эти относительные величины в зависимости от решаемой задачи могут выражаться также и в процентах к \bar{x} . В этом случае они часто обозначаются, соответственно, как RSD и RSD_x (прецизионность (точность) методики анализа):

$$RSD = S_r \cdot 100 \%$$

$$RSD_x = S_{\bar{x},r} \cdot 100 \%$$

Значение \bar{x} следует рассматривать как приближенную оценку реальной величины, имеющей истинное значение μ . Достоверность \bar{X} характеризуется величиной **доверительного интервала** $\bar{X} \pm \Delta_{\bar{x}}$, для которого с заданной доверительной вероятностью P выполняется условие:

$$(\bar{X} - \Delta_{\bar{x}}) \leq \mu \leq (\bar{X} + \Delta_{\bar{x}})$$

Расчет граничных значений доверительного интервала при известном значении стандартного отклонения S или для выборок большого объема:

$$(\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}}) = \bar{x} \pm \frac{U(P) \cdot S}{\sqrt{n}},$$

где $U(P)$ — табличное значение функции нормального распределения.

Для выборок *малого* объема значения доверительного интервала рассчитывают с использованием критерия Стьюдента (табличное значение $t(P, \nu)$ — ГФ Республики Беларусь II, Т. 1, таблица 11.-2):

$$(\bar{X} \pm \Delta_{\bar{x}}) = \bar{x} \pm \frac{t(P, \nu) \cdot S}{\sqrt{n}}$$

Далее рассчитывают **неопределенность среднего результата** $\bar{\varepsilon}$:

$$\bar{\varepsilon} = \Delta_{\bar{x},r} \cdot 100\% = \frac{\Delta_{\bar{x}}}{\bar{x}} \cdot 100\% = \frac{t(P_2, \nu) \cdot S}{\sqrt{n} \cdot \bar{x}}$$

Данные расчеты представлены для «двусторонних» доверительных интервалов. Они основаны на двустороннем t -распределении. Однако при решении вопросов гарантии качества продукции нередко возникает необходимость использования «односторонних» доверительных интервалов.

Например, для какого-нибудь ЛП границы допустимого содержания активного компонента установлены от 90 % до 110 % от номинального. В процессе анализа получено среднее значение содержания $x = 94$ % от номинального значения. Нас интересует, не выходит ли доверительный интервал за допустимые границы (90–110 %). В данном случае этот дове-

рительный интервал может выйти за пределы только нижней границы (90 %), но не нижней и верхней (110 %) одновременно. Вопрос о возможности выхода истинной величины μ за пределы верхней границы в данном случае не интересует (в связи с его крайне низкой вероятностью). Таким образом, истинное значение μ находится в интервале:

$$\bar{x} - \Delta_{\bar{x}} \leq \mu \leq \infty$$

СРАВНЕНИЕ ДВУХ МЕТОДИК ПО ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ

С целью выяснения значимости различия 2 методик анализа проводят сравнение их воспроизводимости. При сравнении воспроизводимости двух методик анализа с оценками дисперсий S_1^2 и S_2^2 ($S_1^2 > S_2^2$, то есть большее делим на меньшее), вычисляют **критерий Фишера F** , который характеризует достоверность различий между дисперсиями:

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2}$$

Рассчитанное значение сравнивают с табличным $F(P_1, \nu_1, \nu_2)$ (ГФ Республики Беларусь II, Т. 1, таблица 11.-5). Если рассчитанное значение больше табличного, то различия дисперсий статистически значимы и вторая методика более воспроизводима. Если рассчитанное значение меньше табличного, то дисперсии статистически значимо не различаются и методики не отличаются по воспроизводимости.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

АНАЛИТИЧЕСКАЯ МЕТОДИКА, ИСПЫТАНИЕ, ВИДЫ ИСПЫТАНИЙ

Аналитическая методика (методика анализа): 1) последовательность операций, посредством которых определяется свойство объекта; 2) способ проведения анализа, то есть детальное изложение всех операций, необходимых для выполнения испытания; 3) методика проведения испытаний ЛС, которая включает в себя подробное описание последовательности действий, необходимых для выполнения аналитического испытания (в том числе описание подготовки испытуемых образцов, СО, реактивов, использования оборудования, построения градуировочной кривой, используемых расчетных формул).

Испытание — аналитическая методика, описанная в частной статье, в совокупности с требованиями к получаемым по ней результатам. Результатом проведения испытания является ответ на вопрос, соответствует или нет данное ЛС требованиям частной статьи.

Виды испытаний:

1) **идентификация** (= подлинность, присутствие) → сравнить свойства испытуемого и эталонного образцов;

2) **контроль примесей** (= чистота):

– на КО примесей;

– на предельное содержание примесей;

3) **количественное определение** действующего вещества / других компонентов (например, консервантов).

С целью оценки соответствия ЛС требованиям частной статьи разрабатываются и валидируются аналитические методики, предназначенные для идентификации, контроля наличия и содержания примесей и КО. Разработка методик включает ряд этапов и должна быть научно обоснована.

ПРИНЦИПЫ РАЗРАБОТКИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК.

АЛГОРИТМ РАЗРАБОТКИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК.

ОСОБЕННОСТИ МЕТОДИК АНАЛИЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Разработка аналитической методики — комплекс работ, результатом проведения которых является установление последовательности действий и операций, посредством которых с заданной точностью, воспроизводимостью и правильностью можно определить свойства анализируемых объектов.

Примерный алгоритм:

1) определение объекта исследования (ФС, ЛП, ЛРС, примеси, биожидкости);

- 2) физические и химические свойства исследуемых веществ;
- 3) постановка цели разработки методики (идентификация, примеси, КО);
- 4) патентно-информационный поиск, анализ литературы;
- 5) выбор метода пробоподготовки (разложения пробы) при необходимости;
- 6) выбор метода анализа (физические, химические, инструментальные);
- 7) подбор параметров экстракции (высвобождения из лекарственной формы (ЛФ));
- 8) подбор условий определения;
- 9) валидация и апробация методики.

Особенности методик анализа ФС:

- подбор оптимального растворителя и разведения для испытаний;
- широкое применение физических методов (определение физических констант — температура кипения (плавления), вязкость);
- определение содержания характерных примесей (катионы, анионы, органические вещества);
- для биологических — определение биологической активности, веществ гистаминоподобного действия;
- ФС для изготовления стерильных ЛП — пирогенность, бактериальные эндотоксины.

Особенности методик анализа ЛП:

- извлечение вещества из ЛФ подходящим экстрагентом (высвобождение действующего вещества);
- устранение мешающего действия вспомогательного вещества (ВВ);
- использование фармацевтико-технологических испытаний (распадаемость, растворение);
- применение инструментальных методов (высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), спектрофотометрия);
- для биологических — биологические методы (иммуноферментный анализ, на животных);
- отдельные методики на ВВ (консерванты).

ИЗУЧЕНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ЭТАПЕ РАЗРАБОТКИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ. ПОДБОР УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭКСТРАКЦИЯ

Высвобождение — это способность «отдавать» действующее вещество из ЛФ в растворитель *in vitro*, что происходит за определенное время и с определенной скоростью. В результате чего происходит растворение веще-

ства в среде растворения. Полученный раствор после соответствующей пробоподготовки анализируется на содержание действующего вещества. Высвобождение должно быть максимально полным, в том числе для ЛФ с небольшим содержанием активных компонентов / завышенным содержанием.

Факторы, влияющие на высвобождение:

- тип аппарата (аппарат с мешалкой, проточная ячейка);
- природа среды растворения (полярные/неполярные растворители), ее объем;
- скорость вращения мешалки или скорость потока среды растворения;
- время отбора проб;
- аналитический метод КО действующего вещества, высвободившегося в среду растворения.

По скорости высвобождения ЛФ принято делить на 3 группы ЛФ:

- *1 группа* — таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; гранулы (время растворения которых превышает 5 мин); гранулы, покрытые оболочкой; капсулы;
- *2 группа* — таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы; гранулы и другие кишечнорастворимые твердые дозированные ЛФ;
- *3 группа* — таблетки, капсулы и гранулы с пролонгированным высвобождением.

При подборе условий экстракции (высвобождения действующих веществ), как правило, экспериментально изучают влияние следующих факторов:

- выбор *растворителя* и его концентрации (водные растворы с необходимой диэлектрической постоянной могут извлечь вещества соответствующей полярности).

Природа и концентрация растворителя подбирается опытным путем, исходя из полярности, наличия кислотных / основных свойств действующего вещества, возможности сольватации (гидратации) молекулами растворителя. Важным аспектом является селективность высвобождения, которая подразумевает применение таких растворителей, которые извлекают действующие вещества, практически не влияя на экстракцию ВВ;

- *время* (промежуток, в течение которого наступает динамическое равновесие), температура (фактор ускорения и обеспечения полноты экстракции, фактор деградации термолабильных веществ) и кратность экстракции (количество раз новых циклов экстракции, за которое действующее вещество извлекается наиболее полно);

- *соотношение фаз* (учитывает объем экстрагента, который извлекает наибольшую массу веществ);

- *степень измельченности* (косвенно отражает площадь соприкосновения частиц твердой фазы с экстрагентом).

Для ускорения процесса экстракции и обеспечения ее полноты достаточно часто применяют ультразвук. В частности, его применяют при экстракции биологически активных веществ из ЛРС. Воздействие ультразвука создает кавитацию и турбулентные потоки в жидком экстрагенте, в результате чего происходит быстрое набухание материала и растворение содержимого его клеток, увеличивается скорость обтекания частиц сырья экстрагентом, в пограничном диффузионном слое возникают турбулентные потоки. Молекулярная диффузия внутри частиц материала и в пограничном диффузионном слое практически заменяется конвективной, что приводит к интенсификации массообмена. В результате кавитации происходит разрушение внутренних структур материала, что ускоряет процесс перехода веществ в экстрагент за счет их вымывания.

Сильные турбулентные течения способствуют переносу масс, растворению веществ, происходит интенсивное перемешивание содержимого даже внутри материала, чего невозможно достичь другими способами экстракции. Кроме того, изменение давления при сжатии и разряжении при прохождении волны ультразвука, может вызывать эффект губки, при котором улучшается проникновение экстрагента в поры материала. На выход действующих веществ влияют интенсивность и продолжительность воздействия ультразвука.

**СВОЙСТВА ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕДУРУ РАЗРАБОТКИ
АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ. ВЫБОР АНАЛИТИЧЕСКИХ ДЛИН ВОЛН
ДЛЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ ОПРЕДЕЛЕНИЙ.
ОПТИМАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО РАЗДЕЛЕНИЯ**

На процедуру разработки аналитической методики влияют следующие свойства определяемого вещества:

- агрегатное состояние;
- летучесть;
- растворимость в полярных и неполярных растворителях;
- наличие ярко выраженной окраски;
- способность поглощать / испускать электромагнитное излучение;
- общая химическая реакционная способность;
- наличие функциональных групп;
- способность образования окрашенных/флуоресцирующих продуктов;
- химическая и микробиологическая устойчивость;
- возможность отдельного определения с родственными веществами и примесями;
- возможность образования малорастворимых соединений;
- участие в окислительно-восстановительных реакциях.

Выбор аналитических длин волн для спектрофотометрических определений. Как правило, аналитическая длина волны выбирается как длина волны, соответствующая характеристическому максимуму поглощения действующего вещества / продукта его реакции с экспериментально подобранным реагентом (фотометрические реакции). При этом максимум поглощения должен находиться в области длин волн, которые позволяют отличить определяемое вещество от сходных по структуре или примесей (селективное определение).

Условия проведения фотометрических реакций включают подбор следующих параметров:

– выбор реагента, его концентрации и объема — реагент должен обеспечивать образование окрашенных продуктов, которые можно определить в присутствии других компонентов;

– время проведения реакции — должны образовываться устойчивые продукты реакции / изучать их устойчивость во времени;

– вспомогательные реактивы, их концентрации и объем (например, для создания рН);

– разведение (для приемлемых значений оптических плотностей).

Оптимальные условия хроматографического разделения. Состав подвижной фазы зависит от полярности молекул разделяемых веществ и их сродством к ней. рН определяется наличием кислотных / основных группировок в молекулах определяемых веществ. Режим элюирования подбирается для максимально полного разделения хроматографических пиков с точки зрения оптимального времени анализа. Выбор сорбента (неподвижной фазы) для жидкостной хроматографии обусловлен липофильностью действующих веществ и их сродством к нему.

ТРЕБОВАНИЯ К ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК И ИСПЫТАНИЙ.

РЕШЕНИЕ КОЛЛЕГИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ ОТ 17.07.2018 г. № 113 «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ РУКОВОДСТВА ПО ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ». ТРЕБОВАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ К ВАЛИДАЦИИ

Все разработанные аналитические методики и испытания должны быть валидированы, то есть должны *обеспечивать воспроизводимые и достоверные результаты*, адекватные предназначению ФС и ЛП на всех стадиях производства, срока годности, хранения и применения. Таким образом, все методики испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции должны быть валидированы.

Валидация аналитической методики: 1) экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач; 2) документированное подтверждение обоснованности (правильности) выбора методики испытаний, гарантирующее получение ожидаемых и воспроизводимых результатов, соответствующих цели.

Повторная валидация (ревалидация) проводится при изменении схемы синтеза ФС, изменении состава ЛП, изменении аналитической методики. Повторная валидация не проводится, если производителем представлено соответствующее обоснование. Объем повторной валидации зависит от характера внесенных изменений.

Руководства по валидации аналитических методик:

– решение Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 17.07.2018 г. № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний ЛС»;

– ГФ Республики Беларусь II, т. 1, статья 5.3.2.

Назначение методики испытаний (подлинность / примеси / КО) должно быть четко определено, так как от этого зависит выбор валидационных характеристик, которые должны быть оценены в ходе валидации методики испытаний.

Валидационные характеристики — характеристики аналитических методик, подлежащие валидации, то есть каждую валидационную характеристику необходимо обсудить и подкрепить экспериментальными данными. Например, при разработке методики испытаний на подлинность обязательно подтвердить специфичность методики, соответственно, специфичность является валидационной характеристикой для методики испытаний на подлинность.

Любая валидация включает 3 этапа: 1) составление плана валидации; 2) проведение валидации; 3) составление отчета о валидации.

Перед проведением валидации методики составляется план валидации, в котором освещают следующие пункты:

- назначение валидации;
- цель и задачи валидации;
- обоснование выбора метода испытаний и средств измерений;
- последовательность выполнения испытаний;
- аттестация лабораторного оборудования;
- испытание пригодности системы;
- обоснование выбора валидационных характеристик;
- проверка приемлемости результатов испытаний;
- требования к оформлению данных валидации;
- требования к оформлению валидированной методики;
- обязанности и ответственность;
- сроки выполнения.

**ОСНОВНЫЕ ВАЛИДАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ: СПЕЦИФИЧНОСТЬ,
ПРАВИЛЬНОСТЬ, ПРЕЦИЗИОННОСТЬ, ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ,
ПРЕДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ЛИНЕЙНОСТЬ,
ДИАПАЗОН ПРИМЕНЕНИЯ, УСТОЙЧИВОСТЬ**

Специфичность — способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество независимо от других веществ (примеси, продукты деградации, ВВ, матрица (среда)), присутствующих в испытуемом образце.

Изучение специфичности проводят при валидации испытаний на идентификацию, примеси и КО. Не во всех случаях удастся подтвердить, что аналитическая методика специфична в отношении данного определяемого вещества (полная избирательность). В этом случае рекомендуется использовать сочетание 2 и более аналитических методик. Специфичность для различных видов испытаний означает подтверждение:

– при испытании на идентификацию — того, что методика позволяет идентифицировать именно определяемое вещество;

– при испытании на примеси — того, что методика позволяет правильно распознать примеси в образце (например, испытание на родственные соединения, тяжелые металлы, содержание остаточных растворителей);

– при КО — того, что методика позволяет установить содержание / активность именно определяемого вещества в образце.

Правильность — близость между принятым истинным (опорным) значением и полученным значением, которая выражается величиной открываемости.

Должна быть установлена для всего диапазона применения аналитической методики. В качестве истинного значения принимают значения, полученные для качественно и количественно охарактеризованных СО. Правильность оценивается не менее чем для 9 определений 3 различных концентраций, охватывающих весь диапазон применения (то есть 3 концентрации и 3 повтора для каждой), например, способом «введено-найдено».

Прецизионность (точность) — выражение близости (степени разброса) результатов (значений) между сериями измерений, проведенных на множестве проб, взятых из одной и той же однородной пробы, в предписанных методикой условиях.

Устанавливается для методик на КО и примеси. Прецизионность аналитической методики, как правило, выражается величиной дисперсии, стандартного отклонения или коэффициента вариации серии измерений.

Прецизионность устанавливается на 3 уровнях: 1) повторяемость (прецизионность внутри методики, сходимость); 2) промежуточная прецизионность (внутрилабораторная прецизионность, внутрилабораторная точность); 3) воспроизводимость (= межлабораторная точность).

Повторяемость (прецизионность внутри методики, сходимость) — прецизионность методики при выполнении повторных испытаний в одинаковых рабочих условиях (например, одним и тем же аналитиком или группой аналитиков, на одном и том же оборудовании, с одними и теми же реактивами и т.д.) в течение короткого промежутка времени.

Определяют путем выполнения не менее 9 определений концентраций, входящих в диапазон применения аналитической методики (3 концентрации и 3 повтора для каждой), или не менее 6 определений концентрации для образцов со 100 % содержанием определяемого вещества.

Промежуточная прецизионность (внутрилабораторная прецизионность, внутрилабораторная точность) — влияние вариаций внутри лаборатории (разные дни, разные аналитики, разное оборудование, разные серии (партии) реактивов) на результаты испытаний идентичных образцов, отобранных из одной и той же серии.

Воспроизводимость (= межлабораторная точность) — свойство, характеризующее прецизионность в *межлабораторных испытаниях* (межлабораторные сличения).

Предел обнаружения — наименьшее количество определяемого вещества в образце, которое может быть обнаружено, но необязательно точно количественно определено. Можно оценить 3 методами:

1) визуально путем анализа проб с известными концентрациями определяемого вещества и определения того минимального содержания, при котором вещество достоверно обнаруживается;

2) по отношению сигнал / шум — только к тем методикам, для которых наблюдается шум базовой линии. Сравнивают отношения сигнал / шум от проб с известными низкими концентрациями с сигналами холостых проб и устанавливают минимальную концентрацию, при которой определяемое вещество может быть достоверно обнаружено. Для оценки предела обнаружения приемлемой считается величина отношения сигнал / шум от 3 : 1 до 2 : 1;

3) по стандартному отклонению аналитического сигнала и наклону градуировочной кривой. Формула:

$$ПО = 3,3 \cdot \frac{s}{k}$$

где ПО — предел обнаружения; s — стандартное отклонение аналитического сигнала; k — тангенс угла наклона градуировочной кривой.

Предел КО — наименьшее количество вещества в образце, которое можно количественно определить с соответствующей прецизионностью и правильностью. Является необходимой валидационной характеристикой методик, используемых для определения низкого содержания веществ в образце, в частности для определения примесей и (или) продуктов деградации.

Можно оценить 3 методами:

1) визуально путем анализа проб с известными концентрациями определяемого вещества и оценкой того минимального содержания, при котором определяемое вещество поддается КО с приемлемой правильностью и точностью;

2) по отношению сигнал / шум — только к тем методам измерений, для которых наблюдается шум базовой линии. Сравнивают сигналы от образцов с известными низкими концентрациями определяемого вещества с сигналами холостых проб и устанавливают минимальную концентрацию, при которой определяемое вещество может быть достоверно определено количественно. Обычное отношение сигнал/шум составляет 10 : 1;

3) по стандартному отклонению аналитического сигнала и наклону градуировочной кривой. Формула:

$$\text{ПКО} = 10 \cdot \frac{s}{k}$$

где ПКО — предел КО; s — стандартное отклонение аналитического сигнала; k — тангенс угла наклона градуировочной кривой.

Линейность — прямо пропорциональная зависимость аналитического сигнала от концентрации (количества) определяемого вещества в образце в пределах диапазона применения (аналитической области) методики. Можно подтвердить напрямую на ФС (путем разведения основного стандартного раствора) / на отдельных навесках искусственных (модельных) смесей компонентов ЛП, используя предложенную методику.

Линейность оценивают визуально по графику зависимости аналитического сигнала как функции от концентрации (количества) определяемого вещества. При наличии четкой линейной зависимости полученные результаты обрабатывают подходящими статистическими методами (например, методом наименьших квадратов). Для установления линейности рекомендуется использовать как минимум 5 концентраций. Применение других подходов требует обоснования.

Диапазон применения (аналитическая область) — интервал между наибольшей и наименьшей концентрациями (количеством) определяемого вещества в образце (включая эти концентрации), для которого показано, что аналитическая методика имеет приемлемый уровень прецизионности, правильности и линейности.

Например: для методики КО действующего вещества в ФС или ЛП диапазон применения должен составлять 80–120 % от номинальной концентрации (содержания); для однородности дозирования — 70–130 % от концентрации (содержания), если для ЛП не обоснован более широкий диапазон в зависимости от ЛФ (дозированные ингаляторы).

Устойчивость (робастность) — способность аналитической методики быть устойчивой к влиянию небольших задаваемых изменений в усло-

виях проведения испытания, которая указывает на ее надежность при обычном (стандартном) использовании.

Это и есть показатель надежности методики при ее использовании в указанных условиях. Для этого устанавливают серию параметров пригодности системы (например, испытание на разрешение (resolution test)).

Общими вариациями параметров являются:

- стабильность растворов, используемых в аналитических методиках;
- время экстрагирования.

Параметрами вариации для жидкостной хроматографии являются:

- изменение рН подвижной фазы;
- изменение состава подвижной фазы;
- разные колонки (разные серии и поставщики);
- температура;
- скорость подвижной фазы (скорость потока).

Параметрами вариации для газовой хроматографии (ГХ) являются:

- различные колонки (разные серии и поставщики);
- температура;
- скорость газа-носителя

Оценка пригодности системы является неотъемлемой частью многих аналитических методик. Эти испытания основаны на концепции, что оборудование, электронная техника, аналитические операции и анализируемые образцы составляют целостную систему и требуют оценки в качестве таковой (исследовать как единое целое). Критерии пригодности системы должны быть установлены для конкретной методики и зависят от типа валидируемой аналитической методики, например, тест «Пригодность хроматографической системы».

ВАЛИДАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ИСПЫТАНИЙ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ, КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ И ПРЕДЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ НА ПРИМЕСИ, КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ)

Валидационные характеристики для валидации различных типов аналитических методик представлены в табл. 1.

Таблица 1

Валидационные характеристики	Тип аналитической методики			
	Испытания на идентификацию	Испытания на примеси		Количественные испытания – растворение (только измерение) – содержание (активность)
		Количественное содержание	Предельное содержание	
1	2	3	4	5
Правильность	–	+	–	+

1	2	3	4	5
Прецизионность:				
– повторяемость	–	+	–	+
– промежуточная прецизионность	–	+*	–	+*
Специфичность **	+	+	+	+
Предел обнаружения	–	–***	+	–
Предел количественного определения	–	+	–	–
Линейность	–	+	–	+
Диапазон применения	–	+	–	+

Примечание: «←» — данную характеристику не оценивают; «+» — данную характеристику оценивают. * Если определена воспроизводимость, определение промежуточной прецизионности не требуется. ** Недостаточная специфичность одной аналитической методики может быть компенсирована использованием одной или нескольких дополнительных аналитических методик. *** Может потребоваться в некоторых случаях (например, когда предел обнаружения и нормируемый предел содержания определяемой примеси близки).

ОСОБЕННОСТИ ВАЛИДАЦИИ ПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКИХ, СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИХ И ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Поляриметрические методики. Выбирают растворитель, позволяющий получать максимально возможный угол вращения α , и исследуют стабильность угла вращения испытуемого раствора в течение не менее 2 часов. Там, где возможно, используют линию D спектра натрия.

Идентификация: если анализируемое вещество представляет собой энантиомер, то используют удельное оптическое вращение $[\alpha_D^{20}]$ (является индивидуальной характеристикой каждого оптически активного вещества).

Примеси: подтверждение оптической чистоты энантиомера $[\alpha_D^{20}]$ (метод менее чувствителен, чем ВЭЖХ). Пределы $[\alpha_D^{20}]$ устанавливают с учетом возможного содержания примесей, при отсутствии данных об оптическом вращении примесей $\pm 5\%$ от среднего значения. При подтверждении того, что ФС является рацематом, устанавливают пределы от $-0,10^\circ$ до $+0,10^\circ$.

КО: используют СО с известной оптической чистотой (известно $[\alpha_D^{20}]$) и измеряют угол вращения α (прямо пропорционально связан с концентрацией).

Спектрофотометрические методики.

Идентификация: необходимо изучить специфичность путем сравнения спектров анализируемого вещества с эталонными спектрами (должны совпадать длины волн максимумов поглощения). Применение отношения оптических плотностей на разных длинах волн повышает специфичность.

Удельный показатель поглощения $A_{1\text{ см}}^{1\%}$ является индивидуальной характеристикой вещества.

Примеси: применимо в случае, когда анализируемые примеси вносят достаточный вклад в измеряемую оптическую плотность.

КО: измеряют оптическую плотность (A) раствора анализируемого вещества и далее рассчитывают концентрацию (c , %). Базируется на основном законе светопоглощения (закон Бугера-Ламберта-Бера):

$$A = -\lg T = \lg \frac{I_0}{I} = \varepsilon cl = A_{1\text{ см}}^{1\%} cl$$

Хроматографические методики.

Идентификация: доказательство того, что один хроматографический пик содержит одно вещество.

Примеси: разделение известных и возможных примесей с основным веществом.

КО: разделение основного вещества с другими, присутствующими в пробе.

При оценке пригодности хроматографической системы рассматривают:

- разрешение между близко расположенными пиками (не менее 1,5);
- селективность;
- факторы асимметрии пиков (0,8–1,5);
- эффективность разделения (не менее 3000 теоретических тарелок);
- отклонения во временах удерживания и площадях пиков при повторных заколах.

ПОДГОТОВКА ОТЧЕТА О ВАЛИДАЦИИ

По итогам проведения валидации оформляется отчет о валидации, который включает:

- градуировочные графики;
- характерные хроматограммы с идентификацией определяемых компонентов или с указанием неидентифицированных примесей;
- результаты в форме таблиц, математические расчеты и статистическую обработку данных;
- выводы и заключение о соответствии полученных данных критериям приемлемости;
- отклонения, возникшие в ходе проведения исследований;
- выводы о правильности методики;
- рекомендации.

Методики анализа, включаемые в ГФ Республики Беларусь и НД по качеству, разрабатываются для ФС, ЛП, ЛРС, ВВ, реактивов на основе титриметрических, спектрофотометрических, хроматографических и прочих методов анализа и обязательно подвергаются валидации.

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ПОНЯТИЯ «ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ» И «ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ»

В соответствии в последней редакции Закона Республики Беларусь от 20.07.2006 г. № 161-З «Об обращении ЛС» (ред. 13.05.2020 г. № 13-З) изменились некоторые термины в области обращения ЛС. В частности, вместо термина «оригинальное ЛС» используется термин «оригинальный ЛП», а вместо термина «генерическое ЛС» используется термин «воспроизведенный ЛП (генерик, дженерик)». Определения новых терминов приводятся в НПА ЕАЭС, а именно в решении Совета ЕЭК от 03.11.2020 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (ред. 17.03.2022 г. № 36).

Оригинальный ЛП — ЛП с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке на основании досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность. На рынке Республики Беларусь около 20 % зарегистрированных ЛП являются оригинальными.

Примеры оригинальных ЛП: «Виагра» (силденафил), «Депакин» (вальпроевая кислота), «Лирика» (прегабалин), «Прозак» (флуоксетин), «Кавинтон» (винпоцетин), «Трентал» (пентоксифиллин), «Сирдалуд» (тизанидин), «Де-нол» (висмут), «Мотилиум» (домперидон), «Диабетон» (гликлазид), «Вольтарен» (диклофенак), «Лазолван» (амброксол), «Конкор» (бисопролол), «Норваск» (амлодипин), «Липримар» (аторвастатин), «Верошпирон» (спиронолактон), «Предуктал» (триметазидин), «Аспирин» (ацетилсалициловая кислота), «Плавикс» (клопидогрел), «Прадакса» (дабигатран), «Престариум» (периндоприл), «Тритаце» (рамиприл), «Омник» (тамсулозин), «Ламизил» (тербинафин), «Зовиракс» (ацикловир), «Валтрекс» (валацикловир), «Сумамед» (азитромицин), «Вильпрафен» (джозамицин), «Монурал» (фосфомицин), «Ровамицин» (спирамицин), «Макропен» (мидекамицин).

Воспроизведенный ЛП (генерик — по законодательству Республики Беларусь, **дженерик** — по законодательству ЕАЭС) — ЛП, который имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же ЛФ, что и оригинальный препарат, и биоэквивалентность которого оригинальному ЛП подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

Воспроизведенные ЛП размещаются на рынке после окончания срока действия патентной защиты оригинальных ЛП (обычно 20 лет), при этом

могут отличаться от оригинального ЛП по ВВ. Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы / производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и эффективность существенно не отличаются. Различные ЛФ для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же ЛФ.

Согласно Закону № 161-З разработка ЛС включает:

- 1) поиск новых фармакологически активных веществ/их комбинаций;
- 2) последующее изучение их свойств;
- 3) разработку технологии промышленного производства и методов КК ЛС;
- 4) доклинические (неклинические) исследования (ДКИ);
- 5) клинические исследования (испытания) (КИ).

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ ОРИГИНАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА В РАМКАХ СИСТЕМЫ НАДЛЕЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРАКТИК

Этап 1. Скрининговые исследования, выбор потенциальных субстанций → R&D (Research and Development, Исследования и разработка) либо GRP (Good Research Practice, Надлежащая исследовательская практика):

- определяется цель исследования (медицинская и/или коммерческая);
- проводится патентно-информационный поиск;
- составляется дизайн проекта исследования;
- выбирается исходная химическая структура для дальнейших синтезов;
- проводится синтез веществ (из 10000 на следующий этап поступают 20–30 наиболее активных).

Этап 2. ДКИ — проводят на животных / *in vitro* → GLP (Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика):

- Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения ЛС»;
- Решение Коллегии ЕЭК 26.11.2019 г. № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП».

Доклиническое (неклиническое) исследование ЛС — химическое, физическое, биологическое, микробиологическое, фармакологическое, токсикологическое либо другое экспериментальное исследование / серия исследований по изучению ЛС путем применения научных методов оценок в целях изучения его специфического действия / доказательств безопасности для здоровья человека. Включает две фазы.

По окончании ДКИ проводят промышленный синтез перспективных веществ, создают ЛФ на их основе, подготавливают аналитическую документацию, закладывают образцы на хранение.

Этап 3. Клинические исследования — проводят на людях → GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика) → решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС».

Клиническое исследование (испытание) ЛП (КИ) — изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств ЛП в процессе его медицинского применения субъектом исследования, в том числе процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения: 1) доказательств безопасности и эффективности ЛП; 2) данных о нежелательных реакциях организма человека на медицинское применение ЛП; 3) об эффекте его взаимодействия с другими ЛП, пищевыми продуктами. Включает 4 фазы (I–III фазы до регистрации и IV фаза после регистрации).

Фаза I КИ — на здоровых добровольцах (20–80):

- переносимость данного ЛП;
- фармакокинетика на людях (абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция);
- высшие суточные и разовые дозы;
- предварительная оценка безопасности (нежелательные реакции).

Фаза II КИ — на добровольцах с целевым заболеванием, в отношении которого разрабатывается ЛП (100–300):

- эффективность и подбор режима дозирования;
- обязательно наличие контрольной группы (сравнение с плацебо / «золотым стандартом» в лечении данного заболевания).

Фаза III КИ — на добровольцах с целевым заболеванием и сопутствующей патологией (1000–3000):

- эффективность и безопасность при сопутствующих заболеваниях;
- возможные лекарственные взаимодействия.

Этап 4. Выход ЛП на фармацевтический рынок: регистрация, промышленное производство, реализация и медицинское применение → GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика), GDP (Good Distribution Practice, Надлежащая дистрибьюторская практика), GPP (Good Pharmacy Practice, Надлежащая аптечная практика), GSP (Good Storage Practice, Надлежащая практика хранения).

Фаза IV КИ — в условиях медицинского применения пациентами фармаконадзор — сбор данных о нежелательных последствиях применения ЛП → GVP (Good Pharmacovigilance Practice, Надлежащая практика фармаконадзора) → решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 87 «Об

утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС» (в ред. 19.05.2022 г. № 81).

Как правило, к моменту выхода ЛП на рынок удается выявить лишь около 50 % его нежелательных реакций. Как правило, это частые реакции (частота развития от 1 до 10 %), которые фармакологическими свойствами ЛП и которые можно было выявить в процессе проведения КИ. Соответственно, на момент регистрации ЛП, а значит, на момент согласования инструкции по медицинскому применению известно не обо всех аспектах безопасности и эффективности ЛП. После выхода на рынок ЛП начинает применяться большим количеством пациентов (относительно количества испытуемых в ходе КИ). На этапе медицинского применения возможно выявление редких и очень редких нежелательных реакций, изменений в соотношении «польза – риск». В рамках фармаконадзора все субъекты обращения ЛП участвуют в сборе информации о ЛП (уполномоченные органы — МЗ Республики Беларусь через УП «ЦЭИЗ» (Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория), фармацевтические предприятия (представительства) — Уполномоченное лицо по фармаконадзору, медицинские и фармацевтические работники, пациенты).

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАМКАХ СИСТЕМЫ НАДЛЕЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРАКТИК

Разработка воспроизведенных ЛП представляет собой менее длительный процесс по сравнению с созданием оригинальных ЛП. Объем научных исследований при разработке воспроизведенного ЛП значительно меньше, чем оригинального, т. к. для оригинального ЛП уже установлены безопасность и эффективность в ходе ДКИ и КИ. Чтобы экстраполировать результаты ДКИ и КИ, проведенных в отношении оригинального ЛП, на воспроизведенный ЛП, как правило, необходимо доказать эквивалентность воспроизведенного ЛП оригинальному (провести исследования биоэквивалентности).

Как правило, исследования биоэквивалентности (БЭИ) проводятся для воспроизведенных ЛП вместо КИ. Требования к проведению БЭИ утверждены решением Совета ЕЭК от 03.12.2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности ЛП в рамках ЕАЭС» (ред. 04.09.2020 г. № 67).

Концепция разработки воспроизведенного ЛП включает следующие этапы:

1) разработка маркетингового плана (анализ продаж на фармацевтическом рынке, выбор ЛП-прототипа, вырабатывается стратегия и тактика разработки с учетом предполагаемой прибыли и затрат);

- 2) создание ЛФ, подготовка технологической и аналитической документации;
- 3) испытания стабильности ЛП.
- 4) БЭИ ЛП;
- 5) регистрация ЛП;
- 6) выход ЛП на фармацевтический рынок (промышленное производство, реализация и медицинское применение).

ОСНОВНЫЕ СТРАТЕГИИ ПОИСКА НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Современные ЛС получают различными способами. Наибольшее количество ЛС синтезируют химическими / биотехнологическими методами, кроме того, в качестве источников используют природные источники (ЛРС, ткани и органы животных, минеральное сырье). Из ЛРС выделяют алкалоиды, фенольные гликозиды, терпены, сердечные гликозиды, витамины, эфирные и жирные масла, белки, углеводы. Гормональные ЛС могут быть выделены из сырья животного происхождения (органы и ткани животных). Большинство современных биотехнологических ЛП получают: 1) путем культивирования микроорганизма-продуцента; 2) биосинтеза вещества, являющимся метаболическим предшественником получаемого ЛС; 3) биосинтеза с использованием микроорганизмов-мутантов, 4) методом рекомбинантной ДНК; 5) культивированием клеток животных и растений и др. Полусинтетический способ применяется для получения алкалоидов, витаминов, гормонов, анаболических стероидных средств, антибиотиков и др. Для получения неорганических ЛС используется минеральное сырье (природные растворы — воды озер и морей; минералы — сильвинит, карналлит).

Основные стратегии поиска новых фармакологически активных веществ:

– **фармакологический скрининг** (компонентов ЛРС, сырья животного и минерального происхождения, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, продуктов химического и биотехнологического синтеза);

– **воспроизведение биогенных** веществ (адреналин, норадреналин, простагландины, окситоцин, вазопрессин);

– **химическая модификация** структуры известных ЛС (при сохранении фармакофора) путем введения в их структуру различных радикалов, например, путем введения атомов фтора в химическую структуру были получены фторхинолоны и фторированные глюкокортикоиды);

– **молекулярное конструирование** — на основе современных данных о трехмерных изображениях активных центров рецепторов и ферментов и подборе к ним молекул, конфигурация которых наиболее точно соот-

ветствует форме центров; так были получены ингибиторы нейраминидазы как новая группа противовирусных ЛС (вирусы гриппа);

– «случайные» открытия (например, пенициллин из плесени Флемингом).

Фармакологический скрининг — метод поиска веществ с определенным типом фармакологической активности среди множества химических соединений. Впервые фармакологический скрининг применил немецкий ученый Домагк, проводивший поиск антимикробных средств среди соединений для крашения тканей. Так был открыт красный стрептоцид, давший начало разработке группы сульфаниламидов. Проведение скрининга весьма затратный процесс, однако, в ходе его реализации можно отобрать активные соединения с потенциально высокой коммерческой выгодой. Подобные исследования проводятся не на фармацевтических производствах, а в химических и биологических лабораториях, которые могут продавать патенты и технологии получения активных фармацевтических ингредиентов фармацевтическим концернам. К этому же пути относится и скрининг фармакологической активности компонентов ЛРС, сырья животного происхождения, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и минерального сырья.

