

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

# Современные подходы к экспертизе и регистрации лекарственных средств (РегЛек-2022)

Материалы научно-практической  
конференции

Москва, 26-29 апреля 2022 г.

## Часть 1

Москва  
2022

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Современные подходы  
к экспертизе и регистрации  
лекарственных средств  
(РегЛек–2022)**

**Материалы научно-практической  
конференции**

**Москва 26–29 апреля 2022 г.**

**Часть 1**

**Москва  
2022**

**УДК 615.1, 615.4, 615.45**  
**ББК Р282**

**Главный редактор:**

**Косенко В.В.**

канд. фарм. наук; ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

**Шеф-редактор:**

**Федотова О.Ф.**

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

**Современные подходы к экспертизе и регистрации лекарственных средств (РегЛек–2022):** Материалы научно-практической конференции, Москва, 26–29 апреля 2022 г. – М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2022. – 52 с.

В сборник включены тезисы докладов научно-практической конференции «Современные подходы к экспертизе и регистрации лекарственных средств» (РегЛек–2022), которая состоялась 26–29 апреля 2022 г. в Москве. Тематика докладов охватывает широкий круг вопросов, отражающих весь жизненный цикл лекарственных средств – от разработки, экспертизы, регистрации до обращения на фармацевтическом рынке.

Представленные материалы предназначены для разработчиков и производителей лекарственных средств, работников контрольно-разрешительной системы и государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств, сотрудников научно-исследовательских институтов.

**УДК 615.1, 615.4, 615.45**  
**ББК Р282**

Подписано в печать:

27.07.2022

Контент доступен по лицензии

Creative Commons

Attribution International

CC-BY 4.0

© Оформление, составление.

ФГБУ «НЦЭСМП»

Минздрава России, 2022

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию тезисы докладов Научно-практической конференции «Современные подходы к экспертизе и регистрации лекарственных средств» – «РегЛек–2022», которая состоялась 26–29 апреля 2022 г. в Москве. Традиционно организатором конференции является ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

Проведение данной конференции – безусловно значимое событие для всех, кто занимается разработкой и производством лекарственных препаратов, их экспертизой, контролем качества, регистрацией и выводом на рынок. Обеспечение высокого качества, эффективности и безопасности лекарственных средств во имя сохранения здоровья граждан – задача государственной важности. Сегодня, когда вопросы инновационного развития фармацевтической промышленности и национальная лекарственная безопасность являются для страны приоритетными, эта конференция приобретает особое звучание.

Проведение конференции «РегЛек–2022» является неотъемлемой частью общего системного подхода к формированию единых стандартов и совершенствования уровня научно-практических исследований, разработки научных методик экспертизы лекарственных средств и инновационных клинических апробаций, результатом которых является высокое качество, эффективность и безопасность подлежащих регистрации препаратов.

Научная программа конференции включала 18 секционных заседаний, в ходе которых были рассмотрены актуальные для развития фармацевтической отрасли темы.

Особое внимание было уделено развитию стандартизации лекарственных средств в Российской Федерации в свете гармонизации требований с Фармакопеей ЕАЭС, регуляторным вопросам биоаналогичных лекарственных препаратов, регистрационным процедурам по правилам ЕАЭС, а также актуальным вопросам формирования регистрационного досье, в частности, особенностям комплектации Модуля 3 для различных лекарственных форм.

Ключевой темой для обсуждения стала экспертиза качества лекарственных средств, включая биотехнологические препараты: исследование стабильности и оценка данных по изучению стабильности лекарственных средств при проведении экспертизы, физико-химические методы испытаний, основные направления оценки соотношения польза/риск в рамках правил ЕАЭС, актуальные вопросы экспертизы и регистрации фармацевтических субстанций и др.

В сборнике представлены тезисы и презентации основных докладов конференции, которые имеют важное теоретическое и практическое значение для специалистов, отвечающих за выпуск лекарственных препаратов в обращение – от их разработки до регистрации и вывода на рынок. К примеру, при подготовке регистрационных досье на лекарственные средства заявители могут воспользоваться опытом своих коллег и рекомендациями регуляторных органов, избежать типичных ошибок и сократить срок экспертизы заявленных к регистрации лекарственных препаратов.

Таким образом, выпуск сборника тезисов конференции в электронном формате с активными ссылками на презентации и размещение его в открытом информационном пространстве призван способствовать максимальному сохранению и распространению чрезвычайно важной для фармацевтического сообщества не только научной, но и практической информации.