Соединение-лидер — субстанция, которая представляет особый интерес для дальнейшего изучения как ЛС. Соединение-лидер, как правило, должно соответствовать правилу Липински («правило пяти»):

– молекулярная масса не более 500 Да;
– липофильность $\lg P < 5$ (константа распределения в системе октанол-вода);

– не более 5 доноров водородной связи;

– не более 10 атомов азота и кислорода (акцепторы водородной связи).

Комбинаторный синтез — применение комбинаторных процессов для получения набора соединений из набора строительных блоков. В результате такого синтеза формируются комбинаторные библиотеки (наборы соединений, у которых есть остов (центральная молекула), общая для всех членов библиотеки). Способы:

1) **твердофазный синтез** — проведение реакций на модифицированной полимерной подложке. В этом случае сложная молекула иммобилизуется на поверхности полимера в ходе последовательности реакций, а затем, на заключительном этапе, отщепляется от твердой подложки после определенных химических превращений. Связь молекулы и подложки осуществляется при помощи линкера. В качестве линкера могут выступать аминные, гидроксильные, силильные, хлорметильные и другие группы;

2) **параллельный синтез**: а) метод «чайных пакетиков» (пористые пакеты с гранулами полимера последовательно помещают в стаканчики с реагентами); б) автоматический параллельный синтез (в автоматических

синтезаторах твердая подложка в форме иголки помещается в каждую реакционную емкость);

3) метод **синтеза смесей** («mix and split») — например, синтез смеси продуктов (трипептиды), выделение активных компонентов (активных трипептидов) и их идентификация («развертка» смеси (определение последовательности аминокислот)).

Молекулярный докинг — метод молекулярного моделирования, который включает процесс подстыковки лиганда в лигандсвязывающий центр рецептора, чтобы предсказать наиболее выгодные положения и ориентацию лигандов. Используют специальные компьютерные программы (например, AutoDock).

Драг-дизайн → метод **QSAR** (quantitative structure–activity relationship) — установление количественной зависимости между активностью (токсичностью) и структурой серии соединений. Используют дескрипторы (математическое представление химической информации) и специальные компьютерные программы (например, MultiCASE). На основании QSAR можно будет предсказывать активность новых соединений, близких по структуре к изучаемым:

– метод *Ганча* — линейная зависимость между биологической активностью и физико-химическими свойствами вещества;

– метод *Фри-Уилсона* — основан на аддитивном вкладе различных групп в общую фармакологическую активность.

Биоизостеризм — явление, когда замена атомов / групп атомов в молекуле на другие атомы (группы атомов) не приводит к изменению биологической активности исходной молекулы (например, бензольное кольцо ~ пиридин ~ тиофен).

Пролекарства — соединения, фармакологически неактивные / с незначительной активностью, после биотрансформации в организме образующие фармакологически активные метаболиты (например, ацетилсалициловая кислота → салициловая кислота, валацикловир → ацикловир).

Мягкие лекарства — соединения, разрушающиеся в организме до предсказуемых нетоксичных и неактивных метаболитов после выполнения своей терапевтической функции (например, адапролол).

Двойные лекарства — ЛС, содержащие два фармакофора, ковалентно связанные между собой (например, хлоргексидин).

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Жизненный цикл ЛП включает следующие основные этапы:

- **разработка** и создание ЛП — только затраты (\$ 1 млн – 1 млрд);
- **выведение** на фармацевтический рынок — широкая рекламная компания, активное использование медицинских представителей;

- **рост** продаж — ЛП выходит на «нулевую» окупаемость;
- «**зрелость**» — продажи не растут, но и не падают — производитель получает стабильную прибыль;
- «**спад**» — прибыли снижаются — производитель стремится замедлить падение продаж созданием комбинированных ЛП, других дозировок, ЛФ, снижением цены;
- «**закат**» — уход ЛП с фармацевтического рынка.

Так, у оригинальных ЛП стадия роста характеризуется интенсивным увеличением продаж в сжатые сроки, что позволяет получать большую прибыль уже на начальном этапе. В этот период оригинальные ЛП имеют патентную защиту (в течение 20 лет), что ограничивает возможность выхода на рынок фирм-конкурентов с воспроизведенными ЛП, но фаза спада у оригинальных ЛП проходит быстрее в связи с мощной конкуренцией (истечение срока патентной защиты) со стороны воспроизведенных ЛП.

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Лекарственный растительный препарат — ЛП, содержащий в качестве активных компонентов исключительно ЛРС и (или) препараты на его основе.

Лекарственное растительное сырье — свежие или высушенные растения, водоросли, грибы или лишайники либо их части, цельные или измельченные, используемые для производства ЛС.

Основные этапы разработки лекарственного растительного препарата:

- 1) выбор перспективного растения и его части (научная литература, опыт применения в традиционной медицине) с учетом ресурсной базы, изучение химического состава;
- 2) прогноз активности биологически активных веществ, выбор группы действующих веществ;
- 3) определяют аналитические и фармакологические маркеры;
- 4) изучают экстракцию действующих веществ, разрабатывают методики их анализа и технологии получения ЛФ. Учитывают природу экстрагента;
- 5) подготавливают нормативную документацию по качеству с учетом сроков годности и условий хранения, фазы заготовки и режима сушки ЛРС;
- 6) изучают токсичность и фармакологическую активность полученных ЛФ.

МОДЕЛИ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ЭТАПЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЙ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЙ

Доклиническое (неклиническое) исследование ЛС — химическое, физическое, биологическое, микробиологическое, фармакологическое, токсикологическое либо другое экспериментальное исследование (серия исследований) по изучению ЛС путем применения научных методов оценок в целях изучения его специфического действия / доказательств безопасности для здоровья человека. ДКИ не проводятся на физических лицах. ДКИ должны проводиться с соблюдением требований Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС.

Безопасность — изучение токсичности, **эффективность** — изучение специфического действия (например, противовоспалительного, гепатопротекторного и т. д.).

Правила надлежащей лабораторной практики ЕАЭС (GLP ЕАЭС) — совокупность требований к организации, планированию и проведению ДКИ, оформлению результатов и КК ДКИ.

НПА в области ДКИ:

1) решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения ЛС»;

2) решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 г. № 202 «Об утверждении Руководства по ДКИ безопасности в целях проведения КИ и регистрации ЛП».

В ходе ДКИ проводят следующие исследования (направления ДКИ): фармакодинамические, фармакокинетические, токсикологические.

Таблица 2

Фармакодинамика ЛС	Фармакокинетика ЛС	Токсикология ЛС
– первичная и вторичная фармакодинамика; – фармакология безопасности; – фармакодинамические лекарственные взаимодействия	– абсорбция; – распределение; – метаболизм; – выведение; – фармакокинетическое лекарственное взаимодействие	– общая токсичность; – генотоксичность; – канцерогенность; – репродуктивная токсичность; – эмбриотоксичность; – местная переносимость

Виды ДКИ:

– исследования *in vitro* – в качестве тест-систем используются не многоклеточные целостные организмы, а микроорганизмы, или материал, изолированный от целостных организмов, или их имитация. Большинство исследований *in vitro* являются краткосрочными исследованиями;

– исследования *in vivo* – лабораторные животные как тест-системы.

ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА: СТРУКТУРА ДОКУМЕНТА, ТРЕБОВАНИЯ К ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ, ПЛАНУ (ПРОГРАММЕ, ПРОТОКОЛУ) ДОКЛИНИЧЕСКОГО (НЕКЛИНИЧЕСКОГО) ИССЛЕДОВАНИЯ, ТЕСТ-СИСТЕМАМ

Правила утверждены решением № 81 и разработаны с целью гармонизации с законодательством Евросоюза. Испытуемые объекты (потенциальные ЛС) могут быть как синтетической природы, так и биогенного происхождения, а также представлять собой живые организмы. Целью исследования этих объектов является получение данных о свойствах / безопасности ЛС для здоровья человека и окружающей среды.

Правила применяются в отношении ДКИ безопасности для здоровья человека и окружающей среды, проведение которых необходимо для регистрации ЛС, и включают 9 разделов:

- 1) общие положения;
- 2) определения;
- 3) основные положения;
- 4) проведение исследования (спонсор, руководитель, план);
- 5) оформление результатов исследования;
- 6) хранение документов и материалов;
- 7) инспектирование;
- 8) процедура урегулирования разногласий между уполномоченными органами и испытательной лабораторией;
- 9) обеспечение качества.

ДКИ проводятся в исследовательской организации согласно плану исследования на тест-системах, в том числе на лабораторных животных.

Исследовательская организация (испытательная лаборатория, испытательный центр) — лаборатория (организация), имеющая необходимую материально-техническую базу и квалифицированный персонал для проведения ДКИ в соответствующей области (например, Институт биоорганической химии НАН Беларуси; Лаборатория экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии БГМУ). Решение о предоставлении исследовательской организации права на проведение ДКИ принимает МЗ Республики Беларусь (разрешение выдается на 5 лет).

План (протокол, программа) исследования — документ, содержащий основные задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты, организацию и планирование ресурсов ДКИ (включая его этапы и части), а также меры по обеспечению безопасности участвующих в нем систем.

Перед началом каждого ДКИ должен быть написан план исследования. План *согласуется* руководством испытательной лаборатории и спонсором; *проверяется* лицом, ответственным за систему обеспечения каче-

ства; *утверждается* подписью руководителя исследования с указанием даты и содержит следующую информацию:

- идентификация исследования, исследуемого вещества (ЛС) и образца сравнения (контрольного образца):

- название с кратким описанием дизайна исследования;

- цели и задачи исследования;

- идентификация вещества (ЛС) (код, IUPAC, CAS-номер, биологические свойства);

- исследуемое вещество (ЛС) (его описание и характеристики);

- информация о спонсоре (разработчике) и испытательной лаборатории:

- название и адрес спонсора (разработчика);

- названия и адреса задействованных испытательных лабораторий;

- ФИО и адрес руководителя исследования;

- ФИО и адрес ведущего исследователя, фамилии исследователей;

- даты (утверждения плана с подписями, начала и завершения работ);

- проведение ДКИ (тест-системы с обоснованием выбора, способы и пути введения исследуемого вещества (ЛС), уровни доз / концентрация, частота, продолжительность; хронология; статистическая обработка);

- документация по ДКИ (что должно быть заполнено и сохранено).

Тест-система — используемая в исследовании биологическая (животные, растительные, микроорганизмы), химическая, физическая система, аналитическое оборудование или их комбинация.

Испытательная лаборатория, проводящая ДКИ должна иметь документально оформленную систему обеспечения качества для гарантии того, что исследования проводятся согласно GLP ЕАЭС. Система обеспечения качества должна иметь утвержденные стандартные операционные процедуры (СОП), в которых подробно и последовательно описывается порядок осуществления всех лабораторных и производственных операций, включая:

- поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранение и уничтожение (утилизацию) исследуемых веществ (ЛС) и образцов сравнения;

- обслуживание и поверку измерительных приборов и оборудования;

- приготовление реактивов, питательных сред, кормов;

- ведение записей, отчетов и их хранение;

- обслуживание помещений, в которых проводится исследование;

- прием, транспортировку, размещение, описание, идентификацию исследуемых веществ и тест-систем;

- осуществление плана (протокола, программы) по обеспечению качества ДКИ.

ТРЕБОВАНИЯ К ПЕРСОНАЛУ ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКОГО (НЕКЛИНИЧЕСКОГО) ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении ДКИ задействованы следующие лица: руководство испытательной лаборатории; лица, ответственные за систему обеспечения качества; руководитель исследования; ведущий исследователь; персонал, участвующий в ДКИ.

Руководство испытательной лаборатории:

- обеспечивает наличие достаточного количества сотрудников, оборудования, средств и материалов для проведения исследования;
- обеспечивает ведение учета записей о квалификации, обучении, опыте и компетенции специалистов и технического персонала лаборатории;
- обеспечивает четкое понимание обязанностей всеми сотрудниками лаборатории и обеспечивает их соответствующие обучение и подготовку;
- утверждает СОП, обеспечивает их выполнение;
- обеспечивает наличие системы обеспечения качества и назначает лиц, ответственных за систему обеспечения качества;
- назначает руководителя исследования из числа сотрудников лаборатории, имеющих соответствующую квалификацию, перед началом каждого исследования;
- в случае проведения многоцентрового исследования назначает при необходимости ведущего исследователя, имеющего соответствующее образование, квалификацию и опыт;
- обеспечивает утверждение руководителем исследования плана исследования;
- контролирует, чтобы руководитель исследования предоставил утвержденный план исследования персоналу отдела обеспечения качества;
- обеспечивает ведение обновляемого перечня СОП (с сохранением предыдущих редакций);
- назначает сотрудника, ответственного за ведение архива;
- обеспечивает ведение основного графика;
- в случае проведения многоцентрового исследования обеспечивает взаимодействие руководителя исследования, ведущего исследователя, лиц, ответственных за систему обеспечения качества, и персонала, участвующего в проведении ДКИ;
- определяет процедуры для контроля использования компьютеризированных систем, обеспечивает их валидацию, функционирование и обслуживание.

Лица, ответственные за систему обеспечения качества, назначаются руководителем испытательной лаборатории. Эти независимые лица

не должны быть задействованы одновременно в проведении исследования и проверке качества этого исследования. Обязанности:

- разработку СОП и их внедрение в испытательной лаборатории, систематическая проверка их соблюдения;

- проведение инспекции с целью подтверждения соответствия исследования настоящим Правилам, доступности для персонала плана исследования и СОП, а также подтверждение факта их исполнения при проведении исследования;

- проверку заключительных отчетов для подтверждения того, что методы, процедуры, наблюдения и результаты изложены точно и в полной мере отражают первичные данные исследований;

- сообщение в письменном виде (отчет) о результатах инспекций руководству испытательной лаборатории, руководителю исследования, ведущему исследователю и, при необходимости, другим руководящим работникам;

- подготовку и подписание заключения, прилагаемого к заключительному отчету, в котором указываются типы инспекций, даты проведения, включая информацию об этапах ДКИ, даты передачи результатов инспектирования руководству испытательной лаборатории, руководителю исследования и ведущему исследователю.

Руководитель исследования является централизованным контролирующим лицом в исследовании и несет ответственность за проведение исследования в целом и подготовку заключительного отчета о проведенном исследовании. Обязанности:

- согласовывает план исследования и вносимые в него изменения, заверяет их подписью с указанием даты;

- организует проведение ДКИ, распределяет обязанности между участниками исследования;

- контролирует своевременное предоставление персоналу отдела обеспечения качества копии плана исследования и изменений;

- обеспечивает предоставление персоналу плана исследования, СОП;

- отвечает за оформление плана исследования, заключительного отчета и вносимых в них изменений;

- обеспечивает соблюдение процедур, указанных в плане исследования, оценивает и документирует влияние отклонений от плана исследования;

- обеспечивает правильное документальное оформление и регистрацию ответственным персоналом всех полученных первичных данных;

- контролирует проведение валидации компьютеризированных систем, используемых в исследовании;

– подписывает заключительный отчет (с указанием признания ответственности за достоверность данных и соответствия исследования GLP ЕАЭС);

– контролирует архивирование плана исследования, заключительного отчета, первичных данных и всей документации после окончания (прекращения) ДКИ.

Ведущий исследователь должен обеспечить проведение порученной ему части (этапа) исследования в соответствии с GLP ЕАЭС.

Персонал, участвующий в проведении исследования, должен знать и соблюдать GLP ЕАЭС, а также иметь доступ к плану исследования и СОП, относящимся к его функциям в рамках исследования. Любые отклонения от плана исследования должны быть документально оформлены и переданы напрямую руководителю исследования / при необходимости ведущему исследователю. Персонал, участвующий в исследовании, несет ответственность за своевременную и точную регистрацию первичных данных и их соответствие GLP ЕАЭС, а также за качество этих данных.

ТРЕБОВАНИЯ К ПОМЕЩЕНИЯМ И ОБОРУДОВАНИЮ ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКОГО (НЕКЛИНИЧЕСКОГО) ИССЛЕДОВАНИЯ

Помещения, предназначенные для проведения ДКИ, проектируются, располагаются и эксплуатируются в целях обеспечения качества исследований. Структура испытательной лаборатории должна обеспечивать адекватную степень разделения разных видов деятельности для надлежащего проведения каждого исследования:

- для тест-систем;
- для манипуляций с исследуемыми веществами (ЛС) и образцами сравнения (контрольными образцами);
- для архивирования (планов исследования, первичных данных, заключительных отчетов, проб испытуемых веществ и образцов).

Испытательная лаборатория должна иметь достаточное количество помещений и зон для изоляции тест-систем, в которых задействованы вещества или микроорганизмы с известной / потенциальной биологической опасностью.

Должны быть оборудованы специальные помещения и зоны для диагностики, исследования и контроля заболеваний, чтобы не допустить повреждения тест-систем. Например, вновь полученные животные и растительные тест-системы должны быть изолированы. К моменту начала исследования тест-системы должны пройти карантин, процедуру допуска к использованию. Тест-системы, пораженные заболеванием / поврежден-

ные в ходе исследования, должны быть изолированы и пролечены, при необходимости целостность исследования должна быть сохранена.

Виварий — здание / отдельное помещение при исследовательской организации, которые предназначены для содержания лабораторных животных в соответствии с правовыми нормами использования животных при проведении ДКИ. Виварий может быть обеспечен условиями для проведения экспериментов над содержащимися животными / выполнять функции питомника для их разведения.

Помещения вивария:

– *административные помещения* (канцелярия, общие комнаты, санузел);

– *зона приема животных* (барьерный шлюз и карантин);

– *техническая зона* (обеспечение электроэнергией, водой, вентиляцией);

– *служебная зона* (складские помещения для корма, подстила (до стерилизации), удаления отходов, прачечная, мойка, помещения для стерилизации);

– *асептическая зона* (помещение для приема животных, помещение содержания животных, склад для хранения корма, чистых клеток и инвентаря для ухода за животными, «чистый» коридор для снабжения и «грязный» коридор для удаления отходов, помещения для проведения исследований на животных, в том числе операционные, комнаты, для электрофизиологических, биохимических, гематологических, рентгенологических исследований).

Степень очистки воздуха в помещениях для содержания животных определяется категорией используемых лабораторных животных:

1) конвенциональные (обычные животные, содержащие различную микрофлору);

2) животные, свободные от патогенной микрофлоры;

3) безмикробные (гнотобионты);

4) свободные от патогенной микрофлоры для опытов с радиоизотопами.

Документы и образцы должны храниться в архивных помещениях.

Оборудование, используемое в ДКИ, необходимо периодически подвергать техническому обслуживанию, калибровке и очистке в соответствии с утвержденными СОП. Оборудование и материалы, используемые в ДКИ, не должны оказывать отрицательного влияния на тест-системы. Химические вещества, реактивы и растворы должны быть маркированы с указанием состава, концентрации, срока годности и особенностях хранения.

ТРЕБОВАНИЯ ПО БИОЭТИКЕ И ГУМАННОМУ ОБРАЩЕНИЮ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ЖИВОТНЫМИ

В мире существует концепция 3R, или принципы Рассела–Берча (Reduction, Refinement, Replacement), по сокращению использования лабораторных животных при проведении ДКИ:

- *reduction* — уменьшение числа животных в опытах;
- *refinement* — улучшение условий работы с животными, качественные условия содержания и забора биоматериала;
- *replacement* — замещение высших животных на беспозвоночных, клеточные и молекулярно-биологические тест-системы.

Контроль соблюдения этических норм обращения с животными при проведении ДКИ осуществляется МЗ Республики Беларусь через уполномоченную организацию или Национальный комитет по биоэтике МЗ Республики Беларусь. Также перед проведением ДКИ получают разрешение комиссии (комитета) по биоэтике, которая создана при той организации, где будет выполняться ДКИ. Комиссия одобряет / не одобряет все манипуляции, проводимые с лабораторными животными, в том числе методы их эвтаназии. В частности, Комитет по биомедицинской этике БГМУ был создан в 2012 г.

Работа с лабораторными животными должна соответствовать международным нормам:

- Хельсинской Декларации (Всемирная медицинская ассоциация, 1964 г.);
- Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (Этический кодекс, 1985 г.);
- Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986 г.);
- Положению об использовании животных в биомедицинских исследованиях (Всемирная ассамблея здравоохранения, 1989 г.);
- Директиве 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского союза (ЕС) по охране животных, используемых в научных целях (2010 г.);
- рекомендациям FELASA (Federation of European Laboratory Animals Science Associations, Федерация европейских научных ассоциаций по лабораторным животным).

В настоящее время используют различные гуманные способы эвтаназии (умерщвления) животных, которые не приносят последним боли. К ним относятся:

- 1) декапитация с местной анестезией шейной области;

2) цервикальная дислокация (смещение шейных позвонков относительно друг друга);

3) воздушная эмболия (закупорка сосуда пузырьком газа);

4) медикаментозный наркоз (барбитураты) с премедикацией (предварительная подготовка животного к общему наркозу) и последующим усыплением животного с его летальным исходом.

В Республике Беларусь до сих пор не принят «Закон об обращении с животными» из-за множества противоречий, существует лишь проект закона. Что касается части о лабораторных животных, планируется изложение следующих требований: «использование лабораторных животных допускается только в том случае, если отсутствует возможность проведения научного эксперимента / опыта, биологического тестирования, образовательного процесса, производства биологических препаратов без использования животных / замены их другими объектами или альтернативными методами (компьютерные программы, модели, муляжи, макеты, кино- и видеofilмы, фотоматериалы и т. п.), а утвержденными методиками, ТНПА предусмотрено использование в них животных».

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВИДОВ И ЛИНИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЯХ IN VIVO

В ДКИ чаще используют мышей, крыс, морских свинок, кроликов, реже — хомяков, шиншил, лягушек, свиней. Бывают линейные и нелинейные животные. Чаще используют **линейных** животных (генетически однородны, т. к. получены в результате перекрестного скрещивания):

– **инбредная линия** — получают инбридингом (братско-сестринским скрещиванием) на протяжении не менее 20 поколений (*гомозиготное* потомство);

– **аутбредная линия** — аутбридингом (неродственное скрещивание / скрещивание более далеких родственников), в результате которого получают стабильно продуктивных потомков (*гетерозиготное* потомство).

Нелинейные (беспородные) животные, в отличие от линейных, получают в результате скрещивания случайных особей (рандомбридинг), являются генетически неоднородными и имеют разнородные фенотипы (признаки).

Лабораторные мыши (*Mus musculus L.*) происходят от серой домашней мыши, отряд грызунов (*Rodentia*) семейства мышевидных (*Muridae*).

Область использования: бактериологические, токсикологические, исследования мутагенности и канцерогенности, стандартизация гормональных ЛС, вакцин и сывороток, различные генетические и молекулярно-биологические исследования.

Мыши обладают чрезвычайно высоким обменом веществ, высокой интенсивностью роста и развития, малым размером тела. Мыши отличаются большой плодовитостью, непродолжительным сроком беременности, способностью выкармливать свое потомство в короткие сроки. Биологические характеристики:

- половая зрелость в возрасте 30–35 дней;
- физиологическая зрелость в возрасте 50–60 дней;
- продолжительность жизни 1–2 года (до 3 лет);
- плодовитость — 4–12 мышат в помете (в среднем 6);
- масса тела взрослого животного 15–60 г (в зависимости от линии).

Таблица 3

Основные линии мышей	Окраска	Область использования
DBA	Светло-коричневая	Онкологические, иммунологические, нейробиологические исследования, нарушения вестибулярного и слухового аппарата
BALB/C	Белая, альбинос	Практически во всех областях: опухоли легких, злокачественные ретикулярные новообразования, ангиомы, опухоли яичников и надпочечников, лимфораскомы, амилоидоз селезенки
C3HA	Агути	Онкологические, радиологические, иммунологические исследования; большое количество сублиний
C57BL/6	Черная	Изучение скелетных аномалий, дефектов развития головы и глаз; гематологические радиологические исследования; чувствительны к действию канцерогенов, к сальмонеллам, стафилококкам и др.; склонность к потреблению алкоголя; особи агрессивны

Крысы относятся к роду *Rattus* семейства мышевидных *Muridae*.

Крысы обладают практически теми же свойствами, что и мыши. Отличаются более крупными размерами, что требует осторожности при работе с ними.

Область использования: токсикологические исследования, изучение вопросов *питания*, стандартизация гормональных ЛС, изучение *опухолей* и инфекционных заболеваний. Биологические характеристики:

- половая зрелость в возрасте 60–70 дней;
- физиологическая зрелость в возрасте 80–90 дней;
- продолжительность жизни 2–3 года;
- плодовитость — 5–9 крысят в помете.

Таблица 4

Основные линии крыс	Окраска	Область использования
Wistar	Белая, альбинос	Тератология; проблемы питания; проблемы старения; изучение повреждений печени, мозга (эпилепсия, инсульт)

Основные линии крыс	Окраска	Область использования
F344		Онкологические исследования (опухоли молочных желез (41 % у самок), аденомы гипофиза, опухоли семенников (65–85 %), карциномы щитовидной железы, лейкемия, подкожные фиброаденомы, гиперплазия печени и др.); отиты (40–60 % старых животных), бронхоэктазы (61–60 %), нефриты (21–30 %), миокардиты (21–30 %)
SHR (спонтанно-гипертензивные крысы)		Сердечно-сосудистые заболевания (не наблюдается поражения почек и надпочечников при высокой частоте и тяжести гипертензии), исследования антигипертензивных ЛС

СОДЕРЖАНИЕ И УХОД ЗА ЛАБОРАТОРНЫМИ ЖИВОТНЫМИ В ХОДЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЙ IN VIVO

Лабораторные животные содержатся в специальных помещениях вивария. ДКИ проводятся на здоровых животных, свободных от патогенной микрофлоры и паразитов. Вновь прибывших, а также уже заболевших изолируют для оценки состояния их здоровья (карантин). Во время карантина проводится контроль здоровья лабораторных животных (наблюдение общего состояния, взвешивание, бактериологические, иммунологические, биохимические исследования). В случае ухудшения состояния здоровья животных / их гибели, не связанных с проведением ДКИ, животных необходимо изолировать от основной группы и подвергнуть, при необходимости, лечению, если это допускается планом ДКИ, или гуманному умерщвлению.

Все процедуры, связанные с уходом за животными (кормление, смена подстилки, пересаживание, мытье клеток, уборка помещений, в которых содержатся животные, и другие процедуры) должны быть описаны в СОП.

В старом ТКП 125-2008 (02040) (ранее считался GLP Республики Беларусь) приводились конкретные требования к условиям содержания лабораторных животных, которые указаны ниже.

Условия содержания в помещениях вивария должны быть стандартными, обеспечивать надлежащее состояние здоровья животных и учитывать требования:

- к *микrokлимату* (18–22 °С, 50–65 %);
- *освещению* (совмещенное, то есть естественное с искусственным);
- *размещению* (комфортабельные одноярусные клетки, снабженные поилкой; обеспечивать необходимое пространство для свободного передвижения, просты в раздаче корма и воды, обеспечивать сухое и чистое содержание животных, легко очищаться, быть устойчивыми к стерилизации; подстилка в клетках должна обладать гигроскопичностью, не содер-

жать вредных веществ и микроорганизмов, использоваться только после стерилизации, менять 1–3 раза в неделю, для крупных животных — ежедневно; проведение каких-либо манипуляций с животными, использование моющих средств, инсектицидов и других химических веществ, способных вызвать стресс / повлиять на здоровье животных, запрещается);

– **рациону питания** — корма и вода должны быть свободными от патогенных микроорганизмов, вредных примесей; допускается кормление гранулированным комбикормом, в состав которого входят (на 100 г): белки — 18 г, жиры — 6 г, зольные продукты — 7 г, клетчатка — 3,5 г, витамин А — 5000 МЕ, D — 500 МЕ, E — 50 МЕ; должны входить свежие овощи (морковь, свекла, капуста, картофель) и творог.

Для предотвращения загрязнения окружающей среды трупы животных и биологические отходы до вывоза / сжигания должны храниться в морозильных камерах, закрытых контейнерах.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ (НЕКЛИНИЧЕСКИЕ) ИССЛЕДОВАНИЯ В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК *IN VITRO*

Культура клеток и тканей — метод длительного сохранения в жизнеспособном состоянии клеток, тканей, органов или их частей вне организма (*in vitro*).

Условия культивирования *in vitro*:

- 1) питание;
- 2) газообмен;
- 3) удаление продуктов метаболизма;
- 4) асептические условия.

Следует регистрировать условия окружающей среды (уровень жидкого N₂ в системе криоконсервации для хранения, температуру, влажность и концентрацию CO₂), а также любые манипуляции с тест-системой (обработка антибиотиками / противогрибковыми средствами).

Для оценки жизнеспособности и пригодности (например, функционального / морфологического статуса клеток и тканей, испытания на наличие микробного / вирусного загрязнения) и чувствительности тест-системы используют предварительно установленные критерии.

Исследования **иммуномодулирующих свойств** можно проводить в культурах клеток крови (лимфоциты и т. п.), **гепатопротекторных свойств** — в культурах клеток гепатоцитов и т. д. Это позволяет выявить клеточные механизмы и реакции на исследуемое ЛС, в том числе установить механизм действия ЛС на клетку.

Культуру животных тканей применяют для изучения механизмов роста и дифференцировки клеток, гистогенеза, межтканевых и межклеточных взаимодействий, обмена веществ и т. д. Использование культур кле-

ток и тканей (*in vitro*) с успехом может заменить опыты на животных (*in vivo*) по следующим причинам:

1) этичность и относительная дешевизна (для выращивания клеточной культуры достаточно несколько животных, и полученная клеточная линия может использоваться длительно, в отличие от биомониторинга, в котором гибнут десятки и сотни животных);

2) быстрое получение результатов (возможность прижизненного наблюдения за моделью в течение всего ДКИ);

3) высокая корреляция результатов *in vitro* и *in vivo* (особенно при использовании клеток человека), полученные клеточные линии сохраняют высокую видовую, органную и тканевую специфичность в течение всего ДКИ.

Токсичность в ходе доклинических (неклинических) исследований, виды токсичности

Токсичность — мера вредного воздействия исследуемого средства на организм или культуру клеток в условиях однократного или многократного введения.

Выделяют общую (острая, подострая, хроническая) и специфическую (иммунотоксичность, аллергенность, репродуктивная токсичность, эмбриотоксичность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность).

Общая токсичность:

– **острая** — мера вредного воздействия на организм животного при однократном / дробном введении через короткие промежутки, но не более 3–6 часов в течение суток;

– **подострая** — при многократном (до 6 месяцев) введении исследуемого средства в терапевтическом диапазоне доз;

– **хроническая** — при многократном (до 12 месяцев) введении исследуемого средства в терапевтическом диапазоне доз.

Острую токсичность называют токсичностью при однократном введении, а подострую и хроническую токсичность называют токсичностью при повторном (многократном) введении. В указанной последовательности происходит увеличение объемов исследований: для острой токсичности проводят только оценку летальности и макроскопический анализ; для остальных — развернутые физиологические, биохимические исследования по значительному количеству тестов.

Оценка общетоксического действия (общей токсичности) обязательна:

– для ФС и ЛФ на основе новых веществ;

– новой ЛФ, если содержит новые активные фармацевтические субстанции (АФС) / ВВ, не разрешенные для применения в медицинской практике;

- ЛФ известных ЛП при измененной технологии ее производства;
- ЛФ известных ЛП, рекомендованных для нового пути введения;
- новых комбинаций разрешенных веществ, если установлено изменение фармакокинетических параметров.

Все новые ЛС изучают на грызунах (рандомбредных (беспородных) или линейных) и негрызунах. Ниже приведена схема изучения токсичности на грызунах.

Таблица 5

Характеристика	Острая токсичность	Подострая (субхроническая) токсичность	Хроническая токсичность
Животные	2 вида животных (мыши, крысы) обоего пола	1 вид взрослых животных обоего пола	
Число животных в группе	Не менее 5	Не менее чем по 10 особей обоего пола	Не менее чем по 20 особей обоего пола
Путь введения	Пероральный и парентеральный, включая рекомендованный для клинического применения	Рекомендованный для клинического применения	
Дозы	4–5 доз	3 дозы с обязательным формированием контрольных групп самок и самцов: меньшая из доз — терапевтическая, максимальная вызывает интоксикацию и частичную гибель животных, средняя — между ними	
Частота введения	Однократно, период наблюдения — 2 недели	Множественно (до 6 месяцев)	От 6 до 12 месяцев с частотой 7 раз в неделю
Экспериментальная программа	Ежедневное наблюдение общего состояния		
	Взвешивание животных 3 раза в течение периода наблюдения, вскрытие павших животных и всех выживших в конце эксперимента, макроскопическое описание, определение относительной массы органов и изучение гистологической структуры органов с выраженными макроскопическими изменениями	Взвешивание — 1 раз в неделю, контроль питания — 1 раз в неделю в течение эксперимента. До введения ЛС и в течение эксперимента проводятся гематологические, биохимические, офтальмологические, физиологические исследования, проводится анализ мочи	Взвешивание — 1 раз в неделю в первые 3 месяца эксперимента, затем 1 раз в месяц; контроль питания — 1 раз в месяц; у части животных каждой группы — анализ мочи, офтальмологические, гематологические, биохимические и физиологические исследования каждые 6 месяцев в течение введения ЛС

На основании расчета доз, вызывающих гибель половины животных, (DL_{50}), вещество относят к тому или иному классу токсичности согласно модифицированной классификации организации экономического содействия и развития.

Таблица 6

Классы токсичности веществ в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития (ОЕСД)

Класс	Степень токсичности	DL_{50} , мг/кг					CL_{50} , ppm
		Внутрижелудочно	Накожно	Подкожно	Внутрибрюшинно	Внутривенно	Ингаляционно
I	Чрезвычайно токсично	< 5	< 50	< 2	< 1	< 0,7	< 100
II	Высокотоксично	5–10	51–200	2–20	1–10	0,7–7	100–500
III	Умеренно токсично	51–300	201–1000	21–150	11–75	7,1–40	501–2500
IV	Малотоксично	301–2000	1001–2000	151–1000	76–500	41–300	2501–5000
V	Практически нетоксично	2001–5000	> 2000	1001–2500	501–1250	301–700	> 5000
VI	Относительно безвредно	> 5000	–	> 2500	> 1250	> 700	–

Виды специфической токсичности представлены в табл. 7.

Таблица 7

Вид специфической токсичности	Определение
Иммунотоксичность	Способность оказывать вредное воздействие на систему иммунитета
Аллергенность	Способность вызывать реакции гиперчувствительности
Репродуктивная токсичность	Токсическое действие на органы воспроизводства
Эмбриотоксичность	Способность исследуемого вещества вызывать гибель плода
Тератогенность	Способность исследуемого средства вызывать пороки развития и отклонения от нормы у плода
Мутагенность	Способность вызывать хромосомные перестройки в клетках
Канцерогенность	Способность вызывать (провоцировать) опухолевый рост клеток

ОСНОВНЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО, ИММУНОТРОПНОГО И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛС

Антиоксидантные свойства исследуемых веществ могут реализоваться по следующим механизмам: 1) нейтрализация активных форм кислорода; 2) обрыв цепных свободнорадикальных реакций; 3) хелатирование ионов металлов переменной валентности, влияние на активность ферментов, участвующих в генерации и нейтрализации свободных радикалов.

Оценка антиоксидантного действия проводится в моделях *in vivo* и *in vitro*. Оценка *in vitro* основана на поглощении свободных радикалов / продуктов окисления, что фиксируется при помощи различных методов (спектрофотометрия, флуориметрия). Оценка *in vivo* проводится на животных по измерению хемилюминисценции сыворотки крови, содержащей продукты перекисного окисления липидов.

Антирадикальные свойства многих веществ во многом обусловлены их способностью к легкой отдаче электронов, в связи с чем оценка восстанавливающей способности исследуемых соединений является одним из широко распространенных методов оценки антиоксидантной активности. Оценка восстанавливающей активности проводится по отношению к специфическим радикалам (ABTS•⁺ и DPPH), а также по неспецифическому восстановлению тех или иных субстратов.

Методы, основанные на ингибировании образования ABTS•⁺ радикального катиона. ABTS (2,2'-азинобис (3-этилбензотиазолин 6-сульфонат) имеет максимум поглощения на 342 нм, хорошо растворим в воде и химически стабилен. ABTS — это субстрат для пероксидазы, который может окисляться в присутствии пероксида водорода с образованием метастабильного радикального катиона с характерным спектром поглощения и высокой оптической плотностью при 660, 734 и 820 нм. Предложено два метода по оценке ингибирования ABTS•⁺:

1) формирование ABTS•⁺ под действием пероксидазы — субстрат окисляется в присутствии пероксида водорода с образованием радикального катиона;

2) формировании ABTS•⁺ при взаимодействии ABTS с радикалом феррилмиоглобина, которому он отдает электрон, с дальнейшим образованием метмиоглобина и пероксида водорода. Антиоксиданты подавляют образование радикального катиона и снижают оптическую плотность исследуемого раствора при длине волны 734 нм. При этом антиоксиданты нейтрализуют непосредственно радикальный катион, а не его образование через нейтрализацию феррилмиоглобина / пероксида водорода.

При использовании 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) радикал имеет максимум поглощения при 517 нм. В присутствии донора водорода

(то есть антиоксиданта) DPPH восстанавливается с утратой специфической окраски, а значит, и характерного максимума поглощения при 517 нм.

Оценка содержания пероксидов липидов отражает общее содержание гидропероксидов и содержание кислорода в пероксидах липидов. Поскольку гидропероксиды — первичные продукты перекисного окисления липидов и играют центральную роль в дальнейшем аутоокислении липидов, изучение влияния антиоксидантов на образование гидропероксидов может рассматриваться как важнейший метод оценки антиоксидантной или антирадикальной активности. Методы:

1) *йодометрическое титрование* — определение свободного йода, образующегося в результате восстановления пероксидных групп йодидом. Количество выделившегося йода определяют спектрофотометрически, измеряя поглощение при длине волны 380 нм, либо титруя йод раствором натрия тиосульфата;

2) *железо-тиоцианатный метод* (тиоцианат-анион) — гидропероксид липидов определяют по индукционному периоду окисления линолевой кислоты. О накоплении пероксидов липидов судят по изменению оптической плотности (при длине волны 500 нм) за счет образования тиоцианатного комплекса железа (III).

Иммуномодулирующее действие основано на влиянии ЛС на гуморальный, клеточный иммунитет, в том числе систему провоспалительных (фактор некроза опухолей- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4 и др.) цитокинов, апоптоз нейтрофилов и лимфоцитов, Th1- и Th2-клеток. Например, для иллюстрации оценки влияния на пролиферацию иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов и макрофагов) используется бласттрансформацию лимфоцитов.

Бласттрансформация лимфоцитов — переход зрелых лимфоидных клеток, содержащих одно ядро, в бластные полинуклеарные формы, которые обладают большей иммунокомпетентностью в сравнении с исходными мононуклеарами.

Для оценки бласттрансформации выделяют лимфоциты из крови животных / человека. Проводят их культивирование, в пробы вносят исследуемое средство, а в контроль — растворитель, на котором готовили исследуемый раствор. Существуют несколько методов оценки превращения лимфоцитов в бласты:

1) метод радиоактивных меток — при образовании бластов усиливается синтез ДНК, содержащих метки, что приводит к усилению радиоактивного излучения;

2) морфологический метод — после окраски клеток ядерным красителем под микроскопом определяют количество бластных форм (большие, полиядерные клетки) среди общего количества лимфоцитов (клетки малого размера с одним ядром);

3) определение рецепторов к интерлейкину-2 — на поверхности blastov экспрессируется большое количество рецепторов к интерлейкину-2, который запускает процесс бласттрансформации и является сильнейшим митогеном.

Гепатопротективное (гепатозащитное, гепатопротекторное) действие используется для нормализации функций и метаболизма печени при ее поражениях, ускорения регенерации и восстановления функциональной активности гепатоцитов.

По механизму действия гепатопротекторы подразделяют на группы:

1) антиоксиданты: растительные полифенолы (сilibинин, катерген, фламин, конвафлавин), витамины (α -токоферол), тиолы (цистеин, N-ацетилцистеин);

2) средства, осуществляющие репарацию мембран гепатоцитов (препараты фосфолипидов — «Эссенциале форте Н», «Фосфоглив»);

3) стимуляторы регенерации паренхимы печени (метионин, адemetионин).

Так, моделируют токсическое поражение печени (вводят гепатотоксин — тетрахлорметан, этанол, D-галактозамин и др.). В профилактической (до введения гепатотоксина) и лечебной (после его введения) схемах в течение определенного курса лечения и не менее чем в 3 дозах с формированием контрольной группы животных и группы сравнения с известным гепатопротектором. По итогам оценивают внешний вид печени, ее морфологию (строение), гистохимию (экспрессию ферментов в печени), выброс ферментов в кровь (АлАТ, АсАТ и их соотношение, щелочную фосфатазу), а также содержание в крови общего белка, креатинина и мочевины. В конце сравнивают показатели в исследуемых группах.

ДОКУМЕНТАЛЬНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКОГО (НЕКЛИНИЧЕСКОГО) ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

По каждому ДКИ готовится **заключительный отчет**, который подписывается и датируется руководителем ДКИ со свидетельством о принятии ответственности за достоверность данных. Отчеты ведущих исследователей и специалистов, задействованных в исследовании, должны быть ими собственноручно подписаны и датированы. Заключительный отчет дублирует план, а также содержит информацию:

– **результаты**, включая расчеты, количественное определение статистической значимости, обобщающие таблицы (графики) со статистической обработкой и комментариями к ним; оценка и обсуждение результатов и выводы;

– **заключение** лица, ответственного за систему обеспечения качества, с приложением списка проведенных инспекций по исследованию;

– информацию по *хранению* (архивированию) — места хранения плана, проб исследуемого вещества (ЛС) и образцов сравнения (контрольных образцов), первичных данных заключительного отчета.

Документы по ДКИ хранятся в архивах не менее 5 лет после окончания обращения ЛС. Информация по ДКИ входит в Модуль 2 (обзоры и резюме доклинических данных) и Модуль 5 (отчет о ДКИ) общего технического документа (СТД), в формате которого подают регистрационное досье для регистрации ЛС.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

КК ДКИ включает контроль соответствия лаборатории (инспекция испытательной лаборатории) и проводимого ДКИ (аудит исследования, мониторинг исследования) требованиям GLP ЕАЭС.

Соответствие лабораторий требованиям GLP ЕАЭС подтверждается в ходе инспекции испытательной лаборатории — проверка уполномоченными органами (структура управления лаборатории, СОП, интервьюируется персонал, в заключение готовится отчет).

Соответствие ДКИ требованиям GLP ЕАЭС:

– *аудит исследования* — сравнение первичных данных с промежуточным и заключительным отчетом с целью определения точности первичных данных, проведения ДКИ согласно плану и СОП (возможности восстановления ДКИ). Осуществляется МЗ Республики Беларусь самостоятельно / через уполномоченную организацию;

– *мониторинг исследования* — контроль соответствия проводимого ДКИ плану, СОП и GLP ЕАЭС (то есть наблюдение за ДКИ).

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ (ИССЛЕДОВАНИЙ) И ОЦЕНКЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ИСПЫТАНИЙ)

Клиническое исследование (испытание) ЛП — изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств ЛП в процессе его медицинского применения субъектом исследования, в том числе процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности и эффективности ЛП, данных о нежелательных реакциях организма человека на медицинское применение ЛП и об эффекте его взаимодействия с другими ЛП, пищевыми продуктами.

НПА в области КИ:

1) решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС»;

2) постановление МЗ Республики Беларусь от 06.11.2020 г. № 94 «О клинических исследованиях (испытаниях) ЛП» (условия проведения КИ, независимый этический комитет).

Правила Надлежащей клинической практики (GCP ЕАЭС) — совокупность этических и научных требований к планированию, проведению, реализации, мониторингу, аудиту, документированию, анализу и представлению результатов КИ, обеспечивающих защиту прав, безопасность и благополучие субъектов исследования и получение в рамках КИ надежных и достоверных данных.

Условиями проведения КИ являются:

1) решение МЗ Республики Беларусь о назначении КИ и выдача разрешения на проведение КИ;

2) утверждение МЗ Республики Беларусь программы (протокола) КИ, одобренной независимым этическим комитетом при организации здравоохранения (ОЗ);

3) соответствие квалификации исследователей требованиям GCP ЕАЭС;

4) соответствие условий для проведения КИ в ОЗ требованиям GCP ЕАЭС.

Решение о назначении КИ принимается МЗ Республики Беларусь при наличии:

1) положительных результатов ДКИ эффективности и безопасности ЛС;

2) положительных результатов оценки соотношения ожидаемой пользы для субъекта исследования и общества и предвидимого (предсказуемого) риска / неудобства в рамках проведения КИ;

3) убедительных данных о соблюдении прав, безопасности и благополучия субъектов исследования.

КИ проводятся на субъектах исследования в государственных ОЗ (из перечня) в соответствии:

– с требованиями GCP ЕАЭС (подтверждается документом, выдаваемым МЗ Республики Беларусь по результатам инспектирования (фармацевтической инспекции) Республиканской клинико-фармакологической лабораторией УП «ЦЭИЗ»);

– программой (протоколом) КИ, одобряемой независимым этическим комитетом и утверждаемой МЗ Республики Беларусь.

Согласно данным сайта УП «ЦЭИЗ», по состоянию на 17.06.2022 в перечень государственных ОЗ соответствующих условиям для проведения КИ ЛП согласно требованиям GCP ЕАЭС, включены 113 ОЗ. Базу, на которой будет осуществляться проведение конкретного КИ ЛП, назначает МЗ Республики Беларусь.

При государственной ОЗ создается **независимый этический комитет** (экспертный совет организации):

– рассматривает вопросы обеспечения прав, безопасности и охраны здоровья субъектов исследования;

– одобряет программу (протокол) КИ;

– оценивает квалификацию исследователей и наличие условий в государственных ОЗ для проведения КИ.

ПРАВА СУБЪЕКТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (ИСПЫТАНИЯ)

Закон Республики Беларусь № 161-З: участие в КИ является добровольным при наличии письменного согласия на участие в КИ этого ЛП (добровольцы подписывают документ — информированное согласие):

– для несовершеннолетних – одного из родителей;

– для лица, не способного по состоянию здоровья к принятию осознанного решения, — супруга (супруги) / одного из близких родственников (родителей, совершеннолетних детей, родных братьев (сестер) и внуков, деда (бабки).

Запрещается участие в КИ:

1) беременных женщин (исключение — ЛП для лечения данной категории лиц / целью КИ является оптимизация его дозирования / режима применения у беременных и когда необходимая информация может быть получена только при КИ на беременных при условии исключения риска причинения вреда жизни и здоровью беременной и плода;

2) несовершеннолетних (исключение — ЛП для лечения детских заболеваний / целью КИ является оптимизация его дозирования / режима

применения у несовершенно при условии предшествующих КИ на совершеннолетних);

3) детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей;

4) лиц, не способных по состоянию здоровья к принятию осознанного решения (исключение — ЛП для медицинского применения по показаниям, соответствующим диагнозу субъекта исследования);

5) военнослужащих и лиц, на которых распространяется статус военнослужащих (исключение — ЛП для применения в военной медицине / целью КИ является оптимизация его дозирования / режима применения у военнослужащих);

6) лиц, в отношении которых проводится судебная экспертиза;

7) осужденных и лиц, содержащихся под стражей;

8) лиц, признанных в установленном порядке недееспособными и лиц, страдающих психическими расстройствами (заболеваниями), принудительно госпитализированных и находящихся на принудительном лечении в психиатрическом стационаре.

Можно отказаться от участия в КИ на любой стадии их проведения. КИ должны быть прекращены в случаях:

– возникновения угрозы жизни и здоровью субъекта исследования;

– нарушения требований GCP EAЭС, норм медицинской этики и деонтологии;

– в случае недостаточной эффективности и безопасности исследуемых ЛП.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ EAЭС

Требования GCP EAЭС разработаны на основе ICH GCP (International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) и утверждены решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 79.

Включают 2 раздела (общие положения, основная часть) и 12 приложений. Соблюдение положений GCP EAЭС служит гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией и что данные исследования достоверны.

КИ проводится на базе одного / нескольких исследовательских центров (государственных ОЗ из перечня в соответствии с их профилем). При проведении КИ задействованы следующие лица: экспертный совет организации (независимый этический комитет), спонсор, исследователь-координатор, исследователь, соисследователь, незаинтересованное лицо, субъекты исследования (испытуемые).

Экспертный совет организации (независимый этический комитет ОЗ) одобряет / не одобряет протокол КИ (то есть выдает заключение о возможности проведения КИ) и призван защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования. Комитет должен получить на рассмотрение следующие документы (и потом в ходе текущего КИ не реже 1 раза в год):

- протокол (поправки к протоколу);
- письменную форму информированного согласия;
- описание действий, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламные объявления);
- письменные материалы, которые направляются субъектам исследования;
- резюме исследователя (*curriculum vitae*) / другие материалы, подтверждающие квалификацию исследователя;
- брошюра исследователя;
- известная информация, касающаяся безопасности;
- информация о выплатах и компенсациях субъектам исследования;
- текущую редакцию резюме исследователя (*curriculum vitae*) / другие материалы, подтверждающие его квалификацию.

Также комитет рассматривает размер и порядок выплат субъекту исследования. Размер выплат может быть пропорционален их участию в КИ, но не должен зависеть исключительно от того, завершил ли субъект исследование полностью или нет.

Рекомендуется включение в состав комитета не менее 5 человек: по крайней мере 1 человека, не специализирующегося в области научных исследований, и по крайней мере 1 человека, не являющегося сотрудником ОЗ (исследовательского центра), в котором проводится КИ.

Комитет принимает решения на объявленных заседаниях при наличии кворума. Только члены комитета, принимавшие непосредственное участие в рассмотрении документации по КИ и обсуждении, могут участвовать в голосовании (высказывать свое мнение) / давать рекомендации. При этом комитет может прибегать к помощи независимых экспертов по специальным вопросам.

Спонсор — физическое / юридическое лицо, отвечающее за инициацию, организацию и обеспечение финансирования КИ. Отвечает за внедрение и поддержание систем обеспечения и КК с СОП, за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа во все участвующие в исследовании центры, ко всем первичным данным и отчетам в целях их мониторинга и аудита спонсором, а также инспекции уполномоченными органами.

Спонсор заключает письменный договор с исследовательским центром. Должен привлекать квалифицированных лиц (биостатистиков, кли-

нических фармакологов, врачей) на всех этапах КИ — от разработки протокола, индивидуальной регистрационной карты (ИРК) и плана статистического анализа до подготовки промежуточного и заключительного отчетов. Спонсор несет ответственность за выбор исследователей, в случае многоцентровых исследований — выбор координационного комитета / координаторов из числа исследователей.

Спонсор должен обеспечить своевременную поставку исследуемых ЛП исследователям, а также иметь систему уничтожения / иного распоряжения неиспользованных исследуемых ЛП (в том числе документирования подобных действий).

Независимо от того, было ли исследование завершено по протоколу или прекращено досрочно, спонсор должен обеспечить составление и представление в уполномоченные органы отчетов о КИ.

Исследователь-координатор — исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом КИ (в нескольких ОЗ).

Исследователь должен иметь соответствующие квалификацию, образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему принять на себя ответственность за надлежащее проведение КИ (квалификация подтверждается резюме (*curriculum vitae*)).

Исследователь должен ознакомиться с правилами надлежащего применения исследуемого ЛП, изложенными в протоколе, текущей редакции брошюры исследователя, инструкции и других источниках информации, предоставленных спонсором. Также отвечает за то, чтобы все занятые в КИ сотрудники были знакомы с протоколом и информацией об исследуемом ЛП, а также со своими функциями и обязанностями.

Обычно исследователем является врач, поэтому он несет ответственность за все принимаемые в рамках исследования решения медицинского характера. Исследователь должен представлять ежегодно в Экспертный совет краткие письменные отчеты о ходе КИ и незамедлительно — письменные отчеты спонсору.

По завершению КИ исследователь должен предоставить в Экспертный совет краткий отчет об итогах КИ, а уполномоченным органам — все требуемые отчеты.

Соисследователь — любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры КИ в исследовательском центре (например, интерн, ординатор, научный сотрудник).

Незаинтересованный свидетель — физическое лицо, которое непричастно к проведению КИ, на которое не могут оказать давление участники КИ и которое в случае, если субъект исследования / его законный представитель не умеют или не могут читать, присутствует во время по-

лучения информированного согласия, а также зачитывает текст информированного согласия и любые другие предоставляемые субъекту исследования письменные материалы.

Субъект исследования (испытуемый) — физическое лицо, участвующее в КИ в составе группы, получающей исследуемый ЛП / в составе контрольной группы.

ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ИСПЫТУЕМЫМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ИСПЫТАНИЙ)

К субъектам исследования предъявляются следующие требования:

- лица обоего пола в возрасте 18–55 лет с верифицированным диагнозом или здоровый человек;
- определенная масса тела;
- отрицательный тест на беременность для женщин, отсутствие приема гормональных средств (например, контрацептивов);
- отсутствие аллергии на ЛС и пищевые продукты;
- нет необходимости в постоянном приеме каких-либо ЛС (желательно), отсутствие алкогольной, наркотической и лекарственной зависимости, психическое здоровье. В случае приема сообщается, какие принимаются ЛС;
- возможность ложиться в стационар каждый раз на несколько суток;
- присваивается идентификационный код;
- соблюдение протокола КИ;
- осуществление приема ЛП по установленной исследователем схеме;
- выполнение всех рекомендаций исследователя;
- может в любой момент отказаться от проведения дальнейших процедур при наличии весомых объяснений (например, ухудшение самочувствия);
- получить вознаграждения по итогам исследования в независимости от полученного исследователем результата.

Выделяют критерии включения, невключения и исключения добровольцев в проведение КИ.

Критерии включения пациентов в КИ:

- характеристика испытуемых (здоровые добровольцы, больные);
- точное определение диагностических критериев включения в КИ (полный диагноз, степень тяжести заболевания, его длительность, особенности течения, данные лабораторных и других тестов (если возможно, верхние и нижние границы количественных тестов, применяемых для отбора пациентов) и т. д.);
- прогностические факторы (например, наличие сопутствующего заболевания, эффективность или неэффективность предыдущей терапии);

– демографические факторы (пол, возраст, этническая принадлежность);

– до включения в КИ все испытуемые должны дать письменное информированное согласие на участие в КИ.

Основными **критериями невключения** являются противопоказания, побочные эффекты, обострение имевшегося хронического заболевания, требующее неотложных мероприятий, острое состояние, при котором пациент нуждается в хирургическом вмешательстве. Не следует включать в исследование беременных, женщин в период лактации, лиц, которые в последние 30 дней уже привлекались к КИ / уже участвуют в другом КИ, а также лиц с исходно верифицированными тяжелыми заболеваниями, если исследуемый ЛП не предназначен для их лечения.

Критерии исключения субъектов (основания прекращения применения исследуемого ЛП (исследуемого лечения)), а также процедуры, определяющие:

- когда и как субъектов исключать из КИ исследуемым препаратом;
- какие данные в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам;
- процедура замены субъектов, если это предусмотрено;
- последующее наблюдение за субъектами исследования, исключенными из КИ.

Документация клинических исследований (испытаний)

Документальное оформление КИ включает следующие документы.

Брошюра исследователя — сводное изложение клинических и доклинических данных об исследуемом ЛП, относящихся к его исследованию у человека.

Дизайн исследования — общий план исследования, описание способа проведения исследования в зависимости от отбора и формирования групп субъектов исследования, маскирования данных.

Протокол КИ — документ, описывающий цели, дизайн, методологию, статистические методы и организацию исследования. Основные разделы:

- общая информация (ФИО, адрес заявителя, исследователей, врачей, несущих ответственность за испытуемых; ОЗ, участвующих в КИ);
- исходная информация (название ЛП, результаты его предыдущих испытаний, обоснование пути введения, дозировки, схемы и длительности применения, возможные риски для испытуемых);
- цель и задачи;
- дизайн исследований;
- критерии выбора и исключения испытуемых;
- лечение испытуемых;

- оценка эффективности;
- оценка безопасности;
- статистика;
- доступ к первичной документации;
- этика исследований;
- обработка данных и хранение документов;
- обеспечение и КК исследования;
- финансирование и страхование;
- опубликование результатов.

Информированное согласие — свободное и добровольное волеизъявление субъекта о своем желании участвовать в конкретном исследовании после получения сведений обо всех аспектах этого исследования, значимых для принятия решения субъектом об участии, а в случае с несовершеннолетними и недееспособными субъектами — разрешение или согласие их законных представителей о включении таких субъектов в исследование. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.

Письменная форма информированного согласия должна содержать как можно меньше специальных терминов и быть понятна субъекту / его законному представителю и незаинтересованному свидетелю, если это потребуется. Перед получением информированного согласия исследователь должны предоставить субъекту / его законному представителю достаточное количество времени и возможность для получения более подробной информации об исследовании и принятия решения об участии в нем / отказе от такого участия. Субъект / его законный представитель должны получить исчерпывающие ответы на все вопросы об исследовании.

Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) — документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования. Заводится на каждого испытуемого.

Отчет о КИ — описание в письменной форме КИ, представленное в формате, позволяющем осуществлять легкий поиск. Основные разделы:

- титульная страница (названия отчета, ЛП, спонсор, сроки выполнения);
- резюме;
- содержание;
- список сокращений и условных обозначений;
- этические вопросы;
- введение;
- цель и задачи;
- план проведения;

- общий дизайн;
- описание популяции;
- лечение;
- данные об эффективности и безопасности;
- гарантии качества выполнения КИ;
- статистические методы;
- информацию об испытуемых;
- внесенные изменения (при наличии);
- оценка эффективности;
- оценка безопасности;
- оценка клинико-лабораторных показателей;
- обсуждение и общее заключение;
- список литературы.
- приводятся графики, рисунки, таблицы и т. п.

ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ИСПЫТАНИЙ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Выделяют 4 фазы КИ: до регистрации — I–III, после регистрации — IV.

Фаза I — на здоровых добровольцах (20–80):

- переносимость ЛП;
- фармакокинетика на людях (абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция);
- высшие суточные и разовые дозы;
- предварительная оценка безопасности (нежелательные реакции).

Контролируют исходное состояние, проводят рандомизацию (случайный выбор) и открытое / слепое исследование. В слепом исследовании испытуемый не знает принимает ли он исследуемый ЛП, ЛП сравнения или «плацебо». В открытом исследовании испытуемый знает, какое средство он принимает. В двойном слепом исследовании исследователь также не знает, какое средство принимает испытуемый.

Фаза II — на добровольцах с заболеванием (100–300):

- эффективность и подбор оптимальных терапевтических доз.
- обязательно наличие контрольной группы (сравнение с плацебо / «золотым стандартом» в лечении данного заболевания).

Это рандомизированные контролируемые исследования с контролем исходного состояния. Вводимые дозы ниже, чем в фазе I. Проводят оценку конечных точек, терапевтической схемы приема (включая сопутствующие средства) и определение таргетной группы (конкретно против каких мишеней развивается действие).

Обязательно наличие контрольной группы, которая по составу и количеству пациентов не отличается от группы, получающей изучаемое ЛС.

Пациенты в двух группах должны быть сопоставимы по полу, возрасту и предшествующему фоновому лечению. При этом эффективность и переносимость нового средства сравнивают либо с плацебо, либо с другим активным средством, которое является «золотым стандартом» в лечении данного заболевания.

Фаза III — на добровольцах с заболеванием и сопутствующей патологией (1000–3000):

- эффективность и безопасность при сопутствующих заболеваниях разной степени тяжести;
- возможные лекарственные взаимодействия.

Это рандомизированные контролируемые мультицентровые исследования. По результатам этой фазы ЛП рекомендуют к клиническому применению. На развитых рынках рекомендация к широкому клиническому применению считается обоснованной при соблюдении следующих условий:

- ЛП более эффективен, чем известные ЛП аналогичного действия;
- более высокий профиль безопасности в сравнении с уже известным ЛП;
- не вызывает зависимости при длительном применении;
- эффективен в тех случаях, когда лечение уже известными ЛП не приносит эффекта (развитие устойчивости, применение у детей, пожилых и т. п.);
- экономически применение его более выгодно;
- удобен и прост в применении;
- имеет более удобную ЛФ / способ применения;
- обладает синергичным действием при комбинированной терапии, не повышая токсичности.

Фаза IV — исследования, проводимые после регистрации ЛП (в условиях медицинского применения). Необходимы для оптимизации применения ЛП (выявление новых показаний к применению, нежелательных реакций, расового и этнического фактора). Сбор данных о нежелательных последствиях применения ЛС (особенно новых, ранее не выявленных в ходе I–III фаз КИ, то есть которых нет в инструкции (листочке-вкладыше)) называется фармаконадзором и регулируется GVP (Good Pharmacovigilance Practice).

ФАРМАКОНАДЗОР: ПОНЯТИЕ, ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ. КОНТРОЛЬ ЗА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ РЕАКЦИЯМИ

Фармаконадзор — деятельность, направленная на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения ЛП.

При изучении темы обратите внимание на два совершенно разных понятия «фармаконадзор» и «Госфармнадзор». Понятие «фармаконадзор»

обозначает, как правило, работу с нежелательными реакциями на ЛП (вопросы фармакологии в части безопасности и эффективности применения), а «Госфармнадзором» (Государственный фармацевтический надзор в сфере обращения лекарственных средств) называется государственный орган, который осуществляет надзор за соблюдением требований в сфере обращения ЛС (фармацевтические инспекции фармацевтических предприятий, аптечных складов и аптек).

Правила надлежащей практики фармаконадзора (GVP) — совокупность правил по организации и осуществлению держателями регистрационных удостоверений и МЗ Республики Беларусь деятельности по фармаконадзору.

НПА в области фармаконадзора:

1) решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (в ред. 19.05.2022 г. № 81);

2) постановление МЗ Республики Беларусь от 17.04.2015 г. № 48 «О порядке представления информации о выявленных нежелательных реакциях на ЛП» (в ред. 23.10.2020 г. № 87).

Постановление № 48: медицинские и фармацевтические работники представляют информацию о нежелательных реакциях на ЛП в УП «ЦЭИЗ» (конкретно в Республиканскую клинико-фармакологическую лабораторию) в электронном виде или на бумажном носителе по утвержденной форме. Информация о нежелательных реакциях на ЛП может также направляться в адрес держателей регистрационных удостоверений.

Медицинские и фармацевтические работники представляют информацию о нежелательных реакциях во всех случаях:

– выявления серьезных нежелательных реакций ЛП — до 3 календарных дней со дня выявления;

– выявления нежелательных реакций, причиной которых предполагается несоответствие качества ЛП — до 3 календарных дней;

– выявления непредвиденных нежелательных реакций ЛП — до 10 календарных дней;

– отсутствия у ЛП ожидаемой терапевтической эффективности — до 10 календарных дней;

– развития нежелательных реакций при применении ЛП по процедуре обеспечения раннего доступа пациентов к новым методам лечения — до 10 календарных дней;

– развития нежелательных реакций при применении ЛП, подлежащих дополнительному мониторингу, — до 10 календарных дней;

Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория УП «ЦЭИЗ» при проведении анализа представленной информации о нежелательных реакциях на ЛП в случае необходимости запрашивает у меди-

цинских и фармацевтических работников дополнительную информацию о нежелательных реакциях на ЛП. При этом запрашиваемая информация должна быть предоставлена в срок не позднее 14 календарных дней со дня получения письменного запроса.

По результатам анализа представленной информации о нежелательных реакциях УП «ЦЭИЗ» направляет в Госфармнадзор для принятия мер:

– письменное сообщение о выявлении подозрения на роль несоответствия качества в развитии нежелательных реакций и (или) отсутствие терапевтической эффективности в срок, не превышающий 72 часа;

– письменное сообщение о выявлении подозрения на неблагоприятное изменение соотношения «польза–риск» при медицинском применении ЛП в срок, не превышающий 72 часа;

– письменную информацию об установлении неблагоприятного изменения соотношения «польза–риск» при медицинском применении ЛП в срок, не превышающий 24 часа.

С 1968 г. действует Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС (международный фармаконадзор). В рамках Программы была создана независимая некоммерческая организация Центр мониторинга г. Уппсала (УМС, Швеция), которая собирает и оценивает информацию из национальных центров фармаконадзора (в Республике Беларусь — Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория УП «ЦЭИЗ») и ведет международную базу данных Vigibase о нежелательных реакциях ЛС (около 30 млн сообщений о нежелательных реакциях из 152 стран). Республика Беларусь является членом международной программы с 2006 г.

Нежелательная реакция — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма человека, связанная с применением ЛП и предполагающая наличие возможной взаимосвязи с применением таких ЛП.

Непредвиденная нежелательная реакция — нежелательная реакция, характер, степень тяжести / исход которой не соответствуют информации, содержащейся в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) / брошюре исследователя для исследуемого ЛП.

Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) — документ, помещаемый в упаковку с ЛП, содержащий информацию для потребителя.

Общая характеристика лекарственного препарата — документ, содержащий информацию для медицинских и фармацевтических работников о безопасном и эффективном медицинском применении ЛП, размещенный в Государственном реестре ЛС Республики Беларусь / Едином реестре зарегистрированных ЛС ЕАЭС.

ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ТИПЫ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Эквивалентность ЛП — степень подобия воспроизведенного ЛП оригинальному ЛП (средству сравнения, референтному, компараторному, эталонному). Выделяют 3 вида эквивалентности: фармацевтическая, биологическая, терапевтическая.

ЛП являются **фармацевтически эквивалентными**, если они содержат одинаковое количество одного и того же активного вещества (или веществ) в одной и той же ЛФ, соответствуют одним и тем же сопоставимым стандартам и применяются одинаковым способом (активные вещества в форме той же соли / эфира, но могут быть разные неактивные вещества (ВВ)).

ЛП являются **фармацевтически взаимозаменяемыми** (фармацевтически альтернативными), если они содержат один и тот же активный компонент, но различаются его химической формой (соль, эфир и др.), ЛФ (таблетки, капсулы, суспензии) или силой действия (количеством).

Два ЛП **биологически эквивалентны**, если они фармацевтически эквивалентны / фармацевтически взаимозаменяемы и их биодоступность (C_{\max} и площадь под кривой АУС) после приема в одной и той же молярной дозе похожи до такой степени, что можно предполагать, что их терапевтические эффекты и показатели безопасности будут одинаковыми.

Два ЛП являются **терапевтически эквивалентными**, если они фармацевтически эквивалентны / фармацевтически взаимозаменяемы и после приема в одинаковой молярной дозе одним и тем же способом (согласно инструкции) их клиническое воздействие с точки зрения эффективности и безопасности будет одинаковым, о чем свидетельствуют данные исследований (биоэквивалентности, фармакодинамические, клинические, исследования *in vitro*).

Взаимозаменяемое ЛП — ЛП, который терапевтически эквивалентен ЛП сравнения и может взаимно заменяться с ним в клинической практике, то есть они должны быть терапевтически эквивалентными.

БИОДОСТУПНОСТЬ. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Основой проведения БЭИ воспроизведенных ЛП является определение относительной биодоступности *iv vivo* / *in vitro*.

Биодоступность (F) — скорость (t_{\max} и C_{\max}) и степень (AUC, area under the curve), с которыми действующее вещество / активная часть его молекулы абсорбируются из ЛП и становятся доступными в месте своего действия.

Обычно определяют с помощью кривой зависимости «концентрация-время» в системном кровообращении. А priori:

1) вещество в системном кровотоке находится в динамическом равновесии с веществом в месте действия;

2) если два ЛС у одного и того же человека имеют одинаковые скорость всасывания и концентрации в плазме (сыворотке) крови, то их концентрации в месте действия также одинаковы.

Параметры фармакокинетической кривой:

– **константа скорости всасывания** — параметр, который характеризует скорость поступления ЛС из места введения в кровь ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$);

– **период полуабсорбции** — время, необходимое для всасывания из места введения в кровь $1/2$ введенной дозы ($ч$, $мин$);

– **время достижения максимальной концентрации** (t_{max}) — время, за которое достигается максимальная концентрация ЛС в крови ($ч$, $мин$);

– **объем распределения** — степень захвата ЛС тканями из крови ($л$, $мл$);

– **константа экскреции** — скорость выделения ЛС или его метаболитов из организма с каким-либо экскретом ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$);

– **константа элиминации** — скорость исчезновения средства из организма путем экскреции и биотрансформации ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$);

– **период полужизни** — время исчезновения из организма ЛС путем биотрансформации и экскреции $1/2$ введенной / поступившей и всосавшейся дозы ($ч$, $мин$).

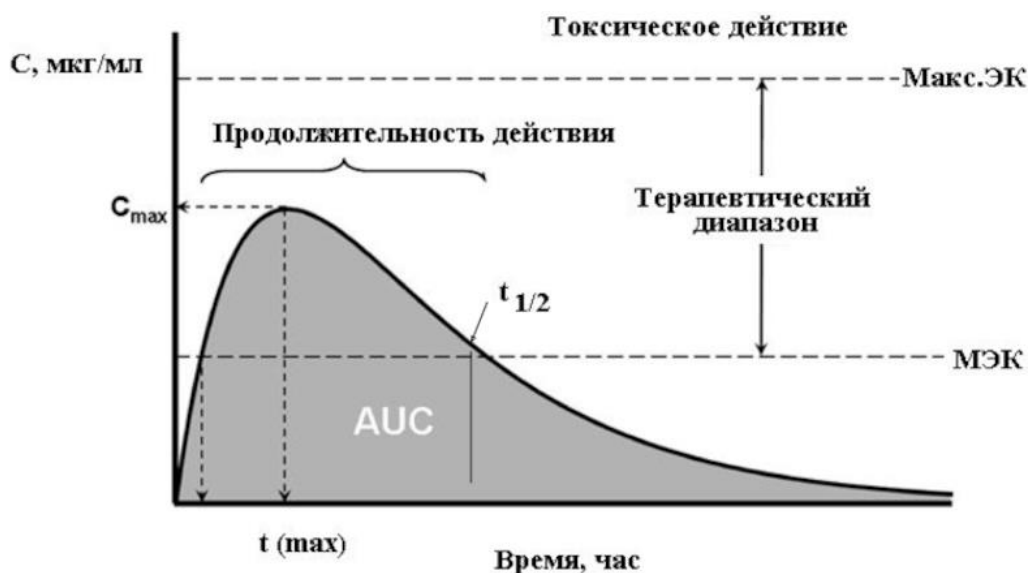


Рис. 1. Фармакокинетическая кривая

Абсолютная биодоступность исследуемой ЛФ — путем сравнения с биодоступностью этого ЛС при условии его внутрисосудистого введения (100%) (например, раствор для орального применения в сравнении с раствором для в/в введения).

Относительная биодоступность исследуемой ЛФ — путем сравнения с биодоступностью другой ЛФ, введенной тем же или другим (но не внутривенным) путем (например, таблетки в сравнении с раствором для орального применения).

Дозировка ЛП — количество (г, мг, мкг) ЛП в единице ЛФ (таблетка, капсула, драже).

Доза ЛП — количество (г, мг, мкг) ЛП на один прием (одно- / многократное применение).

Исследования биоэквивалентности (БЭИ) — испытания, которые определяют эквивалентность между воспроизведенным ЛП и ЛП сравнения, используя подход тестирования *in vivo* / *in vitro*.

Воспроизведенные ЛП должны удовлетворять тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, что и оригинальные ЛП, но при этом дополнительно должно быть предоставлено подтверждение того, что они эквивалентны ранее зарегистрированным аналогичным ЛП и терапевтически взаимозаменяемы с ними.

Цель БЭИ: доказать эквивалентность воспроизведенного ЛП референтному ЛП по качеству, чтобы экстраполировать результаты ДКИ и КИ, проведенных в отношении референтного ЛП, на воспроизведенный ЛП.

Проведение БЭИ также требуется:

– при внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированного ЛП (при изменении состава ВВ, технологии производства, места производства, укрупнении / разукрупнении промышленной серии);

– на предрегистрационном этапе при существенном изменении состава, технологии производства ЛП (если основные ДКИ и КИ проведены с неизменным ЛП и необходимо экстраполировать полученные данные о безопасности и эффективности на измененный ЛП);

– изменении ЛФ с немедленным высвобождением на ЛФ с модифицированным высвобождением;

– разработке комбинированных ЛП.

Проведение БЭИ регламентируется следующими НПА / ТНПА:

1) решение Совета ЕЭК от 03.12.2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности ЛП в рамках ЕАЭС» (ред. 04.09.2020 г. № 67).

2) ГФ Республики Беларусь II, Т. 1, статья «Регистрационные требования и правила проведения исследований биодоступности и биоэквивалентности генерических ЛС».

Методы оценки эквивалентности (виды БЭИ):

1) **сравнительные фармакокинетические** исследования на людях (АФИ или его метаболиты в виде функции зависимости от времени фармакокинетических показателей AUC и C_{max});

2) **сравнительные фармакодинамические** исследования на людях (трудно измерить количественный показатель в биожидкости, например: измерение очага поражения, купирование приступа астмы);

3) **сравнительные КИ** (фармакокинетический профиль не поддается определению, невозможно найти подходящие фармакодинамические конечные точки, например: количество заболевших (не заболевших) в двух группах);

4) **сравнительные испытания *in vitro*** (без людей):

– тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) — проводится до исследований *in vivo*. В ходе ТСКР подтверждается фармацевтическая эквивалентность, поскольку сравнивают профиль растворения ЛП в 3 средах (рН 1,2; 4,5 и 6,8), используя в качестве прибора лопастную мешалку или вращающуюся корзинку). Через время отбирают пробы, определяют концентрацию АФС в каждой среде и строят график концентрации от времени растворения;

– биовейвер — проводится вместо исследований *in vivo*. В ходе биовейвера подтверждается биологическая эквивалентность. Процедура основана на БСК (биофармацевтической системе классификации), в соответствии с которой выделяют 4 класса веществ в зависимости от их проницаемости и растворимости. Биовейвер проводится только для ЛФ немедленного высвобождения с быстрорастворимыми АФС (I и III классы согласно БСК — растворение не менее 85 % количества не более чем за 30 мин) и одинаковым составом ВВ.

Воспроизведенный ЛП признается **быстрорастворимым**, если не менее 85 % заявленного количества АФС растворяется через 30 минут в приборе для растворения с лопастной мешалкой при частоте вращения 75 об/мин или в приборе для растворения с вращающейся корзинкой при частоте вращения 100 об/мин в объеме 900 мл в тех же средах.

Воспроизведенный ЛП считается **очень быстрорастворимым**, если не менее 85% заявленного количества АФС растворяется через 15 минут в приборе для растворения с лопастной мешалкой при частоте вращения 75 об/мин или в приборе для растворения с вращающейся корзинкой при частоте вращения 100 об/мин в объеме 900 мл и менее каждой из следующих сред: раствор кислоты хлористоводородной с рН 1,2; ацетатный буферный раствор с рН 4,5; фосфатный буферный раствор с рН 6,8.

Таблица 8

Биофармацевтическая система классификации

	Растворимость	Проницаемость
Класс I	Хорошая	Хорошая
Класс II	Плохая	Хорошая
Класс III	Хорошая	Плохая
Класс IV	Плохая	Плохая

Не требуется предоставление документального подтверждения эквивалентности на человеке (достаточно провести только биовейвер):

- ЛП, вводимые парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно или интратрахеально) в виде водных растворов, которые содержат ту же АФС, что и референтный ЛП, в одинаковой молярной концентрации и те же самые ВВ в сопоставимых концентрациях;

- растворы для перорального применения (сиропы, эликсиры, настойки), которые содержат АФС в той же молярной концентрации, одинаковые ВВ в сопоставимых концентрациях. Но ЛП не содержат наполнителей, которые воздействуют на желудочно-кишечный тракт / абсорбцию АФС (не касается суспензий, эмульсий и прочих жидких ЛФ);

- порошки для приготовления растворов, если раствор соответствует вышеприведенным критериям;

- газы;

- ушные / глазные ЛС, приготовленные в виде водных растворов, которые содержат одну и ту же АФС в одинаковой молярной концентрации и те же самые ВВ в сопоставимых концентрациях;

- ЛС для местного применения, приготовленные в виде водных растворов, которые содержат одну и ту же АФС в одинаковой молярной концентрации и те же наполнители в сопоставимых концентрациях;

- ингаляционные ЛС / назальные спреи в виде водного раствора, содержат одну и ту же АФС в одной и той же концентрации и содержат в одни и те же ВВ в сопоставимых концентрациях.