*Председатель организационного комитета  
Научно-практической конференции  
«Современные подходы к экспертизе и регистрации  
лекарственных средств»,  
генеральный директор  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России  
В.В. Косенко*

## Содержание

<b>Косенко В.В.</b> Экспертиза и регистрация как основа обеспечения доступности и качества лекарственных средств .....	8
<b><i>Регистрация лекарственных средств по национальной процедуре и процедуре Евразийского экономического союза</i></b>	
<b>Рычихина Е.М.</b> Регистрационные процедуры по правилам Евразийского экономического союза. Текущее правоприменение. Проблемы. Пути решения .....	9
<b>Губенко А.И.</b> Недостатки регистрационного досье .....	10
<b>Щекин Д.А.</b> Подготовка нормативного документа по качеству для регистрации (как в спецификации отразить фармакопейные нормы) .....	11
<b>Пряхина Е.А.</b> Формирование разделов регистрационного досье на активную фармацевтическую субстанцию при использовании мастер-файла и при наличии сертификата соответствия требованиям монографии Европейской фармакопеи .....	13
<b>Кравчук А.М.</b> Выбор экспертным комитетом по лекарственным средствам референтных лекарственных препаратов для исследований .....	14
<b>Остров В.Ф.</b> Регуляторные подходы к оценке биоподобия: доклинические исследования <i>in vivo</i> .....	15
<b>Таран С.А.</b> Современная стратегия оценки биоаналогичности .....	16
<b>Горячев Д.В.</b> Биоаналоги: принципы и цели регистрационных программ .....	17
<b>Добровольский А.В.</b> Частные требования к программе доклинических и клинических исследований отдельных групп биоаналогичных лекарственных препаратов (на примере низкомолекулярных гепаринов) .....	18
<b>Смирнов Р.С., Ваганова О.А.</b> Рекомендации по изложению в нормативной документации на лекарственные средства и в первичных данных отчетов по валидации методик подтверждения подлинности с использованием метода пептидного картирования .....	19
<b>Ковалева Е.Л.</b> Предоставление документов и данных модуля 3 регистрационного досье для лекарственной формы: таблетки, капсулы. Особенности составления нормативного документа по качеству .....	20
<b>Стружкова А.А.</b> Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств при внесении изменений в регистрационное досье по качеству в рамках процедуры Евразийского экономического союза. Типичные ошибки при подготовке документов и данных по изучению стабильности .....	21
<b>Фролова Л.Н., Кутейников В.Ю.</b> Изучение стабильности лекарственного растительного сырья в сравнительном аспекте в рамках национальной процедуры и процедуры Евразийского экономического союза. Типичные ошибки в подготовке документов и данных по изучению стабильности .....	22
<b>Ланкина Е.В.</b> Типичные ошибки в документах и данных по изучению фотостабильности лекарственных средств .....	23

<b>Кравчук А.М.</b> Документы права Евразийского экономического союза по доклинической разработке лекарственных средств .....	24
<b>Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д.</b> Комплексная оценка результатов доклинических исследований для обоснования безопасности лекарственного препарата .....	25
<b>Панова Л.И., Аниконова М.А.</b> Фармацевтическая разработка и предоставление материалов и данных в модуле 3. Проектное поле .....	26
<b>Матвеева О.А.</b> Предоставление документов и данных модуля 3 регистрационного досье для парентеральных лекарственных форм. Особенности составления нормативного документа по качеству .....	27
<b>Пономаренко А.А.</b> Предоставление документов и данных модуля 3 регистрационного досье на жидкие лекарственные формы для приема внутрь. Особенности составления нормативного документа по качеству .....	28
<b>Иванова О.Ю.</b> Варианты наполнения модуля 5 регистрационного досье на воспроизведенные и гибридные лекарственные препараты .....	29
<b>Прокопов И.А.</b> Предоставление данных по фармацевтической разработке ингаляционных лекарственных форм .....	30
<b>Уварова Н.Е.</b> Твердые лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением системного действия. Опыт экспертизы документов досье, касающихся исследований биоэквивалентности .....	31
<b>Соловьева А.П.</b> Экспертные подходы к оценке обоснования внесения новых показаний .....	32
<b>Парфенова Е.Ю.</b> Особенности представления информации в листке-вкладыше .....	33
<b><i>Контроль качества лекарственных средств по национальной фармакопее и фармакопее Евразийского экономического союза</i></b>	
<b>Багирова В.Л.</b> Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России: первые результаты применения новых подходов к фармакопейным требованиям и перспективы развития .....	34
<b>Бекетова А.В., Багирова В.Л., Яруткин А.В.</b> Гармонизация требований общих фармакопейных статей Государственной фармакопеи Российской Федерации с Фармакопеей Евразийского экономического союза .....	35
<b>Ваганова О.А.</b> Основные требования к расчету количества образцов, особенности расчетов количества образцов для отдельных групп лекарственных средств и комплекту сопроводительных документов, представляемых для экспертизы качества .....	36
<b>Кулешова С.И.</b> Трансфер аналитических методик как неотъемлемая часть процесса передачи технологии производства лекарственных средств .....	37
<b>Бендрышев А.А., Ваганова О.А.</b> Практический опыт определения гликанового профиля лекарственных средств, получаемых методом рекомбинантных ДНК, при проведении экспертизы качества .....	38
<b>Беланова А.И.</b> Подходы к изучению стабильности лекарственных средств .....	39