Необходимо проведение БЭИ на человеке (все ЛП системного действия):

- ЛФ для перорального приема, содержащие вещества системного действия;

- непероральные и непарентеральные ЛФ, действующие путем системной абсорбции;

- ЛФ с модифицированным высвобождением системного действия;

- средства с фиксированной комбинацией системного действия.

РЕГЛАМЕНТ И ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ НА ЛЮДЯХ

Организация проведения БЭИ и их документальное сопровождение аналогичны КИ.

Особенности БЭИ:

- выбор референтного ЛП (в порядке приоритета: зарегистрированный оригинальный ЛП > воспроизведенный ЛП, зарегистрированный в каждом из государств-членов и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному > ЛП с опытом применения на территории одного из государств-членов не менее 25 лет);

– рекомендуется проводить рандомизированное двухпериодное исследование с приемом однократной дозы (периоды должны быть разделены отмывочным периодом для снижения концентрации действующего вещества ниже порога, обычно 5 периодов полувыведения);

– количество субъектов исследования должно быть не менее 18 (не менее 18 лет с индексом массы тела 18,5–30 кг/м²);

– используется дозировка ЛП, которая обеспечивает наибольшую чувствительность оценки биоэквивалентности. Как правило, это наибольшая из зарегистрированных дозировок в дозе, равной единице ЛФ (одна капсула, таблетка, драже, порция). Совокупная однократная доза не должна превышать максимальной суточной дозы для терапевтической схемы приема;

– схема отбора проб определяется формой фармакокинетической кривой «концентрация действующего вещества – время». Временные точки отбора проб должны включать 1 пробу до применения ЛП, не менее 12 образцов до достижения C_{\max} , 2 образца в области C_{\max} и 3–4 — в фазе выведения, всего 18–19 образцов;

– общая продолжительность наблюдения за концентрацией вещества при однократном приеме ЛП должна быть не менее чем в 4 раза больше периода полувыведения, при многократном приеме ЛП — равной интервалу дозирования.

Для анализа содержания может отбираться следующий биологический материал: кровь, плазма или сыворотка крови; моча; спинномозговая жидкость, слюна; кусочки органов и тканей и др.

Основные методы определения ЛС и их метаболитов в биологических жидкостях:

– **жидкостная хроматография** со спектрофотометрическим, флуориметрическим, амперометрическим или масс-спектрометрическим детектированием (более чувствительный и дорогой метод);

– **ГХ** (масс-спектрометрическое детектирование; только для летучих образцов);

– **капиллярный электрофорез**;

– **иммунохимические методы** (радиоиммунные и иммуноферментные);

– **биосенсорный анализ** (ферментативное оксидазное расщепление глюкозы с образованием пероксида водорода, содержание которого и определяют).

На основании первичных результатов рассчитывают необходимые параметры биодоступности, а именно: AUC_t , AUC_{∞} , (характеристика степени всасывания) и C_{\max} , t_{\max} (характеристики скорости всасывания).

ЛП являются **биоэквивалентными**, если 90 % доверительный интервал относительной биодоступности находится в границах диапазона биоэквивалентности 0,80–1,25 (или 80–125 %).

Например, если биодоступность оригинального ЛП (таблетки «Мовалис») равна 90 %, это значит, что воспроизведенный ЛП (таблетки «Мелоксикам-ЛФ») может иметь биодоступность в диапазоне 80–125 % от 90 %, то есть 72–112,5 %. Если биодоступность не входит в установленный диапазон, то есть биоэквивалентность не будет подтверждена, то такой ЛП называют не воспроизведенным, а гибридным ЛП.

Гибридный ЛП — ЛП, не подпадающий под определение воспроизведенного ЛП при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном ЛП произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, ЛФ или пути введения по сравнению с оригинальным ЛП.

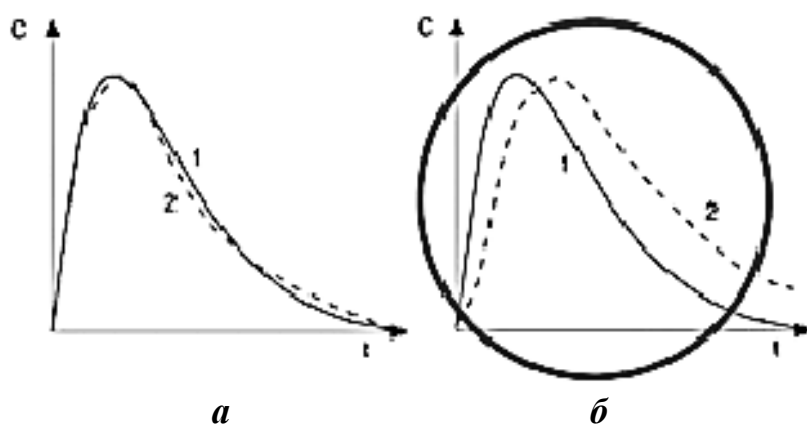


Рис. 2. Фармакокинетическая кривая:

a — биоэквивалентные ЛП → оригинальный и воспроизведенный ЛП; *б* — бионезэквивалентные ЛП → оригинальный и гибридный ЛП

РАЗРАБОТКА ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ И НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ ПО КАЧЕСТВУ

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Фармакопейная статья — технический НПА, устанавливающий требования к методам КК ЛС и оборудованию, необходимому для проведения испытаний качества ЛС, упаковочным материалам, реактивам, ЛФ качеству ЛП, ФС, ЛРС, СО, ВВ.

Фармакопейные статьи ГФ Республики Беларусь приводятся в ГФ Республики Беларусь, а также новые утвержденные статьи размещены на сайте УП «ЦЭИЗ».

ГФ Республики Беларусь — систематизированный, поддерживаемый в актуальном состоянии сборник общих и частных фармакопейных статей, утверждаемых МЗ Республики Беларусь. Сейчас действует II издание, состоящее из 2 томов: том 1 — с 2013 г., том 2 — с 2016 г.

Как правило:

– в томе 1 — общие фармакопейные статьи ГФ Республики Беларусь, устанавливающие общие требования к методам КК ЛС и оборудованию, необходимому для проведения испытаний, упаковочным материалам, реактивам, ЛФ, ФС, ЛРС, СО, ВВ, используемым в промышленном производстве ЛС;

– в томе 2 — частные фармакопейные статьи ГФ Республики Беларусь, устанавливающие требования к качеству ЛП, ФС, ЛРС, реактивов, ВВ, упаковочных материалов, используемых в промышленном производстве, аптечном изготовлении ЛС.

Нормативный документ по качеству — документ производителя ЛС, устанавливающий требования к КК ЛС, содержащий показатели качества и описание методов и аналитических методик, используемых при КК ЛС.

НД по качеству содержит сведения о качестве ЛП, включенные в разделы модуля 3 «Качество» регистрационного досье ЛП и используемые испытательными лабораториями для осуществления КК ЛП. Сведения, содержащиеся в модуле 3 регистрационного досье ЛП, имеют первостепенное значение. Сведения, содержащиеся в НД по качеству, не могут противоречить сведениям, содержащимся в модуле 3 регистрационного досье ЛП.

Разработка НД по качеству регулируется Решением Коллегии ЕЭК от 07.09.2018 г. № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству ЛП».

Таким образом, КК ЛП аптечного изготовления включает проведение испытаний на соответствие требований фармакопейных статей ГФ Рес-

публики Беларусь. КК ЛП промышленного производства включает проведение испытаний на соответствие показателям качества НД по качеству. КК ФС осуществляется путем оценки соответствия показателям качества НД по качеству и (или) ГФ Республики Беларусь.

СТРУКТУРА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ **II ИЗДАНИЯ**

Том 1 содержит методы анализа (оборудование, физические и физико-химические методы анализа, подлинность (идентификация), испытания на предельное содержание примесей, методы КО, биологические испытания, биологические методы КО, методы фармакогнозии, фармацевтико-технологические испытания), контейнеры (материалы, используемые для производства контейнеров, контейнеры), реактивы, общие тесты (общие микробиологические тесты, общие тесты по биологическим продуктам, статистический анализ результатов биологических испытаний и тестов, остаточные количества органических растворителей, алкоголеметрические таблицы, КО интерферонов, физические характеристики радионуклидов, полиморфизм, примеси в ФС, СО, ЛС для генной терапии для медицинского применения, функционально-обусловленные характеристики ВВ, кристалличность), эс-темпоральные ЛФ, общие статьи, дозированные ЛФ, гомеопатические ЛС.

Том 2 содержит методы анализа (физические и физико-химические методы, подлинность, предельное содержание примесей, методы КО, биологические испытания, методы фармакогнозии, фармацевтико-технологические испытания), реактивы, общие тесты (СО и др.), частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования и ЛРС.

Частные фармакопейные статьи на **ФС**, как правило, содержат наименование на русском, английском и латинском языках, химическую формулу, молекулярную массу, разделы: определение (где указано химическое наименование), описание, подлинность, испытания (абсорбционная спектрометрия в инфракрасной области, прозрачность, цветность, сопутствующие примеси (метод жидкостной хроматографии), вода, сульфатная зола, бактериальные эндотоксины, микробиологическая чистота), КО, а также структуры возможных примесей.

Частные фармакопейные статьи на **ЛРС**, как правило, содержат наименование на русском, английском и латинском языках, разделы: описание, подлинность (внешние признаки, микроскопия, тонкослойная хроматография или качественные реакции), испытания (допустимые примеси (несырьевые части растений, органическая и минеральная примесь); потеря в массе при высушивании; общая зола; зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте), КО (жидкостная хроматография, спектрофотометрия, определение эфирного масла или т. п.).

Частные фармакопейные статьи на **ВВ** (на примере ланолина) содержат наименование на русском, английском и латинском языках, разделы: определение, описание, подлинность (качественная реакция, флуоресценция), испытания (растворимые в воде кислоты и щелочи, водопоглощающая способность, кислотное число, пероксидное число, число омыления, растворимые в воде восстанавливающие вещества, парафины, остаточное количество пестицидов (хроматографический метод), хлориды, сульфатная зола, потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота), хранение, функционально-обусловленные характеристики (водопоглощающая способность, температура каплепадения).

В частных статьях на **реактивы** содержится информация о названии, химическом наименовании, брутто-формуле, молекулярной массе, описании реактивов, их составе, испытаниях и хранении.

Актуализация фармакопейных статей ГФ Республики Беларусь происходит постоянно. Приказом МЗ Республики Беларусь утверждаются новые фармакопейные статьи / вносятся изменения в уже существующие. Постоянно обновляется список действующих фармакопейных статей. Статьи ГФ Республики Беларусь, утвержденные после опубликования II издания, доступны в электронной форме на сайте УП «ЦЭИЗ».

ГАРМОНИЗАЦИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ С ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕЕЙ

Европейская фармакопея — руководящий документ, используемый при производстве фармацевтических продуктов в большинстве стран ЕС. ЕФ включает описания действующих и вспомогательных веществ, ЛРС, а также методов их анализа. Сейчас действует ЕФ 10-го издания.

Все частные и общие статьи ГФ Республики Беларусь гармонизированы с ЕФ и построены в следующем формате:

- адаптированный перевод соответствующего материала ЕФ;
- национальные общие и частные статьи, дополнительные испытания, информационные и иные материалы отмечены значком «#» перед названием главы, статьи, раздела, пункта на которые он распространяется; текст, отличающийся от текста ЕФ, отмечается между двумя значкам «#»;
- статьи и нормы на ЛРС, соответствующие требованиям ЕФ, обозначены значком «ЕФ».

Подготовкой к изданию и актуализацией ГФ Республики Беларусь, а также участием в разработке Фармакопеи ЕАЭС (первая часть первого тома уже действует с 01.03.2021 г.) занимается Лаборатория фармакопейного и фармацевтического анализа (ЛФФА) УП «ЦЭИЗ».

С 01.01.2013 г. введен в действие том 1 ГФ Республики Беларусь II издания, который основан на требованиях ЕФ 7-го издания. Официаль-

ное разрешение на гармонизацию ГФ Республики Беларусь с требованиями ЕФ предоставлено Европейским директором по КК ЛС и здравоохранению Совета Европы (EDQM).

С 01.07.2016 г. введен в действие том 2 ГФ Республики Беларусь II издания, который основан на требованиях ЕФ 8-го издания. Выпуск второго тома ГФ Республики Беларусь II издания объединил фармакопейные статьи, содержащиеся во втором и третьем томах ГФ Республики Беларусь I издания.

Республика Беларусь стремится приблизить национальные фармакопейные требования к европейским путем использования монографий ЕФ с их дословным адаптированным переводом или внесением в них незначительных изменений, а также сохраняя национальные фармакопейные статьи.

В целях обеспечения актуальности ГФ Республики Беларусь, а также возможности включения в нее новых фармакопейных статей (монографий), отсутствующих в ЕФ, в ноябре 2013 г. было подписано соглашение с Фармакопейной конвенцией США (USP), позволяющее проводить заимствование текстов Фармакопеи США для их включения в фармакопейные статьи ГФ Республики Беларусь.

КОНЦЕПЦИЯ ГАРМОНИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ФАРМАКОПЕЙ В РАМКАХ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА. ФАРМАКОПЕЯ ЕАЭС

Гармонизация ГФ Республики Беларусь в рамках ЕАЭС осуществляется согласно решению Коллегии ЕЭК от 22.09.2015 г. № 119 «О Концепции гармонизации фармакопей государств-членов ЕАЭС».

Для приобретения опыта в разработке фармакопейных стандартов уполномоченные органы государств-членов в сфере обращения ЛС стали официальными наблюдателями Европейской фармакопейной комиссии Совета Европы.

Подходы к гармонизации фармакопей государств-членов ЕАЭС:

1) введение и применение стандарта ВОЗ «Надлежащая фармакопейная практика» (GPhP) на всех уровнях разработки, подготовки и оценки нормативной документации по КК ЛС;

2) поэтапный переход от использования фармакопей государств-членов к использованию Фармакопеи Союза;

3) создание единого экспертного органа — Фармакопейного комитета Союза и централизованное распространение им согласованных фармакопейных статей (монографий) и руководств по качеству ЛС;

4) соблюдение авторских прав патентообладателей основных фармакопей мира.

В государствах-членах будут гармонизированы понятийный аппарат и системы единиц измерения, а также фармакопейные требования к обо-

рудованию, методам анализа, идентификации ФС, испытаниям на содержание примесей, методам КО, включая биологические методы, фармакогностическим методам, фармацевтико-технологическим испытаниям, реактивам, материалам и системам для укупорки ЛС, микробиологическим показателям, ЛФ и группам ЛС, гомеопатическим средствам, ФС, средствам из ЛРС.

Гармонизация фармакопей государств-членов осуществляется на основе следующих положений:

1) учет гармонизации фармакопейных стандартов, использующихся в мировой практике;

2) учет опыта формирования фармакопей государств-членов и их различий;

3) учет требований ЕФ, Британской фармакопеи (ВР), Фармакопеи США;

4) взаимодействие Фармакопейного комитета Союза и уполномоченных органов государств-членов в сфере обращения ЛС;

5) участие представителей бизнес-сообщества, научных и общественных организаций, иных независимых экспертов в процессе гармонизации фармакопей;

б) развитие международного сотрудничества.

Для целей одобрения общих и частных фармакопейных статей Фармакопеи ЕАЭС (Фармакопеи Союза) создан Фармакопейный комитет Союза (Решение Коллегии ЕЭК от 22.09.2015 г. № 121). С октября 2019 г. в работе Фармакопейного комитета ЕАЭС в качестве наблюдателя участвует представитель Фармакопеи США.

Функции Фармакопейного комитета Союза:

– разработка модели, определение типов и механизмов гармонизации требований фармакопейных статей (монографий);

– создание алгоритмов разработки фармакопейных статей (монографий) на различные виды ЛС (субстанции для фармацевтического применения, ЛП);

– разработка общего порядка проведения процедуры гармонизации фармакопейных статей (монографий);

– подготовка Руководства по разработке новых и гармонизации фармакопейных статей (монографий) для Фармакопеи ЕАЭС;

– определение форм заявок о необходимости разработки, обновления фармакопейных статей (монографий) и внесения изменений в фармакопейные статьи (монографий);

– установление перечня документов и материалов, прилагаемых к проекту фармакопейной статьи (монографии);

– определение ежегодного плана подготовки и обновления фармакопейных статей (монографий) для Фармакопеи ЕАЭС с указанием госу-

дарств-членов ЕАЭС, которые будут разрабатывать / обновлять фармакопейные статьи (монографии);

– установление перечня испытательных лабораторий государств-членов ЕАЭС для проведения верификации проектов фармакопейных статей (монографий);

– проведение экспертизы проектов фармакопейных статей (монографий) и прилагаемых к ним документов и материалов;

– рассмотрение и вынесение решения об одобрении предложенных проектов гармонизированных фармакопейных статей (монографий) или об отказе в одобрении с указанием причин;

– подготовка к утверждению Комиссией проекта Фармакопеи ЕАЭС / изменения (дополнения) действующего издания Фармакопеи ЕАЭС и вынесение решения об одобрении или о необходимости доработки проекта / изменений (дополнений) к действующему изданию Фармакопеи ЕАЭС;

– рассмотрение и утверждение Перечня СО;

– международное научно-техническое сотрудничество в области обеспечения качества ЛС.

Фармакопея ЕАЭС уже разработана (первая часть первого тома), утверждена решением Коллегии ЕЭК от 11.08.2020 г. № 100 и введена в действие с 01.03.2021 г. Согласно перечню мировых фармакопей, который ведется ВОЗ, Фармакопея ЕАЭС стала второй региональной фармакопеей в мире (после ЕФ). В настоящее время в Республике Беларусь действуют 2 фармакопеи: ГФ Республики Беларусь и Фармакопея ЕАЭС. До 1 января 2026 г. регистрационное досье ЛС для медицинского применения и ветеринарных ЛС должны быть приведены в соответствие с требованиями Фармакопеи ЕАЭС.

Фармакопея ЕАЭС — свод региональных требований и положений, устанавливающих предельный допустимый уровень качества ЛС на фармацевтическом рынке ЕАЭС.

Первая часть первого тома Фармакопеи ЕАЭС включает 157 гармонизированных общих фармакопейных статей (монографий), содержащих общие сведения о фармакопейном анализе, его методиках, методах испытаний, реактивах, приборах и аппаратах для КК. В планах — издание второй части первого тома. Уже сейчас Фармакопейный комитет ЕАЭС подготовил более 145 проектов статей (монографий) (обсуждение проектов проводится на сайте ЕЭК).

Нумерация фармакопейных статей:

Номер типа фармакопейного текста (1)

Номер раздела (2)

Номер подраздела (3)

Номер статьи в подразделе (4)

Формирование кода фармакопейной статьи: X|XX|XX|XXXX-XXXX

СТРУКТУРА ПЕРВОГО ТОМА ФАРМАКОПЕИ ЕАЭС

1. Общие сведения.
2. Общие фармакопейные статьи (ОФС).
 - 2.1. Методы анализа:
 - 2.1.1. Оборудование;
 - 2.1.2. Физические и физико-химические методы;
 - 2.1.3. Идентификация;
 - 2.1.4. Испытания на предельное содержание примесей;
 - 2.1.5. Методы КО;
 - 2.1.6. Биологические испытания;
 - 2.1.7. Фармакогностические испытания;
 - 2.1.8. Методы фармакогностических испытаний;
 - 2.1.9. Фармацевтико-технологические испытания;
 - 2.2. Реактивы;
 - 2.3. Общие тесты.

Типы фармакопейных текстов:

Общие сведения.

Общие фармакопейные статьи на методы КК ЛС, требования, предъявляемые к качеству ЛФ и группам ЛП и т. д.

Частные фармакопейные статьи.

Приложения.

Общие сведения

- 1.1. Общие положения
- 1.2. Иные положения, распространяющиеся на общие и частные фармакопейные статьи
- 1.3. Общие разделы (главы) и общие фармакопейные статьи
- 1.4. Частные фармакопейные статьи
- 1.5. Сокращения и обозначения
- 1.6. Единицы международной системы (СИ), используемые в Фармакопее Союза, и их соответствие другим единицам

2.1.1. Оборудование

- 2.1.1.1. Каплемеры
- 2.1.1.2. Пористость стеклянных фильтров
- 2.1.1.3. Лампы с ультрафиолетовым излучением
- 2.1.1.4. Сита
- 2.1.1.5. Пробирки для сравнительных испытаний
- 2.1.1.6. Индикаторные трубки

2.1.2. Физические и физико-химические методы анализа

- 2.1.2.3. Потенциометрическое определение рН
- 2.1.2.14. Температура плавления — капиллярный метод
- 2.1.2.19. Потенциометрическое титрование
- 2.1.2.28. ВЭЖХ

- 2.1.2.31. Потеря в массе при высушивании
- 2.1.3. Идентификация**
 - 2.1.3.1. Качественные реакции
 - 2.1.3.2. Определение запаха
- 2.1.4. Испытания на предельное содержание примесей**
 - 2.1.4.17. Алюминий
 - 2.1.4.21. Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном сырье
- 2.1.5. Методы КО**
 - 2.1.5.3. Гидроксильное число
 - 2.1.5.12. Вода: определение полумикрометодом
- 2.1.6. Биологические испытания**
 - 2.1.6.1. Стерильность
 - 2.1.6.2. Пирогенность
 - 2.1.6.3. Аномальная токсичность
 - 2.1.6.6. Микробиологические испытания нестерильных ЛС: общее количество жизнеспособных аэробных микроорганизмов
 - 2.1.6.7. Микробиологические испытания нестерильных ЛС на наличие отдельных видов микроорганизмов
 - 2.1.6.8. Бактериальные эндотоксины
- 2.1.8. Методы фармакогностических испытаний**
 - 2.1.8.2. Посторонние примеси
 - 2.1.8.7. Жирные и минеральные масла в эфирных маслах
 - 2.1.8.8. Запах и вкус эфирных масел
 - 2.1.8.13. Дубильные вещества в ЛРС, растительной ФС и лекарственных растительных препаратах
 - 2.1.8.17. Микроскопическое и микрохимическое исследование ЛРС
- 2.1.9. Фармацевтико-технологические испытания**
 - 2.1.9.3. Испытание на растворение для твердых дозированных ЛФ
 - 2.1.9.3.1. Рекомендации по проведению испытания на растворение
 - 2.1.9.8. Содержание этанола
 - 2.1.9.9. Испытание на извлекаемый объем парентеральных ЛП
 - 2.1.9.16. Извлекаемый объем для жидких ЛФ для приема внутрь
 - 2.1.9.17. Масса (объем) содержимого упаковки
- 2.2. Реактивы**
 - 2.2.1. Реактивы, стандартные растворы, буферные растворы
 - 2.2.2. Реактивы, титрованные растворы для объемного анализа
- 2.3. Общие тексты**
 - 2.3.1.2. Требования к микробиологической чистоте ЛП, ФС и ВВ для их производства
 - 2.3.1.4. Требования к микробиологической чистоте ФС растительного происхождения, лекарственных растительных препаратов и экстрактов, используемых для их получения

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОПЕИ МИРА

Международная Фармакопея (Ph. Int.) издается ВОЗ с 1951 г. в качестве рекомендации по КК ФС и готовых ЛФ для использования государствами-членами ВОЗ в качестве основы для установления собственных требований. В ней преимущественно предоставлены ЛС, широко применяемые во мире, а также ЛС, важные для осуществления программ ВОЗ, но возможно отсутствующие в иных фармакопеях, например, новые противомаларийные средства. В настоящее время действует Ph. Int. 2020 (10-е издание).

Европейская фармакопея (Ph. Eur.) разрабатывается Европейским директором по качеству ЛС и здравоохранения (EDQM) и публикуется на английском и французском языках, а также существуют официальные переводы на немецкий и испанский языки. Республика Беларусь участвует в сессиях Комиссии ЕФ в качестве наблюдателя. В настоящее время действует 10-е издание (с 2019 г.), дополнения к которому (10.1, 10.2, 10.3 и т. д.) вводятся поэтапно.

Британская фармакопея (BP) является национальной фармакопеей Соединенного Королевства, издаваемой ежегодно (в настоящее время действует BP 2022). Вместе с Британским национальным формуляром (BNF) BP определяет фармацевтические стандарты Соединенного Королевства.

Фармакопея США (USP) ежегодно публикуется Фармакопейной конвенцией США (некоммерческой организацией, которая владеет товарным знаком и авторским правом). USP публикуется в объединенном томе с Национальным формуляром в качестве USP-NF. В настоящее время действует USP 45–NF 40.

Американская Травяная Фармакопея — фармакопея, которая издается некоммерческой калифорнийской организацией. Включает 300 монографий по лекарственным растениям, включая многие из аюрведических, китайских и западных растений, которые наиболее часто используются в США.

Китайская фармакопея (ChP) разработана Национальной фармакопейной комиссией Китайской Народной Республики. Имеет английскую версию. Включает традиционные китайские средства, химические препараты и биологические препараты. В настоящее время действует 11-е издание (2020).

Японская фармакопея (JP) пересматривается каждые 5 лет. Имеет английскую версию. В настоящее время действует 18-е издание (2021).

Фармакопея Казахстана (ГФ РК) издается с 2008 г. и гармонизирована с ЕФ, ВР и USP. В настоящее время действует 2-е издание (2015).

Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) — первая среди национальных фармакопей стран бывшего СССР (2001). В настоящее

время действует 2-е издание (ГФУ 2.0, 2013) в трех томах с дополнениями (как ЕФ).

Государственная фармакопея Российской Федерации — VII–XI издания являлись Фармакопеями СССР. В настоящее время действует XIV издание в 4 томах (2018).

СТРУКТУРА И ОФОРМЛЕНИЕ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ

Структура НД по качеству должна содержать 8 разделов в следующем порядке:

- 1) титульный лист по форме;
- 2) состав ЛП;
- 3) спецификация;
- 4) описание методик испытаний;
- 5) описание упаковки;
- 6) маркировка;
- 7) условия хранения;
- 8) срок годности (хранения).

Показатели качества и регламентируемые нормы приводятся согласно спецификации производителя на конец срока годности (хранения). При наличии одного и того же показателя качества в спецификациях на выпуск и на конец срока годности (хранения) регламентируемые нормы для такого показателя приводятся в НД по качеству согласно спецификации производителя на конец срока годности (хранения).

Титульный лист. В форме титульного листа НД по качеству указываются:

– все торговые наименования ЛП, согласованные уполномоченным органом государства-члена и включенные в регистрационное удостоверение, и ЛФ в соответствии с Номенклатурой ЛФ, утвержденной решением Коллегии ЕЭК от 22.12.2015 г. № 172 (в ред. 29.03.2022 г. № 51);

– дозировка в соответствии с принципами, указанными в требованиях к инструкции по медицинскому применению ЛП и ОХЛП для медицинского применения, утвержденных решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 88;

– полное и (или) сокращенное наименования и страна держателя регистрационного удостоверения.

Необходимо предусмотреть специальные поля для указания номера НД по качеству и грифа согласования. В НД по качеству не допускается перечислять участников процесса производства ЛП.

Состав ЛП. Состав ЛП приводится в соответствии с разделом 3.2.Р.1 модуля 3 регистрационного досье ЛП (без указания функционального назначения ВВ) в отдельном разделе НД по качеству путем указания качественного и количественного состава АФС и ВВ (с указанием ссылок на

Фармакопею ЕАЭС, а при отсутствии в ней — на фармакопеи государств-членов или на НД, регламентирующие их качество).

Спецификация. Спецификация должна представлять собой копию документа, содержащегося в разделе 3.2.P.5.1 модуля 3 регистрационного досье ЛП. Спецификация представляется в виде таблицы, состоящей из 3 граф:

- показатели качества;
- нормы (допустимые пределы);
- ссылки на методы испытаний.

Показатели качества устанавливаются в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Фармакопеи ЕАЭС, а при отсутствии в ней — в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) фармакопей государств-членов, с учетом особенностей конкретной ЛФ в зависимости от физико-химических (биологических) свойств АФС.

Наименования показателей качества в спецификации указываются в соответствии с Фармакопеей ЕАЭС, а при отсутствии в ней — в соответствии с фармакопеей референтного государства.

Описание методик испытаний. Описание методик испытаний ЛП по всем показателям качества, указанным в спецификации, со ссылками на Фармакопею ЕАЭС, а при отсутствии в ней — на фармакопеи государств-членов, приводится в соответствии с разделом 3.2.P.5.2 модуля 3 регистрационного досье ЛП.

Описание упаковки. В разделе необходимо описать:

- первичную упаковку (ампулы, флаконы, банки, пакеты и т. п.);
- количество единиц продукции в первичной упаковке (например, количество таблеток в контурной ячейковой или безячейковой упаковке);
- промежуточную, вторичную (потребительскую) упаковку и количество первичных упаковок в ней (например, количество контурных ячейковых упаковок во вторичной упаковке);

– наличие поглотителя влаги, листка-вкладыша (инструкции по медицинскому применению), комплектность (игла, капельница, зажим и т. п.) и другие сведения в соответствии с разделом 3.2.P.1 модуля 3 регистрационного досье ЛП. Кроме того, требования к описанию характера и содержимого упаковки установлены в разделе 6.5 требований к инструкции. Характеристику упаковки приводить не требуется, однако, если такие сведения являются обязательными, они не должны противоречить разделу 3.2.P.7 модуля 3 регистрационного досье ЛП.

Маркировка. В разделе необходимо указать ссылку на раздел 1.3.2 модуля 1 регистрационного досье ЛП.

Условия хранения. Сведения об условиях хранения не должны противоречить сведениям, содержащимся в разделе 3.2.P.8 модуля 3 регистрационного досье ЛП.

Срок годности (хранения). Сведения, включаемые в раздел, не должны противоречить сведениям, содержащимся в разделе 3.2.Р.8 модуля 3 регистрационного досье ЛП. Общие требования к указанию сроков годности (хранения) приведены в разделе 6.3 требований к инструкции.

Требования к инструкции: необходимо указать первичную (внутреннюю) упаковку, используя стандартный термин Фармакопеи ЕАЭС, материал, из которого изготовлена первичная (внутренняя) упаковка (например, «стеклянные флаконы», «ПВХ и (или) алюминиевые блистеры», «бутылки из полиэтилена высокой плотности»), а также перечислить все прочие компоненты препарата (например, игла, помазок, мерная ложка, распылитель изделий для ингаляций, осушитель). Необходимо пояснить градуировку на мерных изделиях, а также описать первичную упаковку любого растворителя, поставляемого вместе с ЛП. Избыточную детализацию (например, цвет пробки, свойства термолака) не указывают. При использовании разделительного цвета для различения форм выпуска парентеральных ЛП об этом следует указать в данном разделе. Если применимо, необходимо указать, обладает ли укупорка первичной упаковки функцией защиты от вскрытия детьми.

ОФОРМЛЕНИЕ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ

Текст НД по качеству должен быть кратким, без повторов и исключать возможность двоякого толкования. Сокращение слов в тексте, наименованиях рисунков и схем не допускается, исключение составляют сокращения, содержащиеся в спецификации и установленные Фармакопеей ЕАЭС, а при отсутствии в ней — фармакопеями государств-членов.

Требования к качеству ЛП излагаются в повелительной форме, а методики испытаний — в форме третьего лица множественного числа.

Если методика испытания, требования к показателям качества, их нормы и отклонения от них, указанные в НД по качеству, установлены Фармакопеей ЕАЭС, а при отсутствии в ней — в фармакопеях государств-членов, следует указывать ссылку на источник без описания методики испытания. При указании требований и показателей качества, установленных фармакопеями третьих государств, следует представлять описание используемых методик испытания со ссылкой на источник.

Термины, обозначения и определения должны соответствовать Фармакопее ЕАЭС, а при отсутствии в ней — фармакопеям государств-членов. При использовании терминов и обозначений, которые не установлены актами органов ЕАЭС в сфере обращения ЛС (в том числе Фармакопеей ЕАЭС) или фармакопеями государств-членов и не являются общепризнанными, следует в тексте приводить их определения.

В тексте **не допускается**:

- применение оборотов разговорной речи;
- применение для одного и того же понятия различных терминов, близких по смыслу (синонимов), а также иностранных слов и терминов при наличии равнозначных слов и терминов в русском языке;
- сокращение обозначений единиц измерения, если они употребляются без цифр;
- замена слов буквенными обозначениями (кроме таблиц и формул);
- применение математических знаков без цифр.

При описании аналитических методик в отношении применяемых реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов необходимо указать обозначения стандартов или технические условия, а также полное и (или) сокращенное наименование ЮЛ — производителя. При наличии в Фармакопее ЕАЭС или в фармакопее государств-членов описания применяемых при испытаниях реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов их наименования выделяются *курсивом*, и после них указывается обозначение «Р». При отсутствии в Фармакопее ЕАЭС или в фармакопее государств-членов описания применяемых реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов необходимо указать обозначения стандартов или регламентирующие их технические условия, а также наименование ЮЛ — производителя. Курсивом выделяются также наименования титрованных растворов, описанных в Фармакопее ЕАЭС или в фармакопее государств-членов, без указания обозначения «Р». Для применяемой мерной посуды указывается ее вместимость.

Формулы расчета должны быть представлены в развернутой и сокращенной формах и сопровождаться пояснением указанных в них физических величин. Обозначения физических величин должны быть приведены в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС, а при отсутствии в ней — в соответствии с требованиями фармакопей государств-членов. Перенос части формулы расчета на другую строку не допускается.

Для измерения физических величин, указанных в НД по качеству, применяются единицы измерения, предусмотренные Международной системой единиц (СИ), и единицы измерения, используемые наравне с ними.

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ (КРИТЕРИИ) НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ

Следующие испытания и критерии приемлемости применимы ко всем АФС:

- **описание** — качественная характеристика физического состояния (например, твердое вещество, жидкость) и цвета ФС. Если одно из этих

свойств изменяется при хранении, такое изменение необходимо изучить и принять необходимые меры;

– **идентификация** — испытания идентификации должны давать возможность наилучшим образом различать соединения с близкородственной структурой, которые могут присутствовать в ФС и (или) ЛП с высокой долей вероятности. Испытания идентификации должны быть специфичными в отношении АФС (например, инфракрасная спектроскопия). Идентификация только с помощью хроматографического времени удержания не считается специфичной. Вместе с тем использование двух хроматографических методик, в которых разделение детектируемых веществ основано на различных принципах, или объединение испытаний в одну методику (например, ВЭЖХ/УФ на диодной матрице, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС) является приемлемым. Если ФС представляет собой соль, испытание идентификации должно быть специфичным в отношении каждого из ионов. Может быть достаточным испытание, специфичное в отношении самой соли. Для оптически активных ФС может быть необходимо проведение специфичного испытания для их идентификации или проведение КО, специфичного в отношении хирального соединения;

– **КО** — для определения содержания в анализируемом образце ФС необходимо включить в спецификацию специфичную методику, позволяющую получать стабильные результаты. Во многих случаях допускается использовать одну и ту же методику (например, ВЭЖХ) как для КО ФС, так и для определения содержания примесей. Если представлено обоснование использования неспецифичной методики КО, для достижения общей специфичности необходимо использовать другие подтверждающие методики испытаний. Например, если для КО ФС используется титрование, необходимо использовать комбинацию КО и подходящего испытания на содержание примеси;

– **примеси** — в спецификации указывают органические и неорганические примеси, остаточные растворители. Поскольку на момент подачи регистрационного досье ЛП данные для оценки постоянства процесса могут быть недостаточными, нецелесообразно устанавливать критерии приемлемости, которые охватывают только данные анализа серий, имеющиеся на момент подачи регистрационного досье ЛП.

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ (КРИТЕРИИ) НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Следующие испытания и критерии приемлемости применимы ко всем ЛП:

– **описание** — в спецификации приводится описание качественных характеристик ЛФ (например, размер, форма и цвет). Если одно из этих

свойств изменяется в ходе процесса производства ЛП или при хранении ЛП, такое изменение необходимо изучить и принять необходимые меры. Критерии приемлемости должны включать в себя внешний вид ЛП. Если при хранении ЛП его внешний вид изменяется по цвету, то в спецификацию требуется включение методики количественной оценки;

– **идентификация** — испытания должны устанавливать подлинность ФС в ЛП, а также позволять различать соединения с близкородственной структурой, которые могут присутствовать с высокой долей вероятности в составе ФС и (или) ЛП. Испытания идентификации должны быть специфичными в отношении ФС (например, инфракрасная спектроскопия). Идентификация только с помощью хроматографического времени удержания не считается специфичной. Как правило, использование двух хроматографических методик, в которых разделение основано на различных принципах, или объединение испытаний в одну методику (например, ВЭЖХ/УФ на диодной матрице, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС) является приемлемым;

– **КО** — в отношении всех ЛП для определения содержания в спецификацию необходимо включить специфичную методику КО, позволяющую получать стабильные результаты. Во многих случаях допускается использовать одну и ту же методику (например, ВЭЖХ) как для КО ФС, так и для определения содержания примесей. Для КО ФС в ЛП могут быть использованы результаты испытаний на однородность содержания, если методы, используемые для определения однородности содержания, являются также приемлемыми для КО. Если представлено обоснование использования неспецифичной методики КО, для достижения общей специфичности необходимо использовать другие подтверждающие аналитические методики. Например, если для КО ФС используется титрование, необходимо использовать комбинацию КО и подходящего испытания на содержание примеси. Если в случае использования неспецифичной методики КО имеются данные о влиянии ВВ на результаты анализа, необходимо использовать специфичную методику;

– **примеси** — в спецификации указываются органические и неорганические примеси, продукты деградации, остаточные растворители. Органические примеси, образующиеся при деградации ФС, и примеси, образующиеся в процессе производства ЛП, подлежат контролю. Следует установить приемлемые пределы содержания индивидуальных специфицированных продуктов деградации, которые могут представлять собой как идентифицированные, так и неидентифицированные продукты деградации, а также пределы суммарного содержания продуктов деградации. Примеси, образующиеся в процессе синтеза ФС, как правило, контролируются на стадии ее испытания и не включаются в предел содержания суммы примесей. Если технологическая примесь является также продук-

том деградации, ее содержание необходимо контролировать и включать в предел содержания суммы продуктов деградации. Если с помощью надлежащей аналитической методики однозначно доказано, что ФС, входящая в состав конкретного ЛП, не подвергается деградации, то после регистрации такого ЛП по согласованию с уполномоченным органом допускается сократить объем испытания на продукты деградации или исключить его из спецификации.

СПЕЦИФИЧНЫЕ ИСПЫТАНИЯ (КРИТЕРИИ)

Помимо универсальных испытаний в отношении отдельных ФС и (или) ЛП требуется проведение следующих дополнительных испытаний. Если испытание оказывает влияние на КК серий ФС и (или) ЛП, в спецификацию необходимо включить индивидуальные испытания (критерии). В отдельных случаях (например, после накопления данных об изменениях качества ЛП) может потребоваться проведение иных испытаний.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ (КРИТЕРИИ) ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Следующие специфические испытания (критерии) применимы ко всем ФС:

- физико-химические свойства (в том числе рН водного раствора, температура (диапазон температур) плавления, показатель преломления);
- размер частиц;
- полиморфные формы;
- испытания для хиральных ФС;
- содержание воды;
- неорганические примеси;
- микробиологическая чистота.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ (КРИТЕРИИ) ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы. К мягким капсулам и гранулам могут быть применимы следующие из описанных испытаний:

- растворение;
- распадаемость;
- испытания на твердость и (или) истираемость;
- однородность единиц дозирования (однородность дозирования, определяемая методом вариации масс, и однородность дозирования,

определяемая методом однородности содержания ФС в единице дозированной ЛФ);

- содержание воды;
- микробиологическая чистота.

Жидкие лекарственные формы для приема внутрь. Для жидких ЛФ для приема внутрь и порошков, предназначенных для приготовления жидких ЛФ для приема внутрь, применяются следующие испытания:

- однородность единиц дозирования;
- рН;
- микробиологическая чистота;
- содержание antimicrobial консерванта;
- содержание антиоксидантов;
- экстрагируемые вещества;
- содержание спирта;
- растворение;
- ресуспендируемость;
- реологические свойства;
- время восстановления;
- содержание воды.

Лекарственные препараты для парентерального применения.

Для парентеральных ЛП применяются следующие испытания:

- однородность единиц дозирования;
- рН;
- стерильность;
- бактериальные эндотоксины (пирогены);
- механические включения;
- содержание воды;
- содержание antimicrobial консерванта;
- содержание антиоксидантов (антиоксидантных консервантов);
- экстрагируемые вещества;
- испытание функциональных характеристик систем доставки;
- осмолярность;
- распределение частиц по размеру;
- ресуспендируемость;
- время восстановления.

Подробно специфические критерии на ФС и ЛП описаны ранее в теме «Контроль качества лекарственных средств промышленного производства».

ПОРЯДОК РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Регистрация ЛС:

1) процедура признания соответствия ЛС предъявляемым к нему требованиям по безопасности, эффективности и качеству, осуществляемая в целях его допуска к реализации и медицинскому применению на территории Республики Беларусь / ЕАЭС;

2) процесс получения разрешения для медицинского применения ЛП на территориях одного / нескольких государств-членов ЕАЭС.

Государственный реестр ЛС Республики Беларусь — государственный информационный ресурс, содержащий сведения о ЛС, зарегистрированных в Республике Беларусь.

Держатель регистрационного удостоверения — ЮЛ Республики Беларусь; ИП, зарегистрированный в Республике Беларусь; иностранное ЮЛ, иностранная организация, созданные в соответствии с законодательством иностранных государств, которым выдано регистрационное удостоверение и которые несут ответственность за безопасность, эффективность и качество ЛС.

Регистрационное досье — комплект документов, представляемый заявителем для регистрации ЛС на территории Республики Беларусь, содержащих сведения о безопасности, эффективности и качестве ЛС, и иные документы, определяемые СМ Республики Беларусь.

Регистрационное удостоверение — документ, выдаваемый МЗ Республики Беларусь по результатам осуществления регистрации ЛС.

Регистрационный номер — кодовое обозначение, присваиваемое ЛС по результатам осуществления его регистрации.

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ К РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ВИДЫ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В соответствии с Законом Республики Беларусь от 20.07.2006 г. № 161-З «Об обращении ЛС» (ред. 13.05.2020 г. № 13-З), ЛС допускаются к реализации и медицинскому применению на территории Республики Беларусь после их государственной регистрации или регистрации в рамках ЕАЭС.

С 1 июля 2021 г. регистрация практически всех новых ЛС должна осуществляться в рамках ЕАЭС (по законодательству ЕАЭС — решение Совета ЕЭК от 03.11.2020 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы

лекарственных средств для медицинского применения» (ред. 17.03.2022 г. № 36)). Как правило, государственная регистрация (по национальному законодательству Республики Беларусь) по «стандартной процедуре» возможна только в части подтверждения (через 5 лет для ранее выданного регистрационного удостоверения) и в части внесения изменений в действующее регистрационное удостоверение (выданное ранее по национальным правилам). Таким образом, большинство ЛС, регистрируемых впервые, регистрируются по законодательству ЕАЭС, однако есть некоторые случаи, когда новые ЛС подлежат регистрации по национальному законодательству (например, государственная регистрация по упрощенной процедуре, условная государственная регистрация).

Государственной регистрации не подлежат:

- 1) ЛС, изготовленные в аптеках;
- 2) ЛС, предназначенные для использования в качестве выставочных образцов;
- 3) ЛС, предназначенные для проведения экспертизы при осуществлении государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации) ЛС либо регистрации (подтверждения регистрации) в рамках ЕАЭС;
- 4) ЛС, предназначенные для проведения ДКИ, КИ;
- 5) ЛС, ввезенные на территорию Республики Беларусь физическим лицом для личного применения;
- 6) ЛП, прошедшие все стадии технологического процесса, за исключением процессов фасовки / упаковки;
- 7) ЛС, предназначенные для промышленного производства только на экспорт и не предназначенные для реализации на территории Республики Беларусь;
- 8) ФС при наличии в регистрационном досье на ЛП, в состав которых они входят, документов производителей этих ФС, отвечающих требованиям, предъявляемым к документам, составляющим регистрационные досье.

Важно отметить, что ФС вообще не подлежат регистрации по законодательству ЕАЭС (документы по ФС находятся в составе регистрационного досье на ЛП).

Недавно в законодательстве Республики Беларусь в области регистрации ЛС появились новые понятия, в частности «государственная регистрация по упрощенной процедуре», «условная государственная регистрация», а также «государственная регистрация стратегически важных лекарственных препаратов».

Понятие «государственная регистрация в упрощенном порядке» появилось вместе с изданием указа Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 г. № 499 «Об обращении ЛС» и может применяться с целью

привлечения на белорусский фармацевтический рынок иностранных производителей ЛП, поскольку в рамках упрощенной процедуры сокращается срок всех работ и уменьшается стоимость регистрации ЛП.

Понятие «условная государственная регистрация» появилось вместе с изданием новой редакции Закона Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-3 «Об обращении лекарственных средств» (в ред. 13.05.2020 г. № 13-3) и применяется только для двух категорий ЛП:

- 1) оригинальные ЛП для лечения, медицинской профилактики / диагностики *жизнеугрожающих / тяжелых инвалидизирующих* заболеваний;
- 2) ЛП для лечения орфанных (редких) заболеваний *при отсутствии* эффективных методов оказания медицинской помощи.

В соответствии с информацией Государственного реестра ЛС Республики Беларусь, условная государственная регистрация была применена для вакцин «Гам-КОВИД-Вак» и «Спутник Лайт».

Понятие «государственная регистрация стратегически важных ЛП» появилось вместе с постановлением СМ Республики Беларусь от 08.10.2021 г. № 570 (в ред. 25.05.2022 г. № 175).

Стратегически важные ЛП (стратегические препараты) — ЛП, предназначенные для медицинского применения в условиях военных действий, возникновения чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, для предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, а также заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов.

Перечень стратегических препаратов определяется постановлением МЗ Республики Беларусь от 29.11.2021 г. № 116.

В Республике Беларусь все вопросы регистрации решает МЗ Республики Беларусь (для рассмотрения вопросов, связанных с регистрацией, в МЗ Республики Беларусь создается Комиссия по ЛС), но весь (предшествующий) комплекс предварительных технических работ выполняет УП «ЦЭИЗ».

В общем случае сначала заявитель собирает все документы по ЛС, оформленные в виде регистрационного досье, и направляет их в УП «ЦЭИЗ» для проведения комплекса предварительных технических работ. В качестве заявителя могут выступать ЮЛ Республики Беларусь; ИП, зарегистрированный в Республике Беларусь; иностранное ЮЛ, иностранная организация созданные в соответствии с законодательством иностранных государств:

- производящие ЛС / размещающие заказ на промышленное производство ЛС в иной организации, осуществляющей промышленное производство ЛС / входящие в состав объединения, в которое также входит производитель ЛС;

– являющиеся официальными представителями держателя регистрационного удостоверения.

По результатам комплекса предварительных технических работ УП «ЦЭИЗ» выдает заключение, с которым далее заявитель может обращаться в МЗ Республики Беларусь. На заседании Комиссии по ЛС рассматривают вопрос целесообразности регистрации данного ЛС, и затем МЗ Республики Беларусь принимает решение о регистрации ЛС. По результатам осуществления регистрации на ЛС выдается регистрационное удостоверение следующим сроком:

– ЛС по стандартной процедуре и ЛП в упрощенном порядке → на 5 лет, через 5 лет (подтверждение государственной регистрации) → бессрочно;

– ЛП в рамках условной государственной регистрации → на 1 год → далее ежегодное подтверждение условной государственной регистрации;

– ФС → сразу бессрочно.

Зарегистрированные ФС, ЛП, а также ФС, входящая в состав ЛП, включаются в Государственный реестр ЛС Республики Беларусь.

Общие вопросы государственной регистрации ЛС, в том числе условной, регулируются постановлением СМ Республики Беларусь от 01.04.2015 г. № 254 (ред. 08.10.2021 г. № 570) «О государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации) ЛС».

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ РАБОТЫ, ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Государственной регистрации (подтверждению государственной регистрации) ЛС, условной государственной регистрации (подтверждению условной государственной регистрации) ЛП, внесению изменений в регистрационное досье предшествует комплекс предварительных технических работ, связанных с проведением:

1) экспертиз (первичной и специализированной) документов, составляющих регистрационное досье;

2) апробации методик КК ЛС и КК этого ЛС с использованием таких методик;

3) других исследований, проводимых для подтверждения соответствия ЛС требованиям безопасности, эффективности и качества.

Комплекс предварительных технических работ осуществляет УП «ЦЭИЗ» на основании договора, заключаемого между УП «ЦЭИЗ» и заявителем, и регулируется постановлением МЗ Республики Беларусь от 02.11.2020 г. № 93 «О комплексе предварительных технических работ, предшествующих государственной регистрации ЛС» (в ред. 22.04.2022 г. № 37).

Ранее это все регулировалось постановлением МЗ Республики Беларусь от 23.04.2015 г. № 55, но сейчас постановление № 55 касается только предварительных технических работ при регистрации медицинских изделий (МИ), а не ЛС.

Общий срок проведения комплекса предварительных работ не должен превышать 180 календарных дней (может быть продлен до 360 календарных дней по соглашению сторон). Для проведения комплекса предварительных технических работ заявителем в УП «ЦЭИЗ» представляются документы, составляющие регистрационное досье.

Первичная экспертиза регистрационного досье включает:

- проверку комплектности и правильности оформления документов;
- оценку соответствия торгового наименования ЛП критериям, установленным постановлением МЗ Республики Беларусь от 24.09.2020 г. № 78 «О критериях, предъявляемых к торговым наименованиям ЛП».

Торговое наименование ЛП может быть:

- новым придуманным словом (словосочетанием);
- международным непатентованным, общепринятым (группировочным) наименованием, научным (химическим) названием, сопровождаться товарным знаком / наименованием держателя рег. удостоверения.

Не допускается использование в качестве торгового наименования ЛП:

- наименования, полностью воспроизводящего наименование биологически активной добавки к пище;
- наименования, созвучного с нецензурными словами;
- слова (слов), представляющего ЛП как уникальный, наиболее эффективный, исключительный по отсутствию побочных эффектов и т. д.;
- обозначения, тождественного или имеющего фонетическое сходство с официальными наименованиями объектов историко-культурного наследия Республики Беларусь, объектов всемирного культурного наследия / природного наследия.

Первичная экспертиза проводится экспертом, являющимся работником УП «ЦЭИЗ» в срок, не превышающий 5 календарных дней со дня приема документов. По результатам первичной экспертизы оформляется экспертное заключение, которое содержит выводы о соответствии / несоответствии:

- документов требованиям законодательства (при отсутствии сертификата GMP Республики Беларусь / GMP ЕАЭС указывается на необходимость проведения инспектирования промышленного производства ЛС в течение срока, установленного для проведения комплекса предварительных работ);

- торгового наименования ЛП установленным критериям.

Экспертное заключение в течение 5 рабочих дней со дня его подписания направляется заявителю в письменном / электронном виде. При отсутствии сертификата GMP также направляется в МЗ Республики Бела-

речь в тот же срок (для назначения инспектирования). Если в экспертном заключении содержатся выводы о несоответствии представленных документов требованиям законодательства / торгового наименования ЛП, документы возвращаются заявителю и комплекс предварительных работ прекращается. При положительном результате первичной экспертизы документы направляются на специализированную экспертизу.

Специализированная экспертиза представляет собой оценку документов с целью подтверждения соответствия ЛП требованиям безопасности, эффективности и качества с учетом их химико-фармацевтических и клинико-фармакологических особенностей. Проводится в срок, не превышающий 30 рабочих дней. Проводится:

1) экспертами, являющимися работниками УП «ЦЭИЗ» и включенными в состав групп экспертов Комиссии по ЛС МЗ Республики Беларусь (обычно);

2) экспертами, не являющимися работниками УП «ЦЭИЗ» и включенными в состав групп экспертов Комиссии по ЛС Республики Беларусь в случаях:

– государственной регистрации ЛП с новым действующим веществом, ранее не зарегистрированным в Республике Беларусь;

– государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации), внесении изменений в регистрационное досье биотехнологических, иммунологических ЛП;

– условной государственной регистрации (подтверждения условной государственной регистрации) ЛП, внесения изменений в регистрационное досье на ЛП, ранее зарегистрированный в соответствии с порядком и условиями осуществления условной государственной регистрации;

– внесения нового показания / нового способа применения (введения) в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) — для оригинального ЛП / при его отсутствии для первого заявленного воспроизведенного ЛП;

– по рекомендации эксперта (экспертов) УП «ЦЭИЗ» с обоснованием;

– несогласия заявителя с замечаниями эксперта УП «ЦЭИЗ» по его письменному обращению;

– решения комиссии по ЛС;

3) экспертами, назначаемыми МЗ Республики Беларусь и обладающими специальными знаниями в области клинического применения ЛП, при условии, что они не входят в состав групп экспертов комиссии, в случаях:

– условной государственной регистрации (подтверждения условной государственной регистрации) ЛП;

– внесения изменений в регистрационное досье на ЛП, ранее зарегистрированный в соответствии с порядком и условиями осуществления условной государственной регистрации.

По результатам специализированной экспертизы каждым экспертом оформляется экспертное заключение. При наличии замечаний в экспертных заключениях УП «ЦЭИЗ» направляет их заявителю (без указания экспертов) в течение 5 рабочих дней со дня их подписания.

При устранении замечаний заявитель представляет в УП «ЦЭИЗ» документы / материалы, подтверждающие устранение замечаний.

УП «ЦЭИЗ» рассматривает представленные заявителем документы / материалы. Последующие замечания допускаются только в случае возникновения дополнительных вопросов, касающихся документов / материалов, представленных заявителем в ответ на предыдущие замечания.

При выявлении экспертом (экспертами) информации, ставящей под сомнение достоверность сведений в представленных заявителем документах в отношении проведенных КИ данного ЛП / системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, в экспертном заключении, отмечается необходимость проведения инспектирования на соответствие:

- проведенных КИ данного ЛП требованиям GCP EAЭС;
- организации и функционирования системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения требованиям GVP EAЭС.

УП «ЦЭИЗ» направляет экспертное заключение заявителю и в МЗ Республики Беларусь в течение 5 рабочих дней со дня его подписания.

Апробация методик анализа и КК проводятся ЛФФА УП «ЦЭИЗ» на основании отдельного договора, заключенного между УП «ЦЭИЗ» и заявителем, в срок, не превышающий 90 календарных дней со дня поступления денежных средств на расчетный счет УП «ЦЭИЗ». Проводятся в отношении ЛС, впервые представленных для государственной регистрации, и при внесении изменений в НД по качеству.

Апробация и КК **не проводятся** в отношении:

- наркотических средств (НС) и психотропных веществ (ПВ);
- радиофармацевтических ЛП;
- орфанных (редких) ЛП;
- ЛП, представленных на условную государственную регистрацию;
- ЛП, апробация которых была проведена при назначении КИ / БЭИ, при условии, что методики КК не претерпели изменений;

– ФС, методики КК и показатели качества которых соответствуют методикам КК и показателям качества, изложенным в частных фармакопейных статьях ГФ Республики Беларусь / ЕФ при отсутствии таких статей в ГФ Республики Беларусь.

Образцы ЛС, расходные материалы, реагенты, необходимые для проведения апробации и КК, заявитель представляет УП «ЦЭИЗ», либо УП «ЦЭИЗ» приобретает их самостоятельно. В случае приобретения УП «ЦЭИЗ» образцов ЛС, расходных материалов и реагентов их стоимость возмещается заявителем.

При отсутствии технической возможности ЛФФА УП «ЦЭИЗ» апробация проводится лабораториями «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии» и «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий»; а при отсутствии их технических возможностей и невозможности предоставления образцов — по адресу производителя ЛС с участием работников Лаборатории и РНПЦ. При отсутствии возможности участия работников Лаборатории и РНПЦ разрешается проводить апробацию дистанционно по документам.

При документальном подтверждении заявителем, что стоимость образцов ЛС, необходимых для проведения апробации и КК, превышает \$1000 по курсу Национального Банка Республики Беларусь, апробация и КК проводятся по отдельным показателям НД по качеству (для подтверждения подлинности, количественного содержания действующих веществ и содержания сопутствующих примесей).

По завершении апробации и КК УП «ЦЭИЗ» оформляет акт апробации и протокол испытаний ЛС, которые направляются заявителю в письменном / электронном виде в срок, не превышающий 5 рабочих дней со дня их подписания. При наличии замечаний в акте апробации заявитель устраняет их. Подтверждение устранения заявителем замечаний осуществляется ЛФФА и оформляется актом апробации.

Для подтверждения устранения заявителем замечаний, требующих проведения повторной апробации, ЛФФА проводится апробация и КК повторно. Результаты оформляются актом апробации и протоколом испытаний ЛС.

Последующие замечания направляются заявителю только в случае возникновения дополнительных вопросов, касающихся информации (материалов), представленных им в ответ на предыдущие замечания.

По итогам проведения комплекса предварительных работ УП «ЦЭИЗ» оформляет **заключение о соответствии / несоответствии** ЛС требованиям безопасности, эффективности и качества в 2 экземплярах, которые подписываются уполномоченным должностным лицом и скрепляются печатью УП «ЦЭИЗ». Один экземпляр заключения в течение 5 рабочих дней со дня подписания направляется заявителю, второй экземпляр хранится в УП «ЦЭИЗ». Срок действия заключения – 6 месяцев от даты выдачи.

По инициативе заявителя проведение комплекса предварительных работ может быть прекращено и заключение УП «ЦЭИЗ» в этом случае не оформляется.

ПОРЯДОК И УСЛОВИЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Заявитель после прохождения комплекса предварительных технических работ (при наличии положительного заключения УП «ЦЭИЗ» о соответствии ЛС требованиям безопасности, эффективности и качества) представляет документы в МЗ Республики Беларусь.

Для принятия решения о возможности (невозможности) государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации) ЛС, условной государственной регистрации (подтверждения условной государственной регистрации) ЛП, внесения изменений в регистрационное досье УП «ЦЭИЗ» с письменного согласия заявителя предоставляет МЗ Республики Беларусь доступ к документам, составляющим регистрационное досье.

При рассмотрении заявления и документов, составляющих регистрационное досье, МЗ Республики Беларусь принимает с учетом рекомендаций Комиссии по ЛС одно из следующих решений:

- об отказе в принятии заявления с указанием причин отказа;
- о государственной регистрации / подтверждении государственной регистрации ЛП (и об отнесении к реализуемым по рецепту / без рецепта врача; ЛП для оказания медицинской помощи в стационарных условиях; НС или ПВ; ЛС списка «А»);
- об условной государственной регистрации (подтверждении условной государственной регистрации) ЛП с указанием возложенных на держателя регистрационного удостоверения обязательств;
- о государственной регистрации ФС;
- о внесении изменений в регистрационное досье;
- об отказе в государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации) ЛП с указанием причин отказа;
- об отказе в условной государственной регистрации (подтверждении условной государственной регистрации) ЛП с указанием причин отказа;
- об отказе в государственной регистрации ФС с указанием причин отказа;
- об отказе во внесении изменений в регистрационное досье с указанием причин отказа.

Решение, принятое МЗ Республики Беларусь, оформляется приказом.

Заявитель письменно уведомляется МЗ Республики Беларусь о принятом решении не позднее 7 рабочих дней со дня его принятия, а в случае принятия решения о государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации) ЛС, условной государственной регистрации (подтверждении условной государственной регистрации) ЛП, о государственной регистрации ФС, внесении изменений в регистрационное досье — также о необходимости уплаты государственной пошлины.

Держателю регистрационного удостоверения по результатам процедуры регистрации после подтверждения уплаты государственной пошлины МЗ Республики Беларусь выдает:

- в течение 5 рабочих дней — регистрационное удостоверение;
- в течение 30 рабочих дней — согласованные: 1) НД по качеству; 2) инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш); 3) ОХЛП; 4) макеты упаковок (на зарегистрированную ФС только НД по качеству).

ПРОЦЕДУРА ВЫДАЧИ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Регистрационное удостоверение подписывается Министром здравоохранения / его уполномоченным заместителем. Бланк регистрационного удостоверения (в том числе приложение к нему) является бланком документа с определенной степенью защиты.

При регистрации ЛП может выдаваться одно / несколько регистрационных удостоверений:

- одновременно в нескольких ЛФ → регистрационное удостоверение на каждую его ЛФ;

- производимого фармацевтическими предприятиями (их обособленными структурными подразделениями), находящимися в разных странах → одно регистрационное удостоверение;

- одновременно в одной ЛФ, но с разными дозировками → одно регистрационное удостоверение (при последующей государственной регистрации новой дозировки → новое регистрационное удостоверение на новую дозировку);

- в одной ЛФ, но имеющего разные вкусовые добавки → разные регистрационные удостоверения.

Если изменения, вносимые в регистрационное досье, одновременно влекут изменение информации, содержащейся в Государственном реестре ЛС Республики Беларусь, а также изменение информации, содержащейся в ранее выданном регистрационном удостоверении / приложении к нему, то МЗ Республики Беларусь выдает новое регистрационное удостоверение с приложением к нему. Решение о выдаче нового регистрационного удостоверения с приложением к нему оформляется приказом МЗ Республики Беларусь.

На впервые регистрируемый в Республике Беларусь ЛП выдавалось регистрационное удостоверение со сроком действия 5 лет. По истечении 5 лет ЛП должен пройти процедуру подтверждения государственной регистрации, при прохождении которой на ЛП выдается бессрочное регистрационное удостоверение.

При прохождении процедуры условной государственной регистрации на впервые регистрируемый в Республике Беларусь ЛП выдается ре-

гистрационное удостоверение со сроком действия 1 год. Подтверждение условной государственной регистрации осуществляется ежегодно.

ЛП, поступивший в реализацию в период действия регистрационного удостоверения, допускается к реализации и медицинскому применению до истечения срока годности, указанного на упаковке, без подтверждения его регистрации. Одновременная реализация ЛП в ранее и вновь согласованной упаковке /с ранее и вновь согласованной инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) допускается до истечения срока годности ЛП.

На зарегистрированную ФС выдаются бессрочное регистрационное удостоверение, подтверждение государственной регистрации не требуется.

На ЛС, предназначенные для промышленного производства на экспорт, вместо регистрационного удостоверения, МЗ Республики Беларусь выдает сертификат фармацевтического продукта (СРР), предусмотренный для международной торговли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (экспертизу документов перед выдачей СРР осуществляет Госфармнадзор).

**СТРУКТУРА, ПОРЯДОК ФОРМИРОВАНИЯ И ВЕДЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО
РЕЕСТРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ.
ЕДИНЫЙ РЕЕСТР ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА**

УП «ЦЭИЗ» на основании решений МЗ Республики Беларусь, связанных с регистрацией ЛС, в течение 5 рабочих дней включает в Государственный реестр ЛС Республики Беларусь сведения об этих ЛС.

Сведения о ЛП, зарегистрированном по результатам условной государственной регистрации (подтверждения условной государственной регистрации), вносятся в Государственный реестр с отметкой «Условная государственная регистрация».

УП «ЦЭИЗ» осуществляет разработку и модернизацию Государственного реестра, техническое и программное обеспечение его ведения, в том числе автоматизированное объединение сведений, включаемых в Государственный реестр, их актуализация, хранение и защита.

Государственный реестр является государственным информационным ресурсом, ведется в форме электронной базы данных, защищенной от повреждения и несанкционированного доступа с помощью специализированного программного обеспечения. Сведения являются открытыми и доступными для всеобщего ознакомления:

В Государственный реестр включаются сведения:

- о международном непатентованном названии ЛС;
- торговом названии ЛП;
- наименовании его заявителя;

- наименовании производителя ЛС;
- наименовании производителя готовой ЛФ;
- наименовании производителя, осуществляющего фасовку (упаковку) ЛС;
- номере регистрационного удостоверения;
- дате государственной регистрации ЛС;
- сроке действия регистрационного удостоверения;
- дате переоформления регистрационного удостоверения;
- типе ЛС (его отнесении к определенной группе);
- ЛФ и составе ЛС;
- об условиях отпуска и хранения;
- о сроке годности и заявленной цене;
- номере НД, дате его согласования и сроке действия;
- прилагаемых инструкциях (по применению, специалиста, пациента).

Также создан Единый реестр зарегистрированных ЛС ЕАЭС, в который включены следующие сведения о ЛП, зарегистрированных на территории ЕАЭС: торговое наименование, международное непатентованное название, группировочное, химическое наименование, форма выпуска, производитель, характеристики ЛП, регистрационное удостоверение, сведения об изменениях регистрационного удостоверения.

Ведение Единого реестра зарегистрированных ЛС ЕАЭС осуществляет ЕЭК на основании сведений, представленных в электронном виде уполномоченными органами (экспертными организациями).

УСЛОВНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Вопросы условной государственной регистрации ЛП регулируются постановлением СМ Республики Беларусь от 01.04.2015 г. № 254 (ред. 08.10.2021 г. № 570) «О государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации) ЛС».

Условная государственная регистрация (подтверждение условной государственной регистрации) ЛП осуществляется при соблюдении 2 условий:

1) отнесение ЛП к категории оригинальных ЛП для лечения, медицинской профилактики / диагностики жизнеугрожающих / тяжелых инвалидизирующих заболеваний или к категории ЛП для лечения орфанных (редких) заболеваний;

2) отсутствие в Республике Беларусь эффективных *методов* оказания медицинской помощи для лечения, медицинской профилактики / диагностики заболевания, для которого предназначен ЛП.

Для принятия решения об условной государственной регистрации (подтверждении условной государственной регистрации) ЛП подлежат оценке:

- документы регистрационного досье в части полноты информации, позволяющей оценить соответствие ЛП требованиям безопасности, эффективности и качества (кроме данных о КИ, которые могут быть представлены в неполном объеме);

- соотношение пользы для пациента / здоровья населения вследствие условной государственной регистрации, доступности ЛП и *риска*, связанного с отсутствием полного объема клинических данных о ЛП;

- возможность получения полного объема клинических данных о ЛП после завершения КИ (за исключением случаев, когда предоставление полных клинических данных невозможно).

Возможность получения полного объема клинических данных о ЛП **не оценивается**, если:

- показание (показания) к применению, по которому (которым) предполагается применять ЛП, встречается (встречаются) настолько редко, что держатель регистрационного удостоверения обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств эффективности и безопасности ЛП;

- при существующих научных методах исследований не может быть представлена полная информация об эффективности / безопасности ЛП;

- получение информации об эффективности / безопасности ЛП будет противоречить этическим принципам, установленным Хельсинской декларацией.

При осуществлении условной государственной регистрации (подтверждении условной государственной регистрации) ЛП держатель регистрационного удостоверения:

- завершает проводимые КИ / проводит новые КИ в целях получения полного объема информации для подтверждения благоприятного соотношения «польза – риск»;

- включает в систему управления рисками меры по обеспечению безопасного применения ЛП;

- проводит пострегистрационные исследования безопасности ЛП;

- принимает иные меры по обеспечению безопасного и эффективного применения ЛП в соответствии с требованиями GVP ЕАЭС.

При прохождении процедуры условной государственной регистрации на впервые регистрируемый в Республике Беларусь ЛП выдается регистрационное удостоверение со сроком действия 1 год. Подтверждение условной государственной регистрации осуществляется ежегодно.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УПРОЩЕННОМ ПОРЯДКЕ

Государственная регистрация ЛС в упрощенном порядке была введена указом Президента от 31.12.2019 г. № 499 «Об обращении ЛС». Перечень ЛС, подлежащие государственной регистрации в упрощенном порядке:

1) ЛС, зарегистрированные уполномоченными органами зарубежных государств: Австралийский Союз, Австрийская Республика, Соединенные Штаты Америки, Канада, Швейцарская Конфедерация, Япония, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии, Федеративная Республика Германия, Королевство Дания, Королевство Нидерландов, Королевство Швеция, Королевство Испания, Португальская Республика.

2) ЛС, зарегистрированные уполномоченным органом ЕС по централизованной процедуре, для применения на территории государств: Австралийский Союз, Австрийская Республика, Соединенные Штаты Америки, Канада, Швейцарская Конфедерация, Япония, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии, Федеративная Республика Германия, Королевство Дания, Королевство Нидерландов, Королевство Швеция, Королевство Испания, Португальская Республика.

3) ЛС для лечения туберкулеза, гепатита С, ВИЧ-инфекции, вакцины, прошедшие программу переквалификации ВОЗ в соответствии с Совместной процедурой между ВОЗ / RQT и НРО оценки и ускорения государственной регистрации фармацевтических препаратов и вакцин, преквалифицированных ВОЗ, от 16 мая 2018 года.

Постановление СМ Республики Беларусь от 01.04.2020 г. № 191 «О мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 г. № 499» (ред. 25.03.2022 г. № 175) подробно описывает процедуру упрощенной регистрации.

Общая сумма расходов заявителя на государственную регистрацию ЛС в упрощенном порядке не может превышать 120 базовых величин без учета НДС.

Осуществлению государственной регистрации ЛС в упрощенном порядке предшествует комплекс предварительных технических работ, связанных с проведением экспертизы документов, осуществляемый УП «ЦЭИЗ» на основании договора в срок, не превышающий 30 рабочих дней со дня его заключения.

Для проведения комплекса предварительных работ заявителем представляются предприятию документы согласно перечню, утверждаемому постановлением МЗ Республики Беларусь от 18.05.2020 г. № 51 (в ред. 05.02.2021 г. № 8). Перечень документов включает, в том числе, копию заключительного экспертного отчета по оценке ЛС, выданного уполномоченным органом одного из зарубежных государств (если ЛС зарегистри-

ровано уполномоченными органами зарубежных государств, приведенных в указе № 499, то есть государств с «жесткой» регуляторной системой допуска на рынок).

При проведении комплекса предварительных работ осуществляются:

- проверка комплектности документов, правильности их оформления;
- проверка торгового наименования ЛС с учетом зарегистрированных в Республике Беларусь аналогичных ЛС (как первичная экспертиза);
- экспертиза документов, подтверждающих соответствие ЛС требованиям по безопасности, эффективности и качеству с учетом его фармацевтических и клинико-фармакологических особенностей (как специализированная экспертиза).

По результатам экспертизы документов каждым экспертом оформляется экспертное заключение о возможности (невозможности) государственной регистрации ЛС в упрощенном порядке.

По результатам комплекса предварительных работ УП «ЦЭИЗ» оформляется заключение о возможности (невозможности) осуществления государственной регистрации ЛС в упрощенном порядке в 2 экземплярах. Один экземпляр выдается заявителю, второй хранится у предприятия. Срок действия заключения — 1 месяц.

Заключение о невозможности осуществления государственной регистрации ЛС в упрощенном порядке выдается предприятием в случае наличия в одном из экспертных заключений вывода о невозможности такой регистрации.

Заявителем после прохождения комплекса предварительных работ представляются в МЗ Республики Беларусь необходимые документы. Для рассмотрения вопроса о возможности государственной регистрации ЛС УП «ЦЭИЗ» с письменного согласия заявителя предоставляет МЗ Республики Беларусь доступ к документам, составляющим регистрационное досье. По результатам рассмотрения документов МЗ Республики Беларусь принимает решение о государственной регистрации (об отказе в государственной регистрации с указанием причин отказа) ЛС, которое оформляется приказом МЗ Республики Беларусь.

В случае принятия МЗ Республики Беларусь решения о государственной регистрации заявитель не позднее 5 рабочих дней после принятия решения письменно уведомляется МЗ Республики Беларусь о принятом решении и необходимости уплаты государственной пошлины.

В течение 5 рабочих дней со дня подтверждения фактической уплаты заявителем в республиканский бюджет государственной пошлины сведения о ЛС вносятся предприятием в Государственный реестр ЛС Республики Беларусь с выдачей регистрационного удостоверения. Срок действия регистрационного удостоверения на ЛС, зарегистрированные в упрощенном порядке, также составляет 5 лет.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ СТРАТЕГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Понятие «государственная регистрация стратегически важных ЛП» появилось в Республике Беларусь в конце 2021 г.

Стратегически важные ЛП (стратегические препараты) — ЛП, предназначенные для медицинского применения в условиях военных действий, возникновения чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, для предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, а также заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов.

Перечень стратегических препаратов определяется постановлением МЗ Республики Беларусь от 29.11.2021 г. № 116. В перечень входят следующие ЛП:

1) ЛП, относящийся к конкретной группе, подгруппе анатомо-терапевтическо-химической классификационной системы ЛС из указанного списка;

2) ЛП вне зависимости от кода анатомо-терапевтическо-химической классификационной системы ЛС, соответствующий одному из следующих критериев:

- оригинальный ЛП;
- биоаналогичный ЛП;
- орфанный ЛП;
- ЛП предназначен для применения только у детей;
- воспроизведенный ЛП, который отличается от зарегистрированных ЛП составом АФС и (или) ЛФ и (или) показаниями к медицинскому применению;
- ЛП разработан в рамках государственных программ, государственных научно-технических программ и государственных программ научных исследований.

3) ЛП, соответствующий по фармакологической подгруппе анатомо-терапевтическо-химической классификационной системы ЛС и МНН аналогичному ЛП, включенному в Республиканский формуляр ЛС и (или) перечень основных ЛС.

Требования к порядку государственной регистрации стратегических препаратов установлены постановлением СМ Республики Беларусь от 08.10.2021 г. № 570 (в ред. 25.03.2022 г. № 175).

До проведения госрегистрации стратегических препаратов должен быть осуществлен комплекс предварительных технических работ, связанных с проведением экспертиз:

- для подтверждения соответствия стратегического препарата требованиям безопасности, эффективности и качества;
- определения возможности экстренного применения стратегического препарата.

Для проведения комплекса предварительных технических работ заявителем в УП «ЦЭИЗ» представляются документы, составляющие регистрационное досье стратегических препаратов (отдельные требования к документам, установленные постановлением МЗ Республики Беларусь от 31.12. 2021 г. № 126).

Стратегические ЛП могут быть зарегистрированы только по национальному законодательству Республики Беларусь (только государственная регистрация) по нескольким процедурам: 1) стандартная процедура; 2) в упрощенном порядке; 3) условно; 4) условно для экстренного применения.

ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ

Внесение изменений в регистрационное досье осуществляется при следующих изменениях в документах, составляющих регистрационное досье:

- внесение / исключение нового показания / способа применения (введения) из ОХЛП, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша);
- внесение изменений в разделы ОХЛП, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), в том числе в фармакологические и клинические разделы;
- внесение изменений в состав ЛС (замена / введение дополнительного производителя ФС, введение, исключение / замена ВВ);
- внесение изменений в раздел «Состав» регистрационного досье на ЛП (если изменения не затрагивают фактического состава ЛП);
- внесение изменений в НД по качеству (в том числе в случае наличия документов производителя ФС в регистрационном досье на ЛП, в состав которого входит эта ФС) при изменении показателей качества, методов контроля, методик проведения испытаний;
- изменение срока годности ЛС (в том числе в случае наличия документов производителя ФС в регистрационном досье на ЛС, в состав которого входит эта ФС);
- изменение условий хранения ЛС (в том числе в случае наличия документов производителя ФС в регистрационном досье на ЛП, в состав которого входит эта ФС);
- представление актуализированного проекта НД по качеству (в том числе в случае наличия документов производителя ФС в регистрационном досье на ЛП, в состав которого входит эта ФС) при изменении показателей качества, методов контроля, методик проведения испытаний;

- изменение материала, вида первичной упаковки, комплектующих средств упаковки ЛС (в том числе в случае наличия документов производителя ФС в регистрационном досье на ЛП, в состав которого входит эта ФС);
- внесение изменений в процесс производства ЛС (в том числе в случае наличия документов производителя ФС в регистрационном досье на ЛП, в состав которого входит эта ФС);
- внесение изменений в оформление макетов первичной / вторичной / промежуточной упаковки ЛП (при ее наличии) / введение дополнительных макетов первичной / вторичной / промежуточной упаковки с другим оформлением;
- изменение количества доз в первичной / вторичной / промежуточной упаковке ЛП / количества ФС в упаковке;
- изменение наименования ЛС / ЛФ / способа указания дозировки (для ЛП);
- реорганизация / изменение наименования / адреса без изменения фактического местонахождения производителя ЛС, заявителя / держателя регистрационного удостоверения, в том числе в случае наличия документов производителя ФС в регистрационном досье на ЛП;
- изменение производителя, страны производителя (замена / добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства) ЛС;
- изменение заявителя / держателя регистрационного удостоверения.

ОТКАЗ В ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ), ВО ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ

В государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации) ЛС, во внесении изменений в регистрационное досье отказывается в случаях:

- непредставления документов, составляющих регистрационное досье;
- несоответствия документов, составляющих регистрационное досье, установленным требованиям;
- неустранения замечаний по результатам экспертизы документов, составляющих регистрационное досье;
- необходимости проведения дополнительных ДКИ, КИ, а также иных исследований для подтверждения безопасности, эффективности и качества ЛП;
- получения отрицательных результатов КИ / иных исследований для подтверждения безопасности, эффективности и качества ЛП;

- несоответствия проведенных КИ данного ЛП требованиям GCP ЕАЭС;
- несоответствия промышленного производства ЛС требованиям GMP;
- если при экспертизе документов, составляющих регистрационное досье, установлено, что эффективность регистрируемого ЛП не подтверждена или риск причинения вреда здоровью человека вследствие медицинского применения ЛП превышает эффективность его применения;
- наличия в составе ЛП вещества, не разрешенного для применения в Республике Беларусь;
- представления для государственной регистрации ЛП с торговым наименованием, одинаковым с торговым наименованием ЛП, уже включенного в Государственный реестр ЛС Республики Беларусь, за исключением использования МНН / общепринятого (группировочного) наименования ЛП;
- представления для государственной регистрации ЛП, содержащих одну и ту же ФС, под двумя и более торговыми наименованиями, за исключением случаев указания в инструкциях по медицинскому применению (листочках-вкладышах) и ОХЛП разных показаний к медицинскому применению;
- представления для государственной регистрации ЛП с торговым наименованием, не отвечающим критериям, предъявляемым к торговым наименованиям ЛП, устанавливаемым МЗ Республики Беларусь (постановление МЗ Республики Беларусь от 24.09.2020 г. № 78).

ПРИОСТАНОВЛЕНИЕ И ПРЕКРАЩЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Действие регистрационного удостоверения приостанавливается на срок не более 6 месяцев в случаях:

- выявления при проведении мероприятий по фармаконадзору изменений в соотношении «польза – риск» вследствие медицинского применения ЛП, при котором риск причинения вреда здоровью человека превышает его эффективность;
- отказа держателя регистрационного удостоверения от выполнения обязательств по фармаконадзору, установленных МЗ Республики Беларусь;
- отказа держателя регистрационного удостоверения от проведения назначенных КИ ЛП;
- выявления в документах, составляющих регистрационное досье, недостоверных сведений, которые не были и не могли быть установлены при государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации) ЛС;

– отказа держателя регистрационного удостоверения от осуществления назначенного МЗ Республики Беларусь инспектирования промышленного производства ЛС на соответствие требованиям GMP при признании ЛС некачественным;

– несоответствия промышленного производства ЛС требованиям GMP.

Решение о приостановлении действия регистрационного удостоверения с указанием обстоятельств, повлекших приостановление, даты, с которой приостанавливается действие, и срока приостановления принимается МЗ Республики Беларусь в форме приказа.

УП «ЦЭИЗ» на основании решения МЗ Республики Беларусь о приостановлении действия регистрационного удостоверения в течение 5 рабочих дней со дня принятия решения включает эти сведения в Государственный реестр. На время приостановления действия срок его действия не продлевается, за исключением случаев, когда решением суда приостановление его действия признано неправомерным.

Держатель регистрационного удостоверения письменно уведомляется МЗ Республики Беларусь о принятом решении о приостановлении действия регистрационного удостоверения не позднее 3 рабочих дней с даты принятия указанного решения, но не позднее даты, с которой приостанавливается срок действия регистрационного удостоверения, с указанием обстоятельств и срока приостановления.

Держателем регистрационного удостоверения в течение срока, на который приостановлено действие регистрационного удостоверения, должны быть устранены все обстоятельства. Об их устранении держатель регистрационного удостоверения письменно уведомляет МЗ Республики Беларусь с приложением подтверждающих документов не позднее 30 календарных дней до истечения указанного срока приостановления.

Далее МЗ Республики Беларусь принимает решение в форме приказа о возобновлении действия регистрационного удостоверения с указанием даты возобновления. УП «ЦЭИЗ» в течение 5 рабочих дней со дня принятия МЗ Республики Беларусь решения о возобновлении действия регистрационного удостоверения включает эти сведения в Государственный реестр.

Держатель регистрационного удостоверения письменно уведомляется МЗ Республики Беларусь о возобновлении действия регистрационного удостоверения в течение 3 рабочих дней со дня принятия такого решения.

Действие регистрационного удостоверения **прекращается** в случае:

– истечения срока действия регистрационного удостоверения;

– неустранения держателем регистрационного удостоверения обстоятельств, повлекших приостановление действия регистрационного удостоверения;

– обращения держателя регистрационного удостоверения с заявлением о прекращении действия регистрационного удостоверения;

– вынесения судом решения о нарушении прав правообладателя объектов интеллектуальной собственности при обращении ЛС.

По истечении срока действия регистрационного удостоверения ЛС, не прошедшее подтверждения государственной регистрации (условной государственной регистрации), исключается из Государственного реестра.

МЗ Республики Беларусь принимает решение в форме приказа о прекращении действия регистрационного удостоверения (кроме истечения срока действия регистрационного удостоверения). УП «ЦЭИЗ» в течение 5 рабочих дней со дня принятия МЗ Республики Беларусь решения о прекращении действия регистрационного удостоверения исключает сведения об этом ЛС из Государственного реестра.

Держатель регистрационного удостоверения письменно уведомляется МЗ Республики Беларусь о прекращении действия регистрационного удостоверения не позднее 3 рабочих дней с даты принятия указанного решения, но не позднее дня, с которого прекращается действие регистрационного удостоверения, с указанием оснований для его прекращения.

ФОРМИРОВАНИЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО В ФОРМАТЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА (СТД)

Документы, представляемые для государственной регистрации

Требования к содержанию документов (именно тех, которые подаются в УП «ЦЭИЗ» для проведения комплекса предварительных технических работ) утверждены постановлением МЗ от 18.11.2020 г. № 100 «О требованиях к документам, составляющим регистрационное досье» (в ред. 22.04.2022 г. № 37).

Для государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации) ЛС, условной государственной регистрации (подтверждения условной государственной регистрации) ЛП, внесения изменений в регистрационное досье заявителем представляются в МЗ Республики Беларусь документы.

Перечень документов, подаваемых в МЗ Республики Беларусь, утвержден ПСМ от 17.02.2012 г. № 156 «Об утверждении единого перечня административных процедур...»:

- заявление;
- заключение УП «ЦЭИЗ» о соответствии ЛС требованиям безопасности, эффективности и качества.

Указанный перечень документов направляется в МЗ Республики Беларусь после того, как УП «ЦЭИЗ» провел комплекс предварительных технических работ.

При одновременном внесении нескольких изменений в регистрационное досье на ЛС заявитель подает указанные документы по каждому вносимому изменению отдельно.

Документы, составляющие регистрационное досье, для регистрации (подтверждения государственной регистрации), условной государственной регистрации (подтверждения условной государственной регистрации) лекарственного препарата

Регистрационное досье на ЛП должно соответствовать требованиям:

- 1) заявление;
- 2) копия договора (контракта) между держателем регистрационного удостоверения ЛП и производителем ЛП по вопросам соблюдения требований GMP, если держатель регистрационного удостоверения ЛП не участвует в производстве ЛП;

3) копия договора / контракта между производителями ЛП по вопросам соблюдения GMP, если одна / несколько стадий технологического процесса (в том числе процесса упаковки, КК, выдачи разрешения на выпуск) осуществляется разными производителями) — в случае отсутствия договора (контракта) из п. 2;

4) копия договора (контракта) между заявителем (ЮЛ, которое может подавать заявление на регистрацию и несет ответственность за достоверность информации в регистрационном досье) и производителем ЛП, осуществляющим промышленное производство ЛП;

5) оригинал / копия документа, подтверждающего, что ЮЛ Республики Беларусь / ИП, зарегистрированный в Республике Беларусь / иностранное ЮЛ / иностранная организация, созданные в соответствии с законодательством иностранных государств, являются официальным представителем держателя регистрационного удостоверения на ЛП;

б) оригинал / копия документа, подтверждающего, что заявитель входит в состав объединения, в которое также входит производитель ЛС, в случае, если заявитель и производитель ЛС входят в состав одного объединения;

7) оригинал / копия документа, подтверждающего регистрацию ЛП в стране держателя регистрационного удостоверения (стране производителя) (регистрационное удостоверение / СРР), выданного уполномоченным органом страны держателя регистрационного удостоверения (страны производителя). При отсутствии регистрации ЛП в стране держателя регистрационного удостоверения (стране производителя) представляются нотариально засвидетельствованная копия СРР с указанием причин отсутствия регистрации и пояснительная записка с обоснованием отсутствия данных о регистрации;

8) копия договора о передаче права на производство ЛП — при наличии;

9) копия лицензии, выданной уполномоченным органом страны производства и предоставляющей право на производство ЛП;

10) копия документа, удостоверяющего производство ЛП в условиях GMP, выданного уполномоченным органом страны производства (для каждого участника производства ЛП). При отсутствии информации о дате проведения последнего инспектирования срок действия документа считается не более 3 лет с даты выдачи;

11) информация о регистрации ЛП в других странах (для ЛП зарубежного производства), включая перечень стран, в том числе информация об отказе в регистрации, приостановлении действия регистрационного удостоверения;

12) проект ОХЛП на белорусском / русском языке — должен соответствовать Требованиям к инструкции по медицинскому применению ЛП и ОХЛП (решение № 88).

ОХЛП — документ, содержащий информацию для медицинских и фармацевтических работников о безопасном и эффективном медицинском применении ЛП, размещенный в Государственном реестре ЛС Республики Беларусь / едином реестре зарегистрированных ЛС ЕАЭС.

Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) — документ, помещаемый в упаковку с ЛП, содержащий информацию для потребителя.

Проект ОХЛП должен содержать указание о порядке розничной реализации ЛП: «по рецепту врача» / «без рецепта врача». Информация, содержащаяся в проекте ОХЛП, должна соответствовать информации в ОХЛП, утвержденной уполномоченным органом страны держателя регистрационного удостоверения (производителя), — для ЛП зарубежного производства. Проект общей характеристики воспроизведенного ЛП должен быть разработан на основании общей характеристики оригинального (референтного) ЛП, зарегистрированного в Республике Беларусь. Если в Республике Беларусь оригинальный (референтный) ЛП не зарегистрирован, проект общей характеристики воспроизведенного ЛП разрабатывается на основании общей характеристики оригинального (референтного) ЛП, утвержденной уполномоченным органом страны держателя регистрационного удостоверения (производителя);

13) проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) на белорусском / русском языке — должен соответствовать Требованиям к инструкции по медицинскому применению ЛП и ОХЛП (решение № 88). Должен содержать указание о порядке розничной реализации ЛП: «по рецепту врача» или «без рецепта врача». Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) должна излагаться доступным для пациентов (потребителей) языком;

14) макеты первичной и вторичной упаковок на белорусском / русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском / русском языке в цветном виде в 3 экземплярах для разных фасовок и дозировок ЛП с указанием цветовых пантонов и масштабов упаковок. Информация на упаковках может быть указана на нескольких языках при условии, что надписи содержат идентичные сведения.

Информация макетов упаковок должна соответствовать Требованиям к маркировке ЛП для медицинского применения и ветеринарных ЛС (решение № 76), а также:

– указание наименований ЛФ, видов первичной упаковки и комплектующих средств должно осуществляться в соответствии с Номенклатурой ЛФ (решение № 172);

– указание дозировки на макетах упаковки должно согласовываться с Требованиями к инструкции по медицинскому применению ЛП и ОХЛП (решение № 88).

*Не допускается наносить на упаковку информацию, носящую рекламный характер, или информацию, не соответствующую инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу);

15) копии документов производителя, включающих: 1) описание процесса производства ФС; 2) краткую схему производства; 3) информацию о размере промышленной серии; 4) методы подтверждения структуры; 5) обоснование примесей; 6) декларацию о валидации процесса производства / СЕР-сертификат (при наличии), отчеты по валидации методик КК — при (условной) государственной регистрации ЛП в случае отсутствия регистрации ФС.

СЕР-сертификат (Certificates of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia) — подтверждение того, что субстанция соответствует предлагаемым требованиям монографий ЕФ. При наличии СЕР-сертификата ФС не требуется представление описания методов получения ФС; документа, содержащего методы подтверждения структуры и обоснование примесей; декларации о валидации процесса производства;

16) копия документа по КК ФС должна соответствовать требованиям к проекту НД по качеству ФС и содержать сведения, предусмотренные разделом 3.2.S.4 модуля 3 СТД (решение № 78);

17) копии документов по КК материалов первичной упаковки ФС и копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки пригодны к использованию для упаковки ФС — при (условной) государственной регистрации ЛП в случае отсутствия регистрации ФС;

18) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности ФС (план, отчет, таблицы с результатами исследований) — при государственной регистрации, условной государственной регистрации ЛП в случае отсутствия регистрации ФС (исследования стабильности должны соответствовать решению № 69);

19) документ производителя, включающий сведения о составе ЛП с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех ВВ на одну дозированную единицу (для дозированных ЛП) или единицу массы / объема (для недозированных ЛП), со ссылкой на документы по КК ФС и ВВ, должен содержать:

- торговое наименование ЛП;
- название производителя, осуществляющего выпуск ЛП;
- вид ЛФ;
- дозировку ЛП (если ЛП содержит одну / две ФС);
- наименование ингредиентов;
- количество каждого ингредиента;
- информацию о предназначении ингредиентов;
- ссылку на документ по КК каждого ингредиента.

Если ФС является *солью / гидратом*, ее количество выражается в единицах массы (единицах биологической активности) активной части молекулы действующего вещества (основания, кислоты / безводной соли), например, «торемифена (в виде торемифена цитрата) — 60 мг». В отношении часто используемых ФС в составе ЛП, дозировка которых традиционно выражается в солевой / гидратной форме, количество допускается указывать в виде соли / гидрата (например, «дилтиазема гидрохлорида — 60 мг»).

Для ФС, которая является *эфиром / пролекарством*, ее количество должно указываться в виде количества эфира / пролекарства.

В случае *порошков для приготовления раствора / суспензии для приема внутрь* количество ФС выражается на дозированную единицу — для однократного ЛП или на единицу объемной дозы после восстановления — для многократного ЛП.

Для *дозированных ингаляционных ЛП* количество ФС указывается на доставляемую дозу / отмеренную дозу.

Для *парентеральных ЛП*, за исключением восстанавливаемых порошков, в случае «полного использования содержимого первичной упаковки» количество ФС указывается на массу (объем) первичной упаковки (ампулу, флакон и т. д.) / общий заявленный объем, в случае «частичного использования содержимого первичной упаковки» указывается количество ФС на мл и общий заявленный объем.

В составе ЛП не указываются ингредиенты, которые удаляются во время процесса производства (гранулирующие жидкости, растворители и др.), но указывается информация об ингредиентах, которые используются по мере необходимости (например, кислоты / щелочи для корректировки pH).

Используемые *ароматизаторы* должны отвечать требованиям Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств».

В случае нанесения на таблетки, капсулы и другие ЛФ надписей с помощью печати должна быть приведена информация о составе используемых *чернил*.

Для ЛП в форме *таблеток, покрытых оболочкой*, отдельно указывается состав ядра и состав оболочки, а для ЛП в форме *капсул* — состав оболочки капсулы и ее содержимого.

ВВ указываются таким способом, чтобы ошибочно не принять их за ВВ близкого химического строения (например, крахмал, натрия крахмалгликолят, крахмал прежелатинизированный).

Для ФС и ВВ должны быть приведены ссылки на НД по КК (например, фармакопейные статьи (монографии) / спецификации производителей), для ВВ дополнительно указывается их функциональное назначение.

Для *таблеток, покрытых пленочной оболочкой*, капсул и подобных ЛФ приводится ссылка на документ по КК как для готовой смеси для нанесения пленочного покрытия, оболочки капсулы, так и для ингредиентов, из которых они состоят;

20) копия документа о фармацевтической разработке (при (условной) государственной регистрации ЛП) — с целью доказательства того, что ЛФ, состав, процесс производства, выбранная система упаковки (укупорки), микробиологические характеристики, указания по подготовке ЛП к применению соответствуют планируемому применению. Сведения должны подтверждать, что разработка проводилась в соответствии с руководствами Международной конференции по гармонизации (ICH) / НПА ЕАЭС:

– Руководством по качеству ЛП для ингаляций и назальных ЛП (приложение к рекомендации Коллегии ЕЭК от 7.09.2018 г. № 17) — для ЛП для ингаляций и назальных ЛП;

– Правилами проведения исследований биологических ЛС ЕАЭС (решением № 89) — для биологических ЛП;

– Руководством по качеству ЛП с модифицированным высвобождением для приема внутрь (приложение к рекомендации Коллегии ЕЭК от 16.01.2018 г. № 2) — для ЛП с модифицированным высвобождением;

21) копии отчетов о физико-химических и биологических исследованиях по подтверждению сопоставимости с оригинальным (референтным) ЛП — при государственной регистрации биоаналогичного ЛП заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и включают данные по установлению и сравнению физико-химических и биологических характеристик, интерпретацию любых различий между биоаналогичным и оригинальным (референтным) ЛП. Исследования должны проводиться в соответствии с Правилами проведения исследований биологических ЛС (решение № 89).

Биоаналогичный ЛП (биоаналог, биоподобный ЛП, биосимиляр) — биологический ЛП, который содержит версию действующего вещества зарегистрированного биологического оригинального (референтного) ЛП и для которого продемонстрировано сходство (подобие) на основе сравнительных исследований с референтным препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности;

22) копии документов производителя, включающих: 1) описание процесса производства ЛП; 2) КК промежуточных продуктов; 3) краткую схему производства; 4) производственную формулу (состав стандартной промышленной серии); 5) объем промышленной серии (количество дозированных единиц / первичных упаковок); 6) отчет по валидации процесса производства, представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации ЛП отечественного производства. Руководство по производству готовых ЛФ ЛП размещено в рекомендации Коллегии ЕЭК от 29.01.2019 г. № 3;

23) копии документов по КК ВВ — при (условной) государственной регистрации ЛП — спецификация, содержащая ссылки на методы испытаний и описание методик КК. В случае если КК ВВ осуществляется в соответствии с фармакопейной статьей (монографией) ГФ Республики Беларусь, ЕФ, Фармакопеи ЕАЭС, вместо представления документа по КК может быть указана ссылка на фармакопейную статью;

24) проект НД по качеству должен содержать сведения в соответствии с разделами 3.2.P.5.1 и 3.2.P.5.2 модуля 3 СТД. Содержит разделы: титульный лист; спецификация; описание методик испытаний, упаковка; маркировка. Должны быть включены универсальные испытания, применимые ко всем ЛП (описание, подлинность (идентификация); КО; сопутствующие примеси), а также специфические испытания, характерные для определенных ЛФ. Невключения какого-либо испытания в НД по качеству должны обосновываться;

25) копии отчетов по валидации методик КК ЛП — должны быть разработаны в соответствии с требованиями раздела № 5.3.2 «Валидация аналитических методик и испытаний» ГФ Республики Беларусь / в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик (решение № 113) / руководством ИСН. Отчеты по валидации должны включать описание валидируемых методик / однозначные ссылки на них, образцы графической информации (спектры, рисунки, хроматограммы, фотографии);

26) копии документов, подтверждающих качество одной серии ЛП, ФС, ВВ;

27) копии документов, подтверждающих качество СО, используемых при КК ЛС;

28) копии документов по КК материалов первичной упаковки и копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки ЛП пригодны к использованию для упаковки ЛП;

29) копии документов, подтверждающих качество одной серии материалов первичной упаковки ЛП, оформленные производителем материала первичной упаковки и производителем ЛП (результаты входного контроля);

30) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности ЛП (план, отчет, таблицы с результатами) — при (условной) государственной регистрации ЛП;

31) копии отчетов о ДКИ ЛС (за исключением воспроизведенных ЛП) — при (условной) государственной регистрации ЛП — на электронном носителе и должны соответствовать GLP ЕАЭС (решение № 81);

32) копии отчетов о проведенных КИ ЛП:

– I–III фаз (этапов) для оригинальных ЛП — при государственной регистрации;

– I, II фаз (этапов) для оригинальных ЛП — при условной регистрации.

Отчеты о КИ представляются на электронном носителе и должны соответствовать GCP ЕАЭС (решение № 79);

33) копии отчетов об исследовании (испытании) биоэквивалентности (биодоступности) и отчетов о биофармацевтических исследованиях для воспроизведенных ЛП, гибридных ЛП (не представляется для ЛП из ЛРС) — представляются на электронном носителе и должны подтверждать, что исследования проводились в соответствии с Правилами проведения БЭИ ЛП в рамках ЕАЭС (решение № 85).

Гибридный ЛП — ЛП, не подпадающий под определение воспроизведенного ЛП при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном препарате произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, ЛФ или пути введения по сравнению с оригинальным ЛП;

34) копии отчетов о проведенных сравнительных фармакокинетических / сравнительных фармакодинамических / сравнительных КИ и отчетов о биофармацевтических исследованиях для воспроизведенных ЛП, гибридных ЛП представляются при государственной регистрации (если не применимо исследование биоэквивалентности (биодоступности)) на электронном носителе;

35) копии отчетов о сравнительных ДКИ ЛС и сравнительных КИ (фармакокинетических (фармакодинамических) исследованиях / испытаниях иммуногенности) по подтверждению сопоставимости с оригинальным (референтным) ЛП представляются при государственной регистрации биоаналогичного ЛП на электронном носителе. Отчеты должны содержать сведения, подтверждающие проведение исследований в соответствии с приложением № 1 к Правилам регистрации и экспертизы ЛС (решение № 78) и Правилами проведения исследований биологических ЛС ЕАЭС (решение № 89);

36) обзоры доклинических и клинических данных, информация об опыте применения ЛП (научные статьи, монографии, публикации, клинические протоколы, методические руководства) — при (условной) государственной регистрации ЛП, при подтверждении государственной регистрации (не представляется для ЛП из ЛРС);

37) копия мастер-файла системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (или краткая характеристика системы фармаконадзора при наличии у УП «ЦЭИЗ» действующей версии мастер-файла системы фармаконадзора) представляется при (условной) государственной регистрации ЛП на электронном носителе. Документы должны соответствовать требованиям GVP ЕАЭС (решение № 87);

38) план управления рисками ЛП — при (условной) государственной регистрации ЛП на электронном носителе и должен соответствовать

требованиям GVP ЕАЭС (решение № 87). Часть плана управления рисками ЛП, содержащая резюме, и материалы приложения по дополнительным мерам минимизации риска должны быть представлены на бумажном носителе;

39) копия периодического обновляемого отчета о безопасности (ПООБ) ЛП представляется при подтверждении (условной) государственной регистрации ЛП (не представляется для ЛП из ЛРС) на электронном носителе. Документ должен соответствовать требованиям GVP ЕАЭС (решение № 87);

40) обоснование держателя регистрационного удостоверения о соответствии ЛП требованиям к применению процедуры условной государственной регистрации и должно содержать: обзор методов оказания медицинской помощи для лечения, медицинской профилактики или диагностики заболевания, для которого предназначен ЛП, с количественной оценкой неудовлетворенной медицинской потребности; результаты выполненных КИ, информацию о проводимых КИ с оценкой возможности их завершения и получения полных клинических данных о ЛП; оценку «польза-риск»;

41) копия отчета с представлением документального подтверждения о выполнении обязательств, установленных при условной государственной регистрации (представляется при подтверждении условной государственной регистрации);

42) декларация производителя, содержащая данные по оценке риска для окружающей среды в отношении ЛП, которые содержат генетически модифицированные составляющие, представляется при государственной регистрации, условной государственной регистрации ЛП.

ФОРМАТ СТД. МОДУЛИ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ

При регистрации в рамках ЕАЭС регистрационное досье должно подаваться в формате СТД (решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения» (ред. 17.03.2022 г. № 36). Таким образом, сейчас формат СТД обязателен (ранее — по усмотрению заявителя).

СТД (Common Technical Document, общий технический документ, ОТД) — международный формат заявок для формирования регистрационного удостоверения в регионах ИСН: Европе, США и Японии, в котором документы, составляющие регистрационное досье, разделены по соответствующим модулям.

СТД состоит из 5 модулей. Если рассматривать СТД при регистрации в рамках ЕАЭС, то модуль 1 специфичен для государств-членов ЕАЭС, а модули 2, 3, 4 и 5 — общие для всех государств-членов.

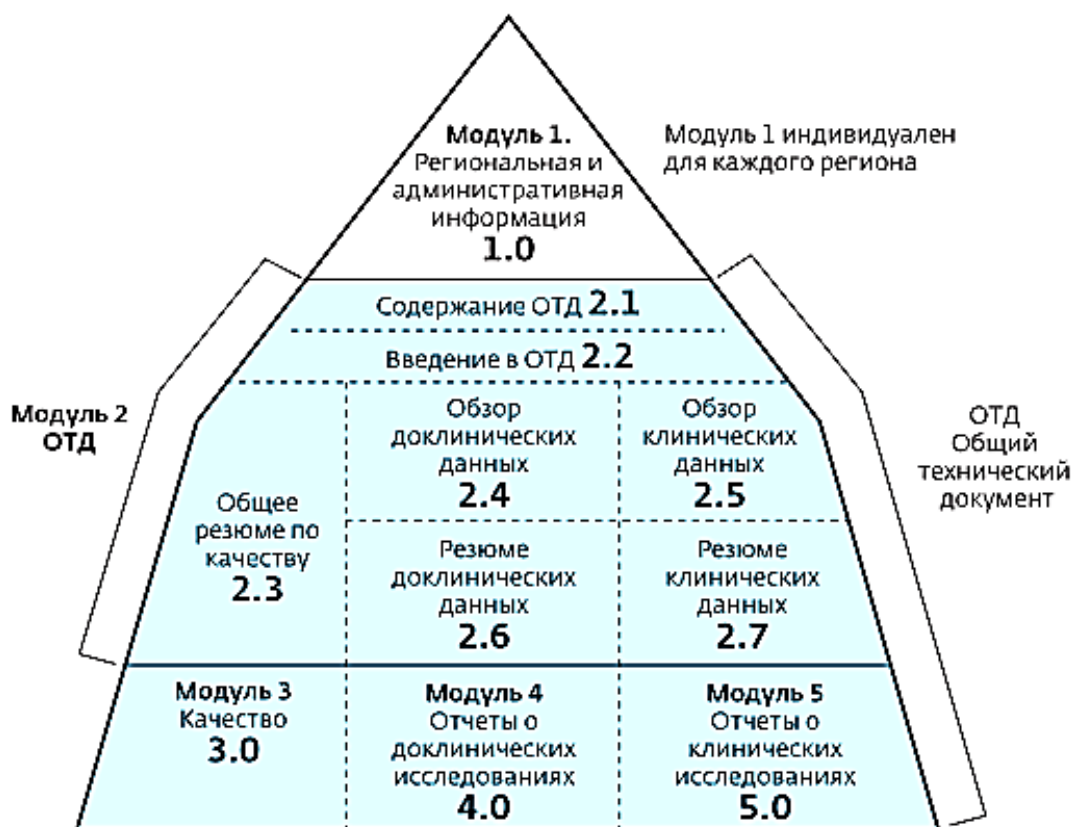


Рис. 3. Регистрационное досье в формате СТД

Представление регистрационного досье может осуществляться в электронном виде, без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе.

1. ТРЕБОВАНИЯ К ДОКУМЕНТАМ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ, ПРИВЕДЕННЫМ В МОДУЛЕ 1: АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.0. Сопроводительное письмо (как в ОТД). В этот раздел необходимо включить сопроводительное письмо к заявлению.

1.1. Содержание.

Необходимо представить полное содержание модулей 1–5 регистрационного досье.

1.2. Общая документация:

1.2.1. Заявление на регистрацию ЛП.

1.2.2. Документы, подтверждающие оплату экспертных работ и (или) оплату сбора за регистрацию (пошлины) в соответствии с законодательством государства-члена ЕАЭС (государства-члены), осуществляющего регистрацию ЛП.

1.2.3. Заверенная в установленном порядке копия сертификата на ЛП согласно формату, рекомендованному ВОЗ, выданного уполномоченным органом страны-производителя (при наличии).

1.2.4. Перевод на русский язык и заверенная в установленном порядке копия экспертного отчета уполномоченного органа при регистрации ЛП в стране-производителе или в стране-держателе регистрационного удостоверения ЛП (при наличии).

1.2.5. Заключение (рекомендация) уполномоченного органа (уполномоченной организации) государства-члена по итогам предварительного научного консультирования относительно данного ЛП в государствах-членах (при наличии).

1.2.6. Рекомендация Экспертного комитета по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии (Комиссия) по итогам предварительного научного консультирования относительно данного ЛП (при наличии).

1.3. ОХЛП, инструкция по медицинскому применению (ИМП) (листок-вкладыш), маркировка:

1.3.1. Проекты ОХЛП, ИМП, составленные на русском языке в соответствии с требованиями к инструкции по медицинскому применению ЛП и ОХЛП для медицинского применения, утверждаемыми Комиссией.

1.3.2. Макеты (полноцветные копии плоского оригинал-макета, обеспечивающие воспроизведение как вторичной (потребительской), так и первичной (внутренней) упаковки и маркировки ЛП в двухмерном исполнении, называемые «бумажной копией» или «компьютерной версией») вторичной (потребительской), первичной (внутренней) и промежуточной упаковок, составленные на русском языке в соответствии с требованиями к маркировке ЛС для медицинского применения и ветеринарных ЛС, утверждаемыми Комиссией. Макеты промежуточной упаковки, этикеток, стикеров представляются при наличии.

1.3.3. Результаты пользовательского тестирования текста ИМП (при наличии). При представлении результатов пользовательского тестирования необходимо кратко обобщить, как было проведено тестирование и каким образом в окончательную редакцию ИМП внесены все необходимые изменения.

1.3.4. Копии ОХЛП и ИМП, одобренных уполномоченным органом страны-производителя и (или) страны-держателя регистрационного удостоверения ЛП с датой последнего пересмотра, заверенные уполномоченным лицом держателя регистрационного удостоверения ЛП (при наличии).

1.4. Информация по регуляторному статусу ЛП в других странах (при наличии).

1.4.1. Перечень стран, в которых ЛП подан на регистрацию, зарегистрирован, получил отказ в регистрации или его обращение на рынке было приостановлено, с указанием наименования ЛП, номера и даты регистрационного удостоверения, срока его действия или даты принятия решений об отказе в регистрации, приостановлении действия регистрационного

удостоверения. Представляемая информация должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения.

1.5. Документы по качеству:

1.5.1. Сертификат соответствия статье Фармакопеи ЕАЭС или ЕФ по губчатой энцефалопатии или документ, выданный уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья, в случае использования ФС животного происхождения (если применимо).

1.5.2. Письмо держателя мастер-файла АФС с обязательством сообщать о всех изменениях производителю ЛП и уполномоченному органу государства-члена, прежде чем какие-либо существенные изменения будут внесены в мастер-файл ФС (копия письма с подписью уполномоченного лица по качеству с переводом, заверенная нотариально или электронной цифровой подписью держателя мастер-файла АФС).

1.5.3. Письмо, подтверждающее согласие держателя мастер-файла ФС на представление документов закрытой части мастер-файла на ФС по запросу уполномоченного органа государства-члена.

1.5.4. Копия сертификата соответствия ФС требованиям ЕФ (при наличии).

1.5.5. Копия сертификата на мастер-файл плазмы, выданного уполномоченным органом страны-производителя (при наличии).

1.5.6. Копия сертификата на мастер-файл вакцинного антигена, выданного уполномоченным органом страны-производителя (при наличии).

1.5.7. Проект НД по качеству, подготовленный в соответствии с Руководством по составлению НД по качеству ЛП.

1.6. Документы по производству:

1.6.1. Заверенная в установленном порядке копия действующего документа, подтверждающего соответствие производителя (производственной площадки) заявляемого на регистрацию ЛП требованиям Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС, утверждаемых Комиссией (Правила надлежащей производственной практики Союза), выданного уполномоченным органом государства-члена.

Заверенные в установленном порядке копии действующих документов, подтверждающих соответствие производственной площадки производителя требованиям GMP, выданных уполномоченными органами страны (стран), в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства), и (или) иным уполномоченным органом, адрес в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» сайта реестра выданных уполномоченным органом сертификатов соответствия GMP (например, EudraGMP) (при наличии).

1.6.2. Заверенные в установленном порядке копии действующего разрешения (лицензии) на производство ЛС (с приложениями), выданного уполномоченным органом страны, в которой расположена производ-

ственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства).

1.6.3. Заверенные в установленном порядке копия отчета (копии отчетов) инспекции производственной площадки (производственных площадок на разных этапах производства) на соответствие GMP, проведенной уполномоченным органом страны-производителя или иным уполномоченным органом в течение последних 3 лет, с планом и отчетом о проведении корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) после инспекции (при наличии).

1.6.4. Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между держателем регистрационного удостоверения ЛП и производителем ЛП по вопросам соблюдения требований GMP, если держатель регистрационного удостоверения ЛП не участвует в производстве ЛП (при наличии).

1.6.5. Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между контрактной производственной площадкой и производителем по вопросам соблюдения требований GMP, если весь процесс или один из этапов производства ЛП осуществляется на контрактной производственной площадке (если применимо).

1.6.6. Сведения о любых регуляторных мерах, принятых уполномоченным органом в течение последних 3 лет по результатам инспекций в отношении заявленной производственной площадки (при наличии).

1.6.7. Письмо уполномоченного лица по качеству о соответствии условий производства заявленного на регистрацию ЛП требованиям Правил надлежащей производственной практики Союза, в том числе в отношении исходных материалов для каждой производственной площадки, используемой в процессе производства ЛП и АФС, включая площадки, на которых осуществляются КК и контроль в процессе производства. Письмо должно быть подписано уполномоченным лицом по качеству и заверено печатью (штампом) производителя при необходимости с переводом на русский язык.

1.6.8. Сведения о рекламациях в отношении качества ЛП, произведенных на производственной площадке заявляемого к регистрации ЛП, за последние 3 года либо подтверждение отсутствия рекламаций.

1.6.9. Согласие на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям международных договоров и актов, составляющих право Союза.

1.6.10. Заверенная заявителем копия основного досье (мастер-файл) производственной площадки (производственных площадок).

1.6.11. Схема этапов производства с указанием всех производственных площадок, задействованных в процессе производства ЛП и АФС, включая выпускающий КК.

1.7. Информация о специалистах:

1.7.1. Информация о специалисте, подготовившем резюме по качеству.

1.7.2. Информация о специалисте, подготовившем резюме доклинических исследований.

1.7.3. Информация о специалисте, подготовившем резюме КИ.

Информация о специалистах по качеству, доклиническим и клиническим данным включает сведения об их образовании, специализации и профессиональном опыте, должна быть подписана специалистами, составившими резюме и обзор по качеству, доклиническим, клиническим данным. Данные специалисты должны иметь соответствующую квалификацию. Следует указать наличие профессиональных отношений между специалистом, составившим резюме, и заявителем.

1.8. Специфические требования для различных типов заявлений:

1.8.1. Письмо держателя регистрационного удостоверения о дополнительном торговом наименовании ЛП представляется, если заявитель планирует зарегистрировать ЛП под разными торговыми наименованиями в стране-производителе, в референтном государстве и государстве признания (если применимо). В письме должны быть указаны гарантии того, что в этих целях используется одно регистрационное досье. Письмо должно быть подписано держателем регистрационного удостоверения и датировано.

1.8.2. Документы по КИ и резюме для обоснования заявления на регистрацию (если применимо).

1.8.2.1. Разрешение уполномоченного органа на проведение КИ, в том числе на внесенные поправки.

1.8.2.2. Перечень проведенных инспекций на соответствие надлежащей клинической практике (GCP) по заявляемому на регистрацию ЛП с указанием уполномоченных органов, проводивших инспекции, даты проведения, результатов (при наличии).

1.8.2.3. Копии отчетов о проведении перечисленных в пункте 1.8.2.2 настоящего приложения GCP-инспекций (при наличии).

1.8.2.4. Копии договоров между спонсором КИ и исследовательским центром (контрактной исследовательской организацией) (в случае необходимости после изъятия конфиденциальной информации).

1.8.2.5. Резюме для заявления на регистрацию с предоставлением библиографических источников и данных.

1.8.2.6. Резюме для заявления на регистрацию генерических, гибридных или биоаналогичных (биоподобных) ЛП.

1.8.2.7. Резюме для заявления на регистрацию при наличии патентов в государстве-члене в отношении регистрируемого ЛП.

1.8.2.8. Резюме для заявления на регистрацию в особых случаях.

1.8.2.9. Резюме для заявления на регистрацию с установлением пострегистрационных мер (регистрация на условиях).

1.8.3. Таблица с перечнем КИ (если применимо).

1.8.4. Письмо держателя регистрационного удостоверения о соответствии КИ заявленного на регистрацию ЛП требованиям Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС, утверждаемых Комиссией.

1.9. Документы заявителя об оценке потенциальной опасности для окружающей среды (размещаются как приложение № 1 к модулю) (при наличии).

1.9.1. Письмо заявителя о том, что ЛП содержат генетически модифицированные организмы или получены из них (если применимо).

1.10. Информация относительно фармаконадзора заявителя в государстве-члене.

1.10.1. Мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, утверждаемых Комиссией (Правила надлежащей практики фармаконадзора Союза) представляется в случае, когда держатель регистрационного удостоверения впервые подает заявление на регистрацию ЛП на рынок Союза.

При последующих заявлениях на регистрацию ЛП от имени данного держателя регистрационного удостоверения представляется краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения должна включать в себя в том числе следующие элементы:

– письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор. Если держатель регистрационного удостоверения не находится на территории государства-члена, также необходимо подтверждение о наличии контактного лица по фармаконадзору на территории государства-члена;

– указание государства, в котором проживает и выполняет свои функции уполномоченное лицо;

– контактные данные уполномоченного лица и контактного лица по фармаконадзору (если применимо);

– заявление (декларация), подписанное держателем регистрационного удостоверения, о том, что он обязуется выполнять задачи и обязанности, перечисленные в Правилах GVP Союза;

– ссылка на расположение (адрес) мастер-файла системы фармаконадзора.

1.10.2. Письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор на территории государства-члена.

1.10.3. План управления рисками на ЛП, заявляемый на регистрацию, подготовленный в соответствии с Правилами GVP Союза.

1.10.4. Документы, заверенные надлежащим образом, подтверждающие наличие взаимодействия, обеспечивающего надлежащее выполнение несколькими ЮЛ всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения, в случае если держателями регистрационных удостоверений ЛП, выданных референтным государством и государствами признания, являются разные ЮЛ (если применимо).

1.11. Копии документов, подтверждающих регистрацию товарного знака (при наличии).

2. ТРЕБОВАНИЯ К ДОКУМЕНТАМ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ, ПРИВЕДЕННЫМ В МОДУЛЕ 2: РЕЗЮМЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА

В данном модуле приводятся резюме химической и биологической документации, доклинических и клинических исследований, представленных в модулях 3–5 регистрационного досье ЛП и заключениях специалистов, подготовивших резюме по качеству, доклиническим и клиническим исследованиям.

Представляются обобщенные фактические данные, включая материалы в виде таблиц. В этих отчетах предусматриваются перекрестные ссылки на таблицы или на информацию, содержащуюся в основной документации, представленной в модуле 3 «Качество», модуле 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» и модуле 5 «Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)».

Обзоры и резюме должны соответствовать основным принципам и требованиям, изложенным ниже.

2.1. Содержание модулей 2–5. В данном разделе модуля представляют содержание документации о качестве, безопасности и эффективности ЛП, включенной в модули 2–5.

2.2. Введение в ОТД. Должна быть представлена информация о фармакологической группе, механизме действия и предложенное клиническое применение ЛП.

2.3. Общее резюме по качеству. В общем резюме по качеству следует представлять обзор информации, связанной с химическими, фармацевтическими и биологическими данными.

Необходимо обратить особое внимание на основные критические параметры и вопросы, связанные с аспектами качества, а также представить обоснование в тех случаях, когда не соблюдены соответствующие требования и руководства. Этот документ должен охватывать вопросы и описывать соответствующие данные, которые подробно представлены в модуле 3.

2.4. Обзор доклинических данных. Необходимо привести обобщенную и критическую оценку доклинических исследований ЛП на животных *in vitro*, а также обсуждение и обоснование стратегии исследования при необходимости отклонения от соответствующих требований.

Необходимо включить оценку примесей и продуктов распада ЛП вместе с их потенциальными фармакологическими и токсикологическими эффектами, за исключением ЛП биологического происхождения. Следует рассмотреть любые различия в хиральности, химической форме и чистоте соединений, используемых в доклинических исследованиях и в ЛП, которое будет производиться.

Для ЛП растительного, биологического происхождения необходимо оценить сопоставимость продукта, использованного в доклинических исследованиях, КИ, и ЛП, который будет регистрироваться.

Любое новое ВВ подлежит отдельной оценке по безопасности.

Необходимо определить свойства ЛП, доказанные в доклинических исследованиях, а также представить значение результатов по безопасности ЛП для планируемого клинического применения.

2.5. Обзор клинических данных. Обзор клинических данных должен содержать критический анализ клинических данных, которые включены в резюме и модуль 5. Необходимо представить сведения о способе клинической разработки ЛП, включая дизайн исследования, решения, принятые в отношении исследования, а также ход проведения исследований.

Необходимо представить краткий обзор данных КИ, включая важные ограничивающие факторы, а также оценку соотношения польза — риск, которая базируется на выводах КИ, обосновать предложенную дозу и показания к применению, исходя из полученных клинических данных по эффективности и безопасности, а также оценить, как с помощью ОХЛП, инструкции по медицинскому применению и других подходов можно оптимизировать пользу и ограничить риски.

Необходимо объяснить все вопросы относительно эффективности и безопасности, которые возникли в процессе разработки и которые не нашли объяснения.

2.6. Резюме доклинических исследований. Резюме доклинических исследований нужно представлять на основе фактических результатов фармакологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, проведенных на животных *in vitro*, в текстовом формате и в виде таблиц в представленной ниже последовательности, с вводной частью.

2.6.1. Резюме фармакологических исследований в текстовом формате.

2.6.2. Резюме фармакологических исследований в виде таблиц.

2.6.3. Резюме фармакокинетических исследований в текстовом формате.

2.6.4. Резюме фармакокинетических исследований в виде таблиц.

2.6.5. Резюме токсикологических исследований в текстовом формате.

2.6.6. Резюме токсикологических исследований в виде таблиц.

2.7. Резюме КИ. Необходимо представить подробное с приведением фактических данных резюме клинической информации по изучению ЛП, включенного в модуль 5. Резюме должно включать результаты всех биофармацевтических исследований, исследований по клинической фармакологии, а также исследований по клинической эффективности и безопасности. Необходимо представить краткий обзор индивидуальных исследований. Клиническая информация в виде резюме должна представляться в определенной последовательности частей (с перечнем использованных научных источников).

2.7.1. Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов.

2.7.2. Резюме исследований по клинической фармакологии.

2.7.3. Резюме по клинической эффективности.

2.7.4. Резюме по клинической безопасности.

2.7.5. Копия использованных литературных источников.

2.7.6. Краткий обзор индивидуальных исследований.

3. ТРЕБОВАНИЯ К ДОКУМЕНТАМ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ, ПРИВЕДЕННЫМ В МОДУЛЕ 3: КАЧЕСТВО

3.1. Содержание модуля 3.

3.2. Основные сведения, необходимые для представления, включают:

а) химические, фармацевтические и биологические данные об АФС и ЛП, включающие информацию о разработке, производственном процессе, характеристиках и свойствах, методиках и требованиях к КК, стабильности, а также описание состава и упаковки ЛП;

б) основную информацию об АФС и ЛП;

в) подробную информацию об исходных материалах и сырье, используемых при производстве АФС и ВВ, входящих в состав ЛП;

г) все методики и методы испытаний, используемые при производстве и КК АФС и ЛП, изложенные четко и подробно, чтобы можно было воспроизвести их при проведении контрольных испытаний по требованию уполномоченного органа референтного государства. Все методики испытаний должны соответствовать современному научному уровню и быть валидированными. Следует представлять результаты валидации методик. При использовании методов испытаний, включенных в Фармакопею ЕАЭС, фармакопеи государств-членов и основные фармакопеи, в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов ЕАЭС (Концепция), приводят соответствующую ссылку на монографии и общие разделы;

д) для всех ФС, указанных в монографиях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов и основных фармакопей в соответствии с Концепцией, необходимо приводить ссылки на перечисленные фармакопеи.

Однако если ФС, указанную в Фармакопее ЕАЭС, фармакопеех государств-членов и основных фармакопеех в соответствии с Концепцией, получают способом, при котором могут возникать примеси, не контролируемые по монографии вышеуказанных фармакопей, то необходимо указать эти примеси и их допустимое содержание, а также представить методику их определения. В случае если спецификация, включенная в монографию Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов и основных фармакопей в соответствии с Концепцией, недостаточна для обеспечения качества субстанции, может потребоваться более подробная спецификация от производителя или держателя регистрационного удостоверения.

Если методы и методики анализа включены в Фармакопею ЕАЭС, то необходимость их полного изложения отсутствует и достаточно привести соответствующую ссылку на монографии и общие разделы;

е) если исходные материалы и сырье, АФС или ВВ не описаны в Фармакопее ЕАЭС, фармакопеех государств-членов и основных фармакопеех в соответствии с Концепцией, то может быть применима ссылка на монографию фармакопеи другого государства. В таких случаях заявитель должен представить копию монографии вместе с валидацией аналитических методик, описанных в монографии, а также перевод (при необходимости);

ж) если АФС и (или) ВВ и исходный материал описаны в монографии ЕФ, заявитель может представить сертификат соответствия монографии ЕФ в соответствующем пункте данного модуля. Признано, что сертификаты соответствия монографии ЕФ заменяют существенные данные в соответствующих разделах, указанных в данном модуле. Если АФС имеет действующее регистрационное удостоверение или включена в соответствующий государственный реестр в соответствии с требованием законодательства государства-члена, заявитель вправе заменить существенные данные в соответствующих разделах, указанных в данном модуле, при регистрации и (или) приведении регистрационного досье в соответствии с требованиями Союза в целях обращения только на территории этого государства-члена. Производитель АФС должен письменно подтвердить заявителю, что производственный процесс не изменялся с даты выдачи сертификата соответствия монографии ЕФ или включения в соответствующий реестр государства-члена;

з) для хорошо изученных (не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующих веществ ЛП, не менее чем в 3 государствах-членах, за исключением биологических) АФС производитель АФС или заявитель регистрации ЛП вправе составить от-

дельный документ, включающий следующие сведения (досье или мастер-файл АФС):

- подробное описание производственного процесса;
- КК в процессе производства;
- отчет о валидации процесса производства.

Производитель АФС вправе направить мастер-файл на АФС уполномоченному органу государства-члена.

При использовании мастер-файла АФС в составе регистрационного досье ЛП производитель такой АФС должен представить заявителю (держателю регистрационного удостоверения) соответствующего ЛП все необходимые данные, чтобы нести ответственность, предусмотренную настоящими Правилами. Производитель АФС должен представить заявителю (держателю регистрационного удостоверения) письменное подтверждение, гарантирующее постоянство качества серий, а также то, что без извещения заявителя (держателя регистрационного удостоверения) в производственный процесс или спецификации такой АФС не будут вноситься изменения. Документы и данные, необходимые для внесения такого изменения, необходимо подавать в уполномоченный орган, эти документы и данные также представляются заявителю по разделам, касающимся открытой части мастер-файла АФС.

Если заявитель не обладает полными сведениями в отношении закрытой части мастер-файла АФС, из которой он производится, в виду их конфиденциальности, к заявлению прилагается письменное разрешение от производителя данной АФС, при условии, что сведения о ней включены в единый реестр. Указанное разрешение должно предоставлять право уполномоченному органу использовать при проведении экспертизы ЛП ранее представленную информацию закрытой части мастер-файла указанной АФС;

и) необходимо описать особые меры по предотвращению передачи губчатых энцефалопатий животных (сырье, полученное от жвачных животных);

к) следует представить информацию об оценке риска потенциальной контаминации посторонними агентами (вирусной или не вирусной природы) согласно требованиям, изложенным в специальных руководствах, а также в общих статьях (монографиях) и общих разделах Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов и основных фармакопей в соответствии с Концепцией;

л) необходимо подробно описать специальные приборы и оборудование, применяемые на любой стадии производственного процесса и этапе контроля ЛП;

м) в случае необходимости следует представить документы, подтверждающие регистрацию МИ в соответствии с правилами, утвержденными Комиссией.

3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция.

3.2.S.1. Общая информация об исходных материалах и сырье:

а) представляется наименование АФС, включая рекомендованное международное непатентованное наименование (МНН), при наличии — фармакопейное наименование согласно Фармакопее ЕАЭС и химическое наименование в соответствии с номенклатурой IUPAC.

Представляются структурная формула, включая относительную и абсолютную пространственную структуру, молекулярная (эмпирическая) формула и относительная молекулярная масса. Для биотехнологических ЛП, если это применимо, необходимо представить схематическую последовательность аминокислот и относительную молекулярную массу.

Для биологических ЛП необходимо представить перечень физико-химических и других важных свойств АФС, включая их биологическую активность;

б) в контексте этого пункта исходными материалами считаются все материалы, из которых производятся или выделяются АФС.

Для ЛП биологического происхождения исходными материалами считаются любые материалы биологического происхождения (например, микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь или плазму) человека или животных, биотехнологические клеточные компоненты (рекомбинантные или нереконбинантные субстраты клетки, включая первичные клетки)).

ЛП биологического происхождения (в контексте этого пункта) считают все ЛП, активным (действующим) веществом (активным веществом) которых является биологическая субстанция (материал).

Биологическая субстанция — субстанция, получаемая из биологического источника, для описания и подтверждения качества которой необходимо представлять комбинацию физических, химических и биологических методов анализа вместе с описанием процесса производства и его контроля.

Любые другие вещества, которые используют для производства или выделения активного вещества или активного компонента, но из которых это активное вещество или активный компонент непосредственно не получают (а именно: реагенты, питательные среды, сыворотка зародыша, эмбриона, добавки и буферы, применяемые в препаративной хроматографии и т. д.), считают сырьем.

3.2.S.2. Процесс производства АФС:

а) заявитель обязан представить описание производственного процесса АФС. Для надлежащего описания процесса производства и его контроля нужную информацию необходимо изложить в соответствии с требованиями, установленными в соответствующих актах, входящих в право Союза;

б) все исходное сырье и материалы, необходимые для производства АФС, нужно перечислять с указанием стадии производства, на которой используется каждый вид сырья и материалов. Необходимо представить информацию об их качестве и контроле, а также сведения, подтверждающие соответствие требованиям (стандартам) для предполагаемого применения. Необходимо перечислить исходные материалы (сырье), а также представить документацию по качеству и КК. Необходимо представить название и местонахождение производственных площадок и указать обязанности каждого производителя, включая контрактные производства, а также информацию о каждой используемой производственной площадке или испытательной лаборатории;

в) для биологических ЛП установлены следующие дополнительные требования:

- необходимо представить описание и документальное подтверждение происхождения и историю получения исходных материалов;

- относительно особых мер по предотвращению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии заявитель должен подтвердить, что активное вещество отвечает, в частности, требованиям соответствующей статьи (монографии) Фармакопеи ЕАЭС по минимизации риска передачи данных возбудителей с производимыми ЛП;

- при использовании банков клеток представляются доказательства того, что характеристики клеток остались неизменными при том количестве пассажей, которые используются для производства, а также в течение следующего периода;

- посевные материалы, банки клеток, пулы сывороток или плазмы и другие материалы биологического происхождения, а также по возможности материалы, из которых они получены, исследуются на наличие посторонних агентов;

- если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в том случае, когда при последующей обработке будет обеспечиваться удаление и (или) инактивация данных посторонних агентов, и это должно быть валидировано;

- производство вакцин должно основываться (где возможно) на системе посевных культур и известных банков клеток. При производстве бактериальных и вирусных вакцин характеристики возбудителя инфекции должны быть продемонстрированы на посевном материале. Кроме того, по живым вакцинам стабильность характеристик аттенуации (ослабления вирулентности патогенных микроорганизмов) должна быть подтверждена на посевном материале, если такого доказательства будет недостаточно, характеристики аттенуации также должны быть подтверждены на стадии производства;

– для ЛП, полученных из крови или плазмы человека, в соответствии с положениями необходимо описать и документально подтвердить происхождение, критерии и методики отбора, транспортировки и хранения исходных материалов;

– необходимо описать производственные помещения и оборудование;

г) в соответствующих случаях необходимо представить информацию об испытаниях и критериях приемлемости на каждой критической стадии, информацию о качестве и контроле промежуточных продуктов, а также о валидации процесса и (или) его оценке;

д) если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в тех случаях, когда последующая обработка обеспечивает их удаление и (или) инактивацию, что подтверждается валидацией и приводится в соответствующем разделе по оценке вирусной безопасности;

е) необходимо предусмотреть для АФС описание и анализ существенных изменений, внесенных в производственный процесс при разработке и (или) на производственной площадке, а также (в случае если производитель ЛП не является производителем АФС) представить копию письменного обязательства производителя АФС информировать заявителя об изменениях в производственном процессе или спецификациях (в произвольной форме).

3.2.S.3. Описание характеристик АФС:

– необходимо представить данные о структуре и других характеристиках АФС;

– следует подтвердить структуру АФС, основываясь на современных физико-химических, и (или) иммунохимических, и (или) биологических методах, а также представить информацию о примесях.

3.2.S.4. КК АФС:

– необходимо представить подробную информацию о спецификациях, используемых для посерийного контроля АФС, обоснование выбора этих спецификаций, методик испытаний и их валидации;

– необходимо представить результаты КК отдельных серий, произведенных на этапе разработки.

3.2.S.5. СО или материалы: необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и СО. По возможности необходимо применять подходящие фармакопейные химические СО и биологические стандартные материалы.

3.2.S.6. Система упаковки (укупорки): необходимо представить описание первичной упаковки и системы упаковки (укупорки) и спецификации ее компонентов.

3.2.S.7. Стабильность:

а) необходимо представить резюме о проведенных исследованиях, использованные планы (программы) и полученные во время исследований результаты;

б) необходимо представить оформленные в соответствующем формате подробные результаты исследования стабильности, включая сведения об использованных аналитических методиках и их валидации;

в) необходимо представить план (программу) исследования стабильности в пострегистрационный период и обязательства заявителя по его выполнению.

3.2.Р. ЛП.

3.2.Р.1. Описание и состав ЛП. Необходимо представить описание ЛП и его состав. Информация должна включать описание ЛФ и состава с перечнем всех компонентов готового ЛП, их количества в пересчете на единицу дозы, функциональное назначение компонентов:

– АФС;

– ВВ независимо от их происхождения или количества, включая красители, консерванты, модификаторы, стабилизаторы, загустители, эмульгаторы, вкусовые и ароматические вещества и т. п.;

– компоненты ЛФ, внешних оболочек ЛП, попадающих в организм пациента при приеме внутрь или любым другим путем введения (твердые капсулы, мягкие капсулы, капсулы ректальные, таблетки, покрытые оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой и т. п.).

Указанные сведения необходимо дополнить любыми существенными данными, касающимися типа контейнера и способа его укупорки (если применимо), вместе с подробной информацией об устройствах, с помощью которых будет использоваться или вводиться ЛП и которые будут поставляться вместе с ЛП.

Выражение «принятая терминология», которое используется при описании компонентов ЛП, независимо от применения других положений, означает следующее:

– для веществ, имеющих рекомендованное ВОЗ МНН — МНН или в случае если вещество находится в солевой, эфирной, гидратной или иной форме — соответствующее модифицированное МНН;

– для других веществ (при отсутствии МНН) — общепринятое (группировочное) наименование с учетом солевых, эфирных, гидратных и иных форм, при отсутствии общепринятого (группировочного) наименования — химическое наименование по номенклатуре IUPAC, а при отсутствии последнего приводят данные об источниках и способах получения, наличии введенных добавок и др. (при необходимости с соответствующими подробными деталями);

– для красителей — помимо наименования приводят соответствующий код согласно Международной системе нумерации пищевых добавок Кодекс Алиментариус (Е-коды).

В разделе «количественный состав» ЛП для АФС необходимо, в зависимости от ЛФ, указать массу или количество единиц биологической

активности в расчете на единицу дозирования ЛФ, или на единицу массы, или на единицу объема каждой АФС.

Если АФС представлены в виде соединений или производных, то необходимо представить их количественное выражение, указав их общую массу и массу активной части молекулы (при необходимости).

Для ЛП, содержащих АФС, которая впервые заявлена в составе ЛП, количество АФС, являющейся солью или гидратом, необходимо всегда указывать в пересчете на массу активной части молекулы.

В отношении ЛП, содержащих АФС, впервые регистрируемую в составе ЛП в каком-либо государстве-члене, количественное содержание такой АФС, если она является солью или гидратом, необходимо выразить согласно системному подходу по массе активной части молекулы. Количественное содержание такой же АФС во всех последующих регистрируемых в государствах-членах ЛП необходимо указывать тем же способом.

Для субстанции или активного вещества, которое нельзя определять химическим путем, указывают единицы биологической активности или, если таковые имеются, международные единицы биологической активности, установленные ВОЗ. Если международные единицы ВОЗ не установлены, то единицы биологической активности нужно выражать таким образом, чтобы представить точную информацию об активности субстанции или действующего вещества, используя, где необходимо, единицы Фармакопеи ЕАЭС. По возможности должна быть указана биологическая активность на единицу массы.

3.2.P.2. Фармацевтическая разработка. В данном разделе содержится информация об исследованиях по разработке, проведенных с целью доказательства того, что ЛФ, состав, производственный процесс, система упаковки (укупорки), микробиологические характеристики, указания по приготовлению конечной ЛФ, пригодной для непосредственного использования, соответствуют планируемому применению, указанному заявителем в регистрационном досье ЛП.

Исследования, описанные в данном разделе, отличаются от рутинных контрольных испытаний, проводимых в соответствии со спецификациями. Необходимо определить и описать критические параметры состава и характеристики процесса, которые могут влиять на воспроизводимость серий, действие и качество ЛП. При необходимости при представлении дополнительных подтверждающих данных следует ссылаться на соответствующие пункты модулей 4 и 5:

– необходимо обосновать совместимость АФС с ВВ, а также основные физико-химические свойства АФС, которые могут повлиять на характеристики ЛП, или совместимость разных АФС друг с другом в случае комбинированных ЛП;

- необходимо обосновать выбор ВВ, особенно в отношении их соответствующих функциональных характеристик и содержания;
- необходимо представить описание разработки ЛП, учитывая предлагаемый путь введения и способ применения;
- наличие любых избытков в составе должно быть обосновано;
- необходимо указать и обосновать любые физико-химические и биологические свойства и любые параметры, влияющие на характеристики ЛП;
- необходимо представить информацию о выборе и оптимизации производственного процесса, а также об отличиях (расхождениях) между производственным процессом, который использовали при изготовлении серий, задействованных в фазах КИ, и планируемым промышленным процессом производства готового ЛП;
- необходимо обосновать пригодность первичной упаковки и системы укупорки, которая используется для хранения, транспортировки и применения ЛП. При этом может потребоваться описание потенциального взаимодействия между ЛП и материалом первичной упаковки;
- как для нестерильных, так и для стерильных ЛП необходимо представить микробиологические характеристики ЛФ в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС;
- для представления соответствующих дополнительных сведений по применению растворителей или дозатора (дозировочного устройства) необходимо обосновать совместимость ЛП с растворителями, предназначенными для разведения перед применением, или с дозатором.

3.2.Р.3. Процесс производства ЛП:

- а) описание способа производства, указанного в заявлении о регистрации ЛП, излагается таким образом, чтобы представить адекватное краткое резюме характера выполняемых операций. С этой целью описание способа производства должно включать, как минимум:
 - описание различных стадий производства, включая контроль в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости для оценки того, могут ли процессы, используемые при производстве, повлечь любые нежелательные изменения компонентов ЛФ;
 - описание мер, необходимых для обеспечения однородности ЛП (в случае непрерывного производственного процесса);
 - результаты экспериментальных исследований по валидации производственного процесса при использовании нестандартных методов производства или если он является критическим для ЛП;
 - описание существующих процессов стерилизации и (или) процедур по обеспечению асептических условий (для стерильных ЛП);
 - подробную производственную рецептуру (состав на серию).

Необходимо представить название и местонахождение производственных площадок и указать обязанности каждого производителя, вклю-

чая контрактные производства, а также информацию о каждой используемой производственной площадке или испытательной лаборатории;

б) необходимо привести описание аналитических методик для КК ЛП, которые могут применяться на промежуточных стадиях технологического процесса, с целью обеспечения однородности производственного процесса.

Эти методики являются важными с точки зрения проверки соответствия ЛП производственной рецептуре, особенно в тех случаях, когда заявитель предлагает аналитическую методику контроля ЛП, не включающую КО всех АФС (или всех ВВ, которые должны соответствовать тем же требованиям, что и АФС).

Это касается и случаев, когда КК ЛП зависит от внутрипроизводственных испытаний, особенно в тех случаях, когда способ производства ЛП существенно влияет на его качество;

в) необходимо представить описание, документацию и результаты исследований по валидации для критических точек производства или методов КО, используемых в производственном процессе.

3.2.Р.4. КК ВВ:

а) следует представить перечень всех исходных материалов, используемых для производства ВВ, с указанием того, на каком этапе процесса применяется каждый из них. Должна представляться информация о качестве и КК этих исходных материалов, а также информация, которая свидетельствует о том, что материалы соответствуют стандартам с точки зрения их предполагаемого применения.

Во всех случаях красители должны удовлетворять требованиям соответствующей статьи (монографии) Фармакопеи ЕАЭС и требованиям технического регламента Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012), кроме того, красители должны соответствовать критериям чистоты, установленным требованиями актов, составляющих право Союза;

б) для каждого ВВ должны быть представлены спецификации и их обоснование. Необходимо описать и должным образом валидировать аналитические методики, используемые для контроля их качества;

в) особое внимание необходимо уделить ВВ человеческого или животного происхождения.

С целью соблюдения особых мер по предотвращению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных заявитель также должен подтвердить для ВВ, что ЛП отвечает, в частности, требованиям соответствующей статьи (монографии) Фармакопеи ЕАЭС по минимизации риска передачи данных возбудителей с производимыми ЛП.

Соответствие вышеуказанным требованиям можно подтвердить, представив сертификат соответствия монографии ЕФ в отношении возбу-

дителей губчатой энцефалопатии или другие документы (данные), которые обосновывают это соответствие;

г) новые ВВ: для ВВ, которые используются впервые в ЛП или применяются при новом для этих ВВ пути введения, необходимо представлять полное описание производства, свойств и контроля, со ссылкой на подтвержденные доклинические и клинические данные по безопасности. Эта информация должна быть оформлена так же, как указано выше для АФС.

Необходимо представить подробную химическую, фармацевтическую и биологическую информацию. Эта информация должна быть оформлена так, как указано в модуле 3 относительно АФС.

Информация о новом ВВ может быть представлена в виде отдельного документа, составленного согласно вышеописанному формату.

Если заявитель и производитель нового ВВ не являются одним и тем же лицом, такой отдельный документ должен представляться производителем заявителю.

Дополнительная информация о результатах исследования токсичности нового ВВ должна представляться в модуле 4 регистрационного досье.

Результаты КИ для нового ВВ следует описывать в модуле 5 регистрационного досье ЛП.

3.2.Р.5. КК ЛП. В целях КК ЛП под серией ЛП понимается продукция, включающая все количество единиц ЛП, произведенных из одинакового количества исходного сырья и материалов и подвергшихся одинаковым производственным и (или) стерилизационным операциям, или продукция, включающая при непрерывном процессе производства все единицы ЛП, произведенные в определенный промежуток времени и характеризующиеся однородностью.

Максимально допустимое отклонение содержания АФС в ЛП на дату его производства не должно превышать $\pm 5\%$, за исключением соответствующим образом обоснованных случаев.

Необходимо представить подробную информацию о спецификациях (при выпуске ЛП и в течение его срока годности (срока хранения) на основании проведенных испытаний стабильности ЛП) с обоснованием выбора показателей качества, методик испытаний и валидации этих методик.

3.2.Р.6. Стандартные образцы и материалы. Необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и СО, используемые при КК ЛП, если информация о них не указана в разделе регистрационного досье, в котором находятся документы и данные об АФС.

3.2.Р.7. Система упаковки (укупорки). Необходимо представить описание первичной (внутренней) упаковки и укупорочной системы, включая материалы, из которых произведен каждый компонент первичной упаковки, а также спецификации этих материалов. Спецификации должны включать описание и идентификацию материалов. При необходимости

должна представляться информация о нефармакопейных методах анализа (включая валидацию методик).

Для нефункциональных материалов вторичной (потребительской) и промежуточной упаковки представляется только краткое описание. Для функциональных компонентов вторичной (потребительской) и промежуточной упаковки представляется дополнительная информация.

3.2.P.8. Стабильность ЛП:

а) необходимо представить резюме о видах проведенных исследований, использованные планы (программы) и полученные во время проведения исследований результаты;

б) необходимо представить записанные в соответствующем формате подробные результаты проведения исследования стабильности, включая сведения об использованных аналитических методиках и валидации аналитических методик.

Для вакцин при необходимости следует представить информацию о кумулятивной стабильности;

в) необходимо представить план (программу) по изучению стабильности в пострегистрационный период и обязательства заявителя по выполнению указанного плана.

3.2.A. Дополнения.

3.2.A.1. Производственные помещения и оборудование.

3.2.A.2. Оценка безопасности ЛП относительно наличия посторонних агентов.

3.2.A.3. Новые ВВ.

3.2.R.2. План валидации процесса производства. Необходимо представить план валидации процесса производства (при традиционной валидации) или план непрерывной верификации процесса производства (при расширенном подходе к валидации процесса производства).

4. ТРЕБОВАНИЯ К ДОКУМЕНТАМ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ, ПРИВЕДЕННЫМ В МОДУЛЕ 4: ОТЧЕТЫ О ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЯХ

4.1. Содержание модуля 4.

4.2. Отчеты о ДКИ. Документы регистрационного досье о фармакологических и токсикологических испытаниях должны определять:

– потенциальную токсичность ЛП и любые вредные или нежелательные токсические реакции, которые могут наблюдаться при предложенных условиях его применения человеком, при этом должна быть приведена их оценка с учетом соответствующих патологических состояний;

– фармакологические свойства ЛП по качественным и количественным показателям и по заявленному клиническому применению. Все ре-

зультаты должны быть достоверными и общеприменимыми. При планировании экспериментальных исследований и оценке полученных данных необходимо использовать методы математической и статистической обработки результатов.

Кроме того, в регистрационном досье необходимо представить информацию для медицинских работников о терапевтическом и токсикологическом потенциале ЛП.

Для таких биологических ЛП, как иммунологические ЛП и ЛП, получаемые из крови и плазмы человека, может потребоваться адаптация требований данного модуля регистрационного досье ЛП к конкретному ЛП, поэтому заявитель должен представить обоснование использованной программы исследования.

В регистрационном досье ЛП в отношении его программы исследования необходимо предусмотреть, чтобы:

- все исследования, требующие многократного введения ЛП, планировались с учетом возможной стимуляции образования антител и влияния антител на организм;

- были проанализированы вопросы целесообразности проведения исследований репродуктивной функции, эмбриональной (фетальной) и перинатальной токсичности, а также возможного мутагенного и канцерогенного действия ЛП. Если причиной токсичности является не активное вещество, а другие вещества, то можно не проводить исследования, при условии что результатами валидации подтверждено, что эти компоненты из ЛП удалены.

Если ВВ используется в фармацевтической практике впервые, необходимо провести его токсикологические и фармакокинетические исследования.

Если существует вероятность значительного распада ЛП во время его хранения, необходимо рассмотреть вопрос о проведении токсикологического исследования продуктов распада.

4.2.1. Фармакология. В регистрационном досье ЛП по фармакологическим исследованиям необходимо осветить 2 различных аспекта:

- фармакодинамическая активность ЛП, предлагаемого к терапевтическому применению, должна быть соответствующим образом исследованной и описанной. По возможности должны использоваться признанные и валидированные методики исследования (как *in vivo*, так и *in vitro*). Описание новых экспериментальных методик должно быть достаточно подробным, чтобы обеспечить их воспроизводимость. Результаты нужно представлять в виде количественных показателей (например, кривых доза – эффект и (или) время – эффект и т. п.). Результаты должны сопоставляться с данными, характеризующими вещество или вещества с аналогичным терапевтическим действием. Отсутствие сравнительных исследований должно быть обоснованным;

– заявитель должен изучить потенциальные нежелательные фармакодинамические эффекты вещества в отношении изменения физиологических функций живого организма. Такое изучение необходимо проводить при экспозициях, соответствующих ожидаемому терапевтическому диапазону доз и превышающих этот диапазон. Если экспериментальные методы не являются стандартными, они должны быть достаточно подробно описаны и валидированы (для обеспечения возможности их воспроизведения и подтверждения их достоверности). Любые количественные изменения реакций, возникших в ответ на многократное введение активного вещества, должны быть исследованы.

Документы регистрационного досье по изучению фармакодинамического взаимодействия фиксированных комбинаций активных веществ должны основываться на фармакологических предпосылках или на показаниях к применению этих фиксированных комбинаций. В первом случае фармакодинамическое исследование должно подтвердить взаимодействия, которые делают такую комбинацию значимой для терапевтического применения. Во втором случае, когда научное обоснование такой комбинации веществ базируется на экспериментальной терапии, исследование устанавливает возможность подтверждения на животных того фармакологического действия, которое ожидается от такой комбинации активных веществ у человека и по меньшей мере значимость любых выявленных сопутствующих эффектов.

4.2.2. Фармакокинетика. Документы регистрационного досье по фармакокинетическим исследованиям включают результаты анализа всех процессов, происходящих с активным веществом и его метаболитами в живом организме, и охватывают изучение абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения активного вещества и его метаболитов.

Исследование каждого из этапов (абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения) может выполняться как с помощью физических, химических или биологических методов, так и посредством изучения фактической фармакодинамической активности самого активного вещества.

Информация о распределении и выведении активного вещества из организма является необходимой во всех случаях, когда данные о распределении и выведении активного вещества являются обязательными для определения дозы ЛП для человека, а также для химиотерапевтических веществ (антибиотиков и др.) и веществ, использование которых зависит от их нефармакодинамических эффектов (например, диагностические препараты и др.).

Исследования *in vitro* целесообразно проводить с использованием тест-систем, полученных от человека, нежели с использованием тест-систем животного происхождения (например, исследование связывания активно-го вещества с белками, метаболизма, лекарственных взаимодействий).

В регистрационном досье ЛП необходимо представлять результаты фармакокинетических исследований фармакологически активных веществ. При использовании новых фиксированных комбинаций известных активных веществ, которые уже были исследованы в соответствии с положениями актов по вопросам обращения ЛС, входящих в право Союза, информация о собственных фармакокинетических исследованиях, проведенных заявителем, может отсутствовать в регистрационном досье, если такое решение обосновано результатами исследований токсичности и экспериментальных терапевтических исследований.

Программа фармакокинетических исследований должна обеспечивать сравнение фармакокинетических данных полученных у животных и человека и экстраполяцию на человека результатов изучения фармакокинетики, полученных у животных.

4.2.3. Токсикология.

4.2.3.1. Токсичность активного вещества ЛП при однократном введении. Документы регистрационного досье ЛП по исследованию токсичности при однократном введении включают качественный и количественный анализ токсических проявлений, которые могут возникнуть вследствие однократного введения активного вещества или веществ, содержащихся в ЛП в таких же пропорциях и таком же физико-химическом состоянии, как и в готовом ЛП.

Исследования токсичности при однократном введении необходимо проводить в соответствии с руководствами Комиссии или при их отсутствии — соответствующими руководствами государств-членов.

4.2.3.2. Токсичность при повторном (многократном) введении. Документы регистрационного досье по исследованию токсичности при повторном (многократном) введении должны отражать выявление любых физиологических и (или) патологоанатомических изменений, возникших в результате многократного введения активного вещества или комбинации активных веществ, и определение того, как эти изменения зависят от дозы.

В регистрационном досье предпочтительно приводить информацию, полученную в результате проведения 2 исследований: краткосрочного (продолжительностью 2–4 недели) и долгосрочного.

Продолжительность долгосрочного исследования зависит от продолжительности клинического применения ЛП.

Его целями являются экспериментальное определение и описание потенциальных нежелательных явлений, которые должны быть учтены при проведении КИ.

Продолжительность испытаний токсичности при многократном введении должна соответствовать руководствам Комиссии, а при их отсутствии — соответствующим руководствам государств-членов.

4.2.3.3. Генотоксичность. В регистрационном досье ЛП приводится информация о мутагенном и кластогенном потенциале ЛП, целью которой является выявление нарушений, которые может вызвать активное вещество в генетическом материале отдельного организма или клетках. Мутагенные вещества опасны для здоровья человека, поскольку действие мутагена вызывает мутации в половых клетках и возникновение наследственных нарушений, а также мутации в соматических клетках, что может приводить к развитию злокачественных новообразований. Эти исследования являются обязательными для всех новых активных веществ.

4.2.3.4. Канцерогенность. В регистрационном досье ЛП приводится информация об исследованиях его канцерогенного потенциала, которые обычно проводятся в следующих случаях:

- ЛП предназначен для длительного непрерывного или периодического (с перерывами) применения в течение всей жизни больного;

- при проведении исследований токсичности при многократном введении ЛП выявлены изменения с предполагаемым канцерогенным потенциалом в тест-системах;

- активное вещество принадлежит к химическому классу или близко по структуре к известным канцерогенам либо ко-канцерогенам (если препарат относится к тому же фармакологическому (химическому) классу соединений либо имеет аналогичную структуру или если вывод сделан на основании данных исследования токсичности при многократном введении).

Нет необходимости проводить исследования канцерогенного потенциала безусловно генотоксичных соединений, так как указанные соединения являются канцерогенами, представляющими опасность для людей. Если такой ЛП предназначен для длительного лечения больных, возможно, потребуется проведение длительного исследования для выявления раннего онкогенного эффекта.

4.2.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность. В регистрационном досье ЛП приводится информация об исследованиях возможных нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин, а также негативного влияния на потомство.

Указанные исследования осуществляются с помощью соответствующих испытаний, которые включают исследования влияния ЛП на репродуктивную функцию половозрелых самцов и самок животных, исследования токсического и тератогенного влияния на потомство на всех стадиях развития от зачатия до половой зрелости, а также исследования латентных эффектов, когда исследуемый ЛП вводился беременным самкам животных.

Отсутствие подобных исследований в регистрационном досье ЛП должно быть соответствующим образом обосновано.

В зависимости от показаний к применению ЛП может потребоваться проведение дополнительных исследований (например, исследования вли-

яния на развитие потомства), когда обосновано введение ЛП неполовозрелым животным.

Документы по доклиническим исследованиям должны содержать информацию об исследовании эмбриофетальной токсичности, которое проводится, как правило, на 2 видах млекопитающих, одним из которых должны быть не грызуны. Исследования перинатальной и постнатальной токсичности должны проводиться по крайней мере на одном виде животных.

Если известно, что метаболизм активного вещества у определенного вида животных аналогичен метаболизму активного вещества у человека, при проведении исследований целесообразно использовать именно этот вид.

Желательно также, чтобы один из видов животных был тем самым, который использовался при проведении исследований токсичности при многократном введении;

При определении дизайна исследования должен учитываться уровень научного знания на момент подачи заявления.

4.2.3.6. Местная переносимость. Документы по доклиническим исследованиям должны содержать информацию о местной переносимости. Указанная информация отражает изучение и определение местного действия ЛП (активных и вспомогательных веществ) на ткани организма в участках, которые могут контактировать с ЛП в результате его введения при клиническом применении.

Стратегия исследования должна быть направлена на то, чтобы любое механическое влияние введения или действие, обусловленное физико-химическими свойствами ЛП, отличить от токсического или фармакодинамического эффекта.

В регистрационном досье ЛП должно быть доказано, что исследование местной переносимости ЛП осуществлялось с использованием ЛП, разработанного для применения человеком. В рамках указанного исследования животным контрольной группы вводятся носитель (растворитель) для введения исследуемого ЛП и (или) ВВ. При необходимости следует представить информацию о дополнительном включении группы положительного контроля или вещества сравнения.

Дизайн исследования местной переносимости ЛП (выбор видов животных, продолжительности, частоты, способа введения, дозы) зависит от задач исследования и предполагаемых особенностей клинического применения ЛП. При необходимости представляется информация о проведенных исследованиях обратимости местных повреждений.

Информацию об исследованиях на животных можно заменить данными испытаний, полученными с использованием валидированных методик *in vitro*, если результаты исследований имеют сопоставимое качество и пригодны для анализа безопасности.

Должен быть оценен сенсibiliзирующий потенциал химических веществ, применяемых местно (например, дермальные, ректальные, вагинальные), с использованием по меньшей мере одной тест-системы (исследование на морских свинках или местных лимфатических узлах).

5. ТРЕБОВАНИЯ К ДОКУМЕНТАМ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ, ПРИВЕДЕННЫМ В МОДУЛЕ 5: ОТЧЕТЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ

5.1. Содержание модуля 5.

5.2. Перечень всех КИ в виде таблиц. Особое внимание необходимо обратить на наличие в регистрационном досье следующей информации:

а) клиническая информация, которая должна позволить сформировать достаточно обоснованные и достоверные с научной точки зрения выводы о том, удовлетворяет ли ЛП условиям регистрации. Представлению подлежат результаты всех КИ (как благоприятные, так и неблагоприятные (отрицательные результаты));

б) КИ всегда должны предшествовать соответствующие фармакологические и токсикологические исследования (проведенные на животных), информация о которых приводится в модуле 4 регистрационного досье. Исследователь должен ознакомиться с выводами, сделанными по результатам фармакологических и токсикологических исследований. Для этого заявитель должен представить ему по крайней мере брошюру исследователя, в которой содержится вся соответствующая информация, известная на дату начала КИ (включая химические, фармакологические и биологические данные, результаты токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных, а также результаты предыдущих КИ, представляющих адекватные данные, необходимые для обоснования характера, масштаба и продолжительности планируемого исследования). Полные отчеты о фармакологических и токсикологических исследованиях должны представляться по требованию. При использовании материалов, полученных от человека или животных, до начала исследования должны быть приняты все меры, обеспечивающие безопасность с точки зрения возможной передачи инфекционных агентов;

в) держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить хранение основной документации КИ (в том числе индивидуальных регистрационных карт) у владельцев полученных результатов (за исключением медицинских карт стационарных (амбулаторных) больных (пациентов)):

- в течение 15 лет с даты завершения или прекращения исследования;
- в течение 2 лет с даты последней регистрации в государствах-членах при условии отсутствия в Союзе ожидающих утверждения или находящихся на рассмотрении заявлений о регистрации;

– в течение 2 лет с даты формального прекращения клинической разработки исследуемого ЛП.

Медицинские карты стационарных (амбулаторных) больных (пациентов) должны храниться в соответствующих условиях в течение срока, предусмотренного законодательством государства-члена, в соответствии с максимальным периодом времени, разрешенным клиническим центром, институтом или учреждением частной практики.

Документы могут храниться в течение более длительного срока, если этого требуют соответствующие регламентирующие правила или по соглашению со спонсором исследования.

Спонсор исследования обязан уведомлять клинический центр, институт или учреждение частной практики об отсутствии необходимости дальнейшего хранения документов.

Спонсор исследования или другой собственник (владелец) данных должен хранить всю другую документацию, имеющую отношение к исследованиям, в течение всего срока, в течение которого ЛП имеет регистрационное удостоверение.

Эта документация включает:

– протокол, содержащий обоснование, цели, статистический план и методологию исследования с условиями его проведения, организацию (управление) исследования, подробную информацию об исследуемом ЛП, использованном стандарте (препарате сравнения и (или) плацебо);

– СОП;

– все письменные отзывы по протоколу и процедурам, брошюру исследователя, индивидуальную регистрационную карту каждого субъекта исследования;

– итоговый отчет;

– сертификат о прохождении аудита (при наличии).

Заключительный отчет должен храниться спонсором исследования или его правопреемником в течение 5 лет с даты окончания действия регистрационного удостоверения на ЛП. Держатель регистрационного удостоверения должен принять дополнительные меры по архивированию документации в соответствии правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС, утверждаемыми Комиссией, и по внедрению подробных руководств (рекомендаций).

Информация об изменении собственника имеющихся данных должна быть оформлена соответствующим образом, данные и документы должны своевременно представляться по требованию соответствующих уполномоченных органов;

г) описание каждого КИ должно содержать достаточное количество информации, необходимой для составления объективного заключения:

- протокол, содержащий обоснование, цели, статистический план и методологию исследования с условиями его проведения и организации и подробную информацию об исследуемом ЛП;
- сертификат о прохождении аудита (при наличии);
- список исследователей (каждый исследователь должен сообщить свою фамилию, адрес, занимаемую должность, квалификационные данные и обязанности при проведении КИ);
- место проведения КИ;
- информация о каждом отдельном пациенте, включая индивидуальные регистрационные карты;
- заключительный отчет, подписанный исследователем, а при многоцентровом исследовании - всеми исследователями или координатором (главным исследователем);

д) данные КИ, перечисленные в подпунктах а–г, должны быть представлены уполномоченным органам, осуществляющим регистрацию ЛП. По согласованию с уполномоченными органами заявитель вправе не представлять некоторые из перечисленных сведений. Полная документация должна представляться по запросу уполномоченного органа незамедлительно.

В отчете о КИ должно быть отражено мнение исследователя, сформированное на основе экспериментальных доказательств о безопасности ЛП при обычных условиях его применения, о переносимости и эффективности ЛП, информация относительно показаний к применению и противопоказаний, режима дозирования, продолжительности терапии, а также об особых мерах предосторожности, которые необходимо принять во время лечения и при появлении клинических симптомов передозировки.

В отчете о результатах многоцентрового исследования, исследователь-координатор должен указать вывод о безопасности и эффективности исследуемого ЛП от имени всех центров во время многоцентрового исследования;

е) клинические наблюдения по каждому виду исследования должны иметь обобщенный характер и включать следующие данные:

- количество и пол субъектов, получивших препараты;
- отбор и распределение по возрасту пациентов в исследуемых и контрольных группах;
- количество пациентов, досрочно выбывших из исследования, и причин, по которым это произошло;
- сведения о том, что происходило с участниками контрольной группы, если контролируемые исследования проводились при указанных выше условиях (не получали лечения, получали плацебо, получали другой ЛП с известным действием, получали другой вид лечения без применения ЛП);
- частота наблюдавшихся нежелательных реакций;

– сведения о пациентах, входящих в группы повышенного риска (например, люди пожилого возраста, дети, беременные либо женщины репродуктивного возраста или больные, физиологическое или патологическое состояние которых требует особого внимания);

– параметры или критерии оценки эффективности и полученных результатов;

– статистическая оценка результатов, если этого требует дизайн исследования, и различные воздействующие факторы;

ж) в регистрационном досье должна отображаться информация о наблюдениях исследователя, касающихся:

– любых признаков привыкания, зависимости или трудностей, возникающих у пациентов при отмене ЛП;

– любых взаимодействий, имевших место при одновременном введении с другими ЛП;

– критериев, определяющих необходимость исключения некоторых пациентов из исследования;

– летальных случаев во время исследования или в период последующего наблюдения;

з) информация о новой комбинации активных веществ должна быть идентичной данным о новом ЛП, в регистрационное досье необходимо включать обоснование безопасности и эффективности комбинации;

и) в случае полного или частичного отсутствия в регистрационном досье ЛП данных, перечисленных в подпунктах а–з, необходимо представить объяснение причины отсутствия данных.

Если при проведении КИ будут получены неожиданные результаты, необходимо провести дополнительные доклинические токсикологические и фармакологические исследования и сделать обзор полученных результатов;

к) если ЛП предназначен для длительного применения, в регистрационном досье ЛП необходимо представить описание изменений фармакологического действия в результате многократного применения ЛП, а также необходимо обосновать выбор дозировок для длительного применения.

5.3. Отчеты о КИ.

5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях. В состав регистрационного досье ЛП необходимо включить отчеты об исследовании биодоступности, сравнительной биодоступности, биоэквивалентности, корреляции *in vitro* – *in vivo* и описание биоаналитических и аналитических методик. При необходимости демонстрации биоэквивалентности ЛП должна указываться информация о проведенной оценке их сравнительной биодоступности.

В случае биоэвивера в регистрационном досье ЛП необходимо представить отчет о проведении исследований *in vitro*. Оценка и проведение

БЭИ или обоснование непроведения БЭИ должны быть представлены в соответствии с требованиями правил проведения БЭИ ЛП в рамках ЕАЭС, утверждаемых Комиссией.

5.3.2. Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека. К биоматериалам, полученным от человека, относят белки, клетки, ткани и связанные с ними материалы, полученные от человека, которые используются при проведении исследований *in vitro* или *in vivo* для оценки фармакокинетических свойств активных веществ. В регистрационном досье ЛП необходимо представить отчеты об исследовании связывания активного вещества с белками плазмы, метаболизма в печени и взаимодействия активного вещества, а также исследования с использованием других биоматериалов, полученных от человека.

5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека: в регистрационном досье необходимо описать следующие фармакокинетические характеристики:

- абсорбция (с указанием скорости и степени);
- распределение;
- метаболизм;
- выведение.

Необходимо представить описание клинически важных характеристик (включая значение кинетических данных при определении режима дозирования ЛП для пациентов из групп риска) и различий между человеком и видами животных, использованных при проведении доклинических исследований.

В регистрационном досье ЛП помимо информации о стандартных фармакокинетических исследованиях с использованием значительного количества образцов при анализе популяционной фармакокинетики, основанных на разреженном отборе проб во время КИ, может приводиться информация о влиянии внутренних и внешних факторов на вариабельность взаимосвязи между дозой и значениями фармакокинетических параметров (реакцией).

Необходимо представить отчеты об исследовании фармакокинетики и первые исследования переносимости ЛП здоровыми добровольцами и пациентами, отчеты об изучении фармакокинетики с целью оценки влияния внутренних и внешних факторов, а также отчеты о популяционной фармакокинетики.

Если ЛП применяется вместе с другими ЛП, в регистрационном досье ЛП должно быть представлено описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия. Необходимо представить информацию об изучении фармакокинетического взаимодействия активного вещества с другими ЛП или веществами.

5.3.4. Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека:

а) в регистрационном досье необходимо подтвердить корреляцию фармакодинамического действия и эффективности, включая:

- зависимость доза – эффект и ее развитие во времени;
- обоснование режима дозирования и условий введения;
- механизм действия, если возможно.

Необходимо представить описание фармакодинамического действия, не связанного с эффективностью. Подтверждение фармакодинамических эффектов у человека не является достаточным обоснованием наличия какого-либо определенного терапевтического эффекта;

б) если ЛП применяется вместе с другими ЛП, необходимо представить описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия ЛП. Необходимо указать информацию об изучении фармакодинамического взаимодействия активного вещества с другими ЛП или веществами.

5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности.

5.3.5.1. Отчеты о контролируемых КИ относительно подтверждения заявленных показаний к применению. Должна быть представлена информация о проведенных КИ, которые по возможности должны быть рандомизированными и контролируруемыми, и в рамках которых исследуемый ЛП сравнивается с плацебо и (или) ЛП с доказанной терапевтической эффективностью, а использование любого другого дизайна исследования необходимо обосновать. Выбор контрольных групп в каждом конкретном случае зависит от этических аспектов и области применения, поэтому в отдельных случаях целесообразнее сравнивать эффективность нового ЛП с эффективностью ЛП с доказанной (установленной) терапевтической эффективностью, а не с плацебо.

При представлении оценки необходимо применять меры, позволяющие избежать необъективности, включая методы рандомизации и слепого контроля.

Протокол исследования, включенный в регистрационное досье ЛП, должен включать описание использованных статистических методов, число пациентов и причины их включения в КИ (в том числе расчеты статистической мощности исследований), примененный уровень значимости и описание статистической единицы (используемые статистические параметры). Меры, предпринятые для того, чтобы избежать необъективной оценки (особенно методы рандомизации), должны быть соответственно обоснованы и документированы. Информация о включении для участия в КИ большого количества пациентов не является равноценной заменой соответствующим образом контролируемому исследованию.

При проведении анализа данных о безопасности необходимо уделить внимание обстоятельствам, которые привели к корректировке режима дозирования или необходимости сопутствующего применения другого ЛП, серьезным нежелательным явлениям, явлениям, которые стали причиной исключения из участия в КИ и привели к смерти пациента. Необходимо идентифицировать пациентов или группы пациентов исследования с повышенной степенью риска и обратить особое внимание на потенциально уязвимые группы, количество пациентов в которых может быть небольшим (например, дети, беременные, люди пожилого возраста с ослабленным здоровьем, люди со значительными нарушениями обмена веществ или экскреции и др.). Должна быть описана итоговая оценка безопасности в отношении возможных областей применения ЛП.

5.3.5.2. Отчеты о неконтролируемых КИ, отчеты об анализах данных по нескольким исследованиям и отчеты о других КИ. Эти отчеты необходимо включить в регистрационное досье ЛП.

5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения. Если ЛП уже зарегистрирован в других странах, в регистрационное досье ЛП необходимо включить информацию о нежелательных реакциях на рассматриваемый ЛП и ЛП с тем же активным веществом (по возможности в сравнении с объемом их клинического применения).

5.3.7. Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов. К регистрационному досье ЛП прилагаются индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов, которые подлежат представлению в том же порядке, что и отчеты о КИ с индексацией по исследованию и с сохранением конфиденциальности персональных данных пациентов исследования.

Также к регистрационному досье прилагаются данные лабораторных и инструментальных методов исследования, статистической обработки результатов КИ.

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАМКАХ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

С 1 июля 2021 г. (в Российской Федерации — с 1 января 2021 г.) новые ЛС могут быть зарегистрированы только в соответствии с процедурой регистрации ЕАЭС (решение № 78).

До 31 декабря 2025 г. для ЛС, зарегистрированных в странах ЕАЭС, будут доступны процедуры внесения изменений и подтверждения регистрации, а также продления срока действия регистрационного удостоверения в соответствии с национальным законодательством государств ЕАЭС. Все регистрационные удостоверения, выданные по национальным правилам государств-членов, действительны до окончания срока их действия, но не позднее 31 декабря 2025 г.

Сейчас ЛС, зарегистрированные в соответствии с национальным законодательством государства-члена (например, Республики Беларусь), допускаются к обращению только на территории этого государства-члена (т. е. только на территории Республики Беларусь). Чтобы получить допуск к обращению на территории других государств-членов ЕАЭС, необходимо привести регистрационное досье в соответствие с требованиями ЕАЭС. Единый срок для подачи заявлений на внесение изменений в регистрационное досье ЛП, зарегистрированных по национальным правилам, — до конца 2025 г. Таким образом, все регистрационные досье должны быть приведены в соответствие с требованиями ЕАЭС до 31 декабря 2025 г.

Требования к регистрации ЛС в рамках ЕАЭС утверждены решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения» (ред. 17.03.2022 г. № 36). Также в этом решении приводятся определения терминов из Закона Республики Беларусь «Об обращении ЛС» (в самом законе определения отсутствуют, но дается ссылка на законодательство ЕАЭС): оригинальный ЛП, воспроизведенный ЛП, гибридный ЛП, биоаналогичный ЛП и т. д.

Орфанный (редкий) ЛП — ЛП, предназначенный для диагностики, этиопатогенетического или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний, частота которых не превышает официально определенного уровня в государстве-члене.

Радиофармацевтический ЛП — ЛП, содержащий в готовом для применения состоянии один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества.

Референтный ЛП — ЛП, который используется в качестве препарата сравнения и является эталоном, по которому определяются (нормируются) свойства ЛП;

Требования Правил (решение № 78) *не применяются* в отношении:

– ЛП, которые предназначены для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, для профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия химических, биологических, радиационных факторов, разработаны по заданию уполномоченных в области безопасности и обороны органов государственной власти государств-членов. Для таких случаев введена специальная процедура государственной регистрации стратегически важных ЛП (постановление СМ Республики Беларусь от 08.10.2021 г. № 570 (в ред. 25.05.2022 № 175);

– ветеринарных ЛП.

Запрещается регистрация под одним торговым наименованием ЛП, имеющих различный качественный состав действующих веществ. При этом допускается регистрация одного ЛП с различными торговыми

наименованиями в разных государствах-членах (например, в Республике Беларусь и РФ) в следующих случаях:

1) предложенное торговое наименование может противоречить нормам права и морали / не учитывает национальные культурные / языковые особенности;

2) интеллектуальные права на торговое наименование в виде товарного знака принадлежат лицу, отличающемуся от заявителя / держателя регистрационного удостоверения, и лицо не может предоставить соответствующего лицензионного договора о предоставлении права использования товарного знака;

3) ЛП был зарегистрирован под разными торговыми наименованиями в соответствии с законодательством государств-членов до 31 декабря 2020 г.

Регистрация в рамках ЕАЭС похожа на существующую процедуру в ЕС.

Государство признания — государство-член, в котором ЛП зарегистрирован (регистрируется) с проведением экспертизы, включающей оценку экспертного отчета об оценке безопасности, эффективности и качества ЛП, подготовленного референтным государством.

Референтное государство — государство-член, осуществляющее подготовку экспертного отчета об оценке безопасности, эффективности и качества ЛП на основании экспертизы ЛП в соответствии с Правилами (решение № 78). Только одно государство может выступать в качестве референтного.

ЛП с хорошо изученным медицинским применением — ЛП, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, при этом признаны его эффективность и приемлемая степень безопасности, подтвержденные подробными библиографическими ссылками на опубликованные данные о пострегистрационных / эпидемиологических исследованиях, и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества (действующих веществ) данного ЛП не менее чем в 3 государствах-членах.

Регистрация ЛП может осуществляться по требованию заявителя последовательно в нескольких государствах-членах (процедура взаимного признания) или одновременно в нескольких государствах-членах (децентрализованная процедура). Заявитель сам выбирает процедуру (взаимного признания или децентрализованную) и референтное государство.

Процедура взаимного признания (310 календарных дней) осуществляется:

– референтным государством с целью обращения ЛП на рынке только этого государства (национальная процедура регистрации — 210 календарных дней);

– в государствах признания — по желанию заявителя после регистрации ЛП в референтном государстве по процедуре взаимного признания (100 календарных дней).

Децентрализованная процедура (210 календарных дней) регистрации осуществляется одновременно несколькими государствами-членами, в которые подано заявление о регистрации ЛП, с выбором референтного государства.

Экспертиза ЛП осуществляется экспертной организацией государства-члена:

- в Республике Беларусь — «Центр экспертиз и испытаний»;
- в Российской Федерации — «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ Российской Федерации;
- в Казахстане — «Национальный центр экспертизы ЛС и МИ» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ Республики Казахстан;
- в Армении — «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриэляна»;
- в Кыргызстане — Департамент ЛС и МИ при МЗ и социального развития Кыргызской Республики.

Уполномоченные органы (например, МЗ Республики Беларусь) и экспертные организации (например, УП «ЦЭИЗ») обеспечивают конфиденциальность информации, содержащейся в регистрационном досье ЛП.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства при получении заявления присваивает ему уникальный номер, формируемый с использованием интегрированной информационной системы ЕАЭС, сообщает его заявителю и представляет всю информацию, связанную с регистрацией, уполномоченным органам (экспертным организациям) других государств-членов, а также в ЕЭК с использованием интегрированной системы по номеру заявления.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 5 рабочих дней с даты представления заявителем регистрационного досье в электронном виде предоставляет доступ к сведениям регистрационного досье по запросу уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания посредством использования средств интегрированной системы.

Срок проведения регистрации и экспертизы ЛП в референтном государстве не должен превышать 210 календарных дней с даты подачи заявления на регистрацию ЛП по день выдачи регистрационного удостоверения.

По результатам регистрации ЛП уполномоченный орган каждого государства-члена, зарегистрировавшего ЛП, выдает **регистрационное удостоверение** ЛП. При утрате / повреждении регистрационного удостоверения по заявлению держателя регистрационного удостоверения выдается дубликат.

Срок действия регистрационного удостоверения на впервые регистрируемый ЛП в референтном государстве составляет 5 лет. По истече-

нии указанного срока выдается бессрочное регистрационное удостоверение ЛПП при условии подтверждения его регистрации (перерегистрации).

Иногда уполномоченный орган может повторно выдать регистрационное удостоверение со сроком действия 5 лет (а не бессрочно) по итогам подтверждения регистрации (перерегистрации), а именно:

1) еще при регистрации ЛПП уполномоченный орган может установить одно / несколько дополнительных требований в целях безопасности и эффективности ЛПП (например, проведение пострегистрационных исследований безопасности / эффективности ЛПП, которые не могут быть исследованы до начала реализации ЛПП);

2) в случаях, связанных с вопросами фармаконадзора.

Срок проведения регистрации и экспертизы ЛПП в референтном государстве не должен превышать 210 календарных дней с даты подачи заявления на регистрацию ЛПП по день выдачи регистрационного удостоверения.

ПРОЦЕДУРЫ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ

До подачи заявления на регистрацию ЛПП уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов вправе по запросу заявителя проводить научные и предрегистрационные консультации, по вопросам, связанным с проведением аналитических испытаний, ДКИ и КИ, аспектам процедуры регистрации.

В целях регистрации ЛПП заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства документы и материалы:

1) заявление на бумажном носителе / в виде электронного документа;

2) документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу ЛПП;

3) регистрационное досье в соответствии на электронном носителе (дополнительно модуль 1 регистрационного досье на бумажном носителе (за исключением плана управления рисками, основного досье (мастер-файла) производственной площадки (производственных площадок) и мастер-файла по фармаконадзору));

4) образцы ЛПП (для проведения не более чем 3-кратного анализа).

Не требуется представление образцов и других материалов:

– при невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие труднодоступности образцов ЛПП (при их отнесении к категории орфанных ЛПП, НС, ПВ / предназначенных для лечения высокозатратных нозологий вследствие их высокой стоимости),

– невозможности соблюдения условий транспортировки указанных образцов на территорию государства-члена / их хранения,

– отсутствию специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации.

Экспертиза ЛП в референтном государстве включает:

– оценку полноты, комплектности и правильности оформления документов, представленных в регистрационном досье;

– оценку документов и сведений, представленных заявителем в регистрационном досье ЛП, на предмет безопасности, эффективности и качества;

– проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям НД по качеству и воспроизводимости заявленных методик КК, осуществляемых в аккредитованных испытательных лабораториях;

– инициирование при необходимости внеплановой / плановой фармацевтической инспекции при необходимости;

– составление референтным государством экспертного отчета по оценке ЛП.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение 14 рабочих дней с даты подачи заявления на регистрацию осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления документов, представленных в регистрационном досье, до направления материалов регистрационного досье на экспертизу (оценку этих документов). Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в общий срок регистрации и экспертизы, на представление недостающих материалов. Уполномоченный орган (экспертная организация) государства-члена отклоняет заявление на приведение регистрационного досье ЛП в соответствии с требованиями ЕАЭС в случае непредставления недостающих материалов регистрационного досье ЛП по замечаниям / неподтверждения оплаты сбора (пошлины).

Уполномоченный орган (экспертная организация) при проведении экспертизы ЛП вправе направить заявителю запрос о предоставлении дополнительной информации, необходимых разъяснений или уточнений, касающихся представленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок ЛП, НД по качеству). Срок представления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней. Время представления заявителем документов по запросу уполномоченного органа или экспертной организации в процессе экспертизы ЛП не входит в общий срок регистрации и экспертизы ЛП.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных, экспертиза прекращается. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) извещает заявителя в течение 14 рабочих дней.

Экспертиза ЛП в случае инициирования фармацевтической инспекции на соответствие надлежащим фармацевтическим практикам ЕАЭС не приостанавливается. Внеплановая фармацевтическая инспекция с направлением отчета о проведенной инспекции должна быть проведена в срок регистрации ЛП, не превышающий 180 календарных дней с даты принятия решения об инициировании инспекции. Заявитель организует посещение производственной площадки / исследовательского / инспектирование системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в течение 30 календарных дней после получения информации о необходимости проведения инспекции / предоставляет возможные варианты дат посещения, но не позднее 90 календарных дней после получения информации о необходимости инспекции.

Экспертная организация референтного государства составляет экспертные отчеты. По результатам экспертизы составляется заключительный экспертный отчет. Если по результатам проведения экспертизы ЛП уполномоченным органом референтного государства принято положительное решение о регистрации ЛП, уполномоченный орган референтного государства в срок, не превышающий 10 рабочих дней:

- выдает заявителю регистрационное удостоверение ЛП по форме, утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, НД по качеству, макеты упаковок, экспертный отчет по оценке (при необходимости заявителю выдаются утвержденные ОХЛП, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок ЛП на государственном языке референтного государства), согласованный план управления рисками (при необходимости);

- размещает сведения о ЛП и входящих в его состав активных ФС в едином реестре с приложением утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, НД по качеству, а также заключительного экспертного отчета после изъятия конфиденциальных данных и данных об экспертах, согласованного плана управления рисками (при необходимости) в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра зарегистрированных ЛС ЕАЭС.

Уполномоченный орган референтного государства отказывает в регистрации ЛП по результатам проведения экспертизы в следующих случаях:

- соотношение ожидаемой пользы к возможным рискам, связанным с применением ЛП, не является благоприятным;
- эффективность ЛП не подтверждена представленными сведениями;
- качество ЛП не подтверждено;
- предложенные методы и методики КК не воспроизводимы;
- заявителем представлены недостоверные сведения;

– по результатам назначенной инспекции в период регистрации ЛП не подтверждено соответствие Надлежащим фармацевтическим практикам ЕАЭС.

В случае принятия уполномоченным органом референтного государства решения об отказе в регистрации ЛП уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства извещает об этом заявителя в течение 10 рабочих дней со дня принятия такого решения.

НАЗНАЧЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНСПЕКЦИЙ В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в случае выявления фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений, представленных заявителем в регистрационном досье в отношении проведенных ДКИ и КИ, БЭИ, производства ЛС, системы фармаконадзора, инициирует проведение инспектором этого государства инспекции на соблюдение требований соответствующих надлежащих фармацевтических практик (GLP, GCP, GMP, GVP).

ДКИ ЛС, проведенные в государствах, не являющихся членами ЕАЭС, рассматриваются в процессе экспертизы ЛП при условии, что они спланированы, проведены и описаны в отчете о ДКИ в соответствии с требованиями GLP, эквивалентными требованиям ЕАЭС (или не ниже).

В процессе экспертизы ЛП уполномоченный орган референтного государства имеет право назначить внеплановую инспекцию на соответствие GLP ЕАЭС:

- при выявлении фактов, ставящих под сомнение достоверность результатов, полученных в ходе проведения ДКИ;
- выявлении сомнительных (неправдоподобных или противоречивых с медико-биологической точки зрения) результатов ДКИ.

КИ ЛП, проведенные в государствах, не являющихся членами ЕАЭС, рассматриваются в процессе экспертизы ЛП при условии, что они спланированы, проведены и описаны в отчете о КИ в соответствии с требованиями GCP, эквивалентными требованиям ЕАЭС (или не ниже), а также принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования».

Решение о необходимости проведения внеплановой инспекции КИ на соответствие требованиям GCP ЕАЭС выносится уполномоченным органом на основании комплексной оценки следующих факторов:

- отсутствие информации об одобрении независимым этическим комитетом КИ;

- выявление фактов нарушения в получении информированного согласия или информации, представляемой субъектам исследования;
 - наличие вопросов, связанных с административной структурой КИ (отсутствие или неясность информации);
 - наличие существенных поправок, не отраженных в протоколе КИ;
 - отсутствие / недостаточность в протоколе и отчете о КИ сведений, описывающих определение показателей эффективности / безопасности (относительно отбора, идентификации, обработки образцов, условий КО);
 - наличие сведений об исключении данных субъектов исследования из статистического анализа без обоснования причин;
 - выявление фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений, представленных в регистрационном досье (необоснованные или неясные различия конечных точек эффективности и безопасности в протоколе и отчете КИ; непоследовательность, неточность / неполнота записи данных);
 - неправдоподобность / несоответствие клинических данных (противоречивые результаты по сравнению с известными результатами других исследований, низкая частота сообщений о серьезных нежелательных реакциях, неправдоподобные данные в пользу исследуемого ЛП, сомнительных результатов между исследованиями);
 - критическая зависимость (обоснование эффективности и безопасности препарата, а также соотношения его пользы – риска) от результатов только одного исследования / исследований на малой выборке субъектов;
 - предназначение ЛП для применения широкой популяцией населения (например, вакцины и другие ЛП, которые предназначены для одновременного применения большими группами населения);
 - высокая вероятность возникновения этических проблем (участие в КИ уязвимых групп населения: дети, лица с когнитивными нарушениями);
 - проведение КИ в клиническом центре географического региона, где уровень требований к проведению КИ ниже установленных в рамках ЕАЭС;
 - наличие сведений уполномоченных органов государств, не являющихся членами ЕАЭС, относительно проблем с соблюдением GCP ЕАЭС.
- Решение о необходимости проведения внеплановой инспекции в отношении результатов БЭИ выносится уполномоченным органом на основании комплексной оценки следующих факторов:
- представление необоснованно однородных (неоднородных) данных БЭИ;
 - несоответствие количества пропущенных (выпадающих) значений предполагаемым значениям для данного действующего вещества / типа измерений;
 - неправдоподобность (несогласованность) представленных клинических, статистических или аналитических данных;

– наличие противоречивых результатов в отношении фармакокинетических параметров / межиндивидуальной (внутрииндивидуальной) вариабельности.

При подаче заявления на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), приведение в соответствие с требованиями ЕАЭС заявитель должен представить в составе регистрационного досье действующий документ, подтверждающий соответствие требованиям GMP ЕАЭС производственной площадки, осуществляющей производство заявленного ЛП.

Решение о необходимости внеплановой инспекции на соответствие требованиям GMP ЕАЭС принимается в случае, если ЛП производится на производственной площадке, ранее не подвергавшейся инспектированию уполномоченным органом (организацией) как минимум одного государства-члена.

Внеплановая инспекция системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в рамках процедуры регистрации ЛП проводится в случаях, предусмотренных GVP ЕАЭС.

Экспертиза ЛП проводится для получения научной оценки качества, безопасности и эффективности и соотношения «польза – риск» и может включать:

- оценку регистрационного досье ЛП;
- проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям НД по качеству и верификации аналитических методик КК;
- составление референтным государством экспертного отчета по оценке ЛП;
- оценку государством признания экспертного отчета по оценке с учетом регистрационного досье.

Важно отметить, что экспертиза ЛП не прерывается на срок проведения внеплановых фармацевтических инспекций на соответствие требованиям надлежащих практик ЕАЭС (производственной, лабораторной, клинической, фармаконадзора). Заключительный экспертный отчет по оценке может быть составлен только с учетом результатов внеплановых фармацевтических инспекций (в случае их проведения). Указанные инспекции должны быть проведены в срок, не превышающий 180 календарных дней с даты принятия решения об инициировании инспекции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pharm Continium*. Золотые скрипты аптечных продаж / под ред. Ю. И. Чертко-ва. Минск, 2021. 818 с.
2. *Борисевич, С. Н.* Лабораторная диагностика острых отравлений : учеб. посо-бие / С. Н. Борисевич. Минск : Вышэйшая школа, 2016. 223 с.
3. *Годовальников, Г. В.* Лекарственное средство : основные фармацевтические характеристики и регламентация / Г. В. Годовальников. Минск : Профессиональные издания, 2015. 68 с.
4. *Годовальников, Г. В.* Современное лекарствоведение / Г. В. Годовальников. Брест : Брестская типография, 2008. 520 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь*. (ГФ РБ II). Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества ле-карственных средств / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : Победа, 2012. 1220 с.
6. *Государственная фармакопея Республики Беларусь*. (ГФ РБ II). Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. Молодечно : Победа, 2016. 1368 с.
7. *Жебентяев, А. И.* Аналитическая химия. Инструментальные методы анализа : учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. Минск : Новое знание, 2021. 360 с.
8. *Жебентяев, А. И.* Аналитическая химия. Химические методы анализа : учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. Минск : Новое знание ; Москва : ИНФА-М, 2011. 542 с.
9. *Клиническая фармакология* : учеб. / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. 5-е изд. Москва, 2015. 1024 с.
10. *Лекарственные растения белорусской фармакопеи* : учеб. пособие / Н. С. Гу-рина [и др.] ; под общ. ред. Н. С. Гуриной. Минск : Профессиональные издания, 2020. 238 с.
11. *Максимкина, Е. А.* Стандартизация и обеспечение качества лекарственных средств : учеб. пособие / Е. А. Максимкина, Г. И. Миназова, Н. В. Чукуреева. Москва : Медицина, 2008. 256 с.
12. *Организационные аспекты проведения клинических исследований*. Москва : Группа «Ремедиум», 2017. 128 с.
13. *Организация производства и контроля качества лекарственных средств* : учеб. пособие / Н. В. Пятигорская [и др.]. Москва : РАМН, 2013. 647 с.
14. *Половникова, А. Ю.* Теоретическое обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия : монография / Ю. А. Полковникова. Санкт-Петербург : Лань, 2021. 212 с.
15. *Производство лекарственных средств*. Контроль качества и регулирование : практ. руководство / Ш. К. Гэд [и др.] ; пер. с англ. Санкт-Петербург : Профессия, 2013. 960 с.
16. *Саушкина, А. С.* Способы расчета в фармацевтическом анализе : учеб. посо-бие / А. С. Саушкина. 2-е изд., стер. Санкт-Петербург : Лань, 2020. 428 с.
17. *Саушкина, А. С.* Стандартные операционные процедуры методик фармацев-тического анализа : учеб. пособие для вузов / А. С. Саушкина. 4-е изд., стер. Санкт-Петербург : Лань, 2020. 132 с.

18. *Стандартизация* и контроль качества лекарственных средств : учеб. пособие / под ред. Н. А. Тюкавкиной. Москва : МИА, 2008. 376 с.
19. *Суханов, А. Е.* Количественный фармацевтический и фармакопейный анализы лекарственных веществ и фармацевтического сырья : учеб. пособие для вузов / А. Е. Суханов. 2-е изд., стер. Санкт-Петербург : Лань, 2021. 440 с.
20. *Фармакопея* Евразийского экономического Союза. Москва : Евразийская экономическая комиссия, 2020. Т. 1. Ч. 1. 584 с.
21. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. 437 с.
22. *Этическая экспертиза биомедицинских исследований* : руководство для комитетов по этике / под общ. ред. А. Л. Хохлова. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : ОКИ, 2021. 792 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений и сокращений	3
Статистическая обработка результатов химического эксперимента.....	5
Разработка и валидация аналитических методик.....	18
Методология разработки оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов	30
Модели оценки безопасности и эффективности лекарственных средств на этапе доклинических (неклинических) исследований	38
Современные подходы к проведению клинических испытаний (исследований) и оценке эквивалентности лекарственных препаратов	57
Разработка фармакопейных статей и нормативных документов по качеству	76
Порядок регистрации лекарственных препаратов в Республике Беларусь	93
Формирование регистрационного досье на лекарственное средство в формате общего технического документа (CTD)	114
Список использованной литературы.....	164

Учебное издание

Лукашов Роман Игоревич
Курпик Екатерина Александровна

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Пособие

В двух частях

Часть 2

Ответственный за выпуск Р. И. Лукашов
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 01.03.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Svetosory».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 9,76. Уч.-изд. л. 9,1. Тираж 125 экз. Заказ 140.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