<b>Кугач В.В.</b> Обоснование срока годности химических лекарственных средств через исследование стабильности .....	40
<b>Волкова Р.А.</b> Обоснование срока годности биотехнологических лекарственных средств через исследование стабильности .....	41
<b>Гунар О.В.</b> Практические аспекты проведения экспертизы качества лекарственных средств по показателю «Размер частиц» .....	43
<b>Королев А.В.</b> Особенности контроля качества лекарственных средств для ингаляций и основные недостатки проектов нормативной документации, выявленные при регистрации этих препаратов .....	44
<b>Матвеева О.А.</b> Контроль органических примесей и остаточных количеств органических растворителей в активных фармацевтических субстанциях .....	45
 <b><i>Физико-химические методы испытаний при проведении экспертизы качества лекарственных средств</i></b>	
<b>Лякина М.Н., Багирова В.Л.</b> Совершенствование фармацевтического анализа в условиях современного развития науки и техники .....	46
<b>Бендрышева С.Н.</b> Практические аспекты определения активности гепаринов хромогенным методом (анти-Па факторная активность и анти-Ха факторная активность) .....	48
<b>Швец С.В.</b> Рекомендации к оценке родственных примесей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в многокомпонентных лекарственных препаратах .....	49
<b>Моисеев С.В., Кузьмина Н.Е.</b> Использование метода ЯМР-спектроскопии для оценки показателей качества природных и модифицированных полисахаридов .....	50
<b>Щукин В.М., Овсиенко С.В.</b> Методические рекомендации по разработке и валидации методик определения элементных токсикантов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах спектральными методами с индуктивно связанной плазмой .....	51
 <b><i>Вопросы фармаконадзора</i></b>	
<b>Букатина Т.М.</b> Принципы составления плана управления рисками в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора Евразийского экономического союза .....	52

*Косенко В.В.*

## **Экспертиза и регистрация как основа обеспечения доступности и качества лекарственных средств**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Основной целью деятельности ФГБУ «Научного центра экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России является всестороннее содействие в обеспечении системы здравоохранения Российской Федерации качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами.

Экспертиза лекарственных средств как российского, так и зарубежного производства, является одним из важнейших элементов регулирующей системы в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения (ЛС).

В 2021 году проведено 13571 экспертиз ЛС, в том числе 12839 – в рамках национальных регистрационных процедур и 732 – в рамках регистрационных процедур Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Серьезной проблемой остается поступление на экспертизу регистрационных досье, содержащих недоработанные заявителями документы, что выражается, чаще всего, в невоспроизводимости методик контроля качества ЛС. Кроме того, остается высоким несоответствие качества образцов лекарственных препаратов, установленным требованиям к их качеству.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России уделяет большое внимание совершенствованию и развитию направлений своей деятельности, способствующих повышению доступности лекарственного обеспечения и ускорению вывода на рынок лекарственных препаратов.

В этих целях предприняты следующие шаги:

- создан и функционирует Центр трансфера медицинских технологий, который осуществляет всестороннее сопровождение и экспертную поддержку проектов в области создания и коммерциализации производства лекарственных средств, медицинских изделий и медицинских технологий;

- развивается научная работа, которая направлена на максимальную открытость и расширение взаимодействия в части проведения совместных исследований в сотрудничестве с максимально широким кругом организаций из областей прикладной и фундаментальной науки, высшего образования, индустрии;

- формируется банк фармакопейных стандартных образцов Государственной фармакопеи Российской Федерации (реестр фармакопейных стандартных образцов в настоящее время включает 113 наименований);

- ведется непрерывная работа по развитию и актуализации Государственной фармакопеи Российской Федерации с учетом мировых тенденций в области стандартизации ЛС;

- создан Координационный экспертный совет из представителей экспертных организаций государств – членов ЕАЭС в целях развития сотрудничества по вопросам регистрации, экспертизы и контроля качества ЛС;

- принимается активное участие в работе по совершенствованию нормативно-правовой базы в сфере обращения ЛС;

- совершенствуется функционирование внутренних информационных ресурсов, используемых при проведении экспертизы ЛС (кабинета заявителя, сайта организации).

Сегодня деятельность, осуществляемая ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, направлена на повышение гарантий для обеспечения населения России эффективными и безопасными ЛС и гармонизацию требований к качеству ЛС в соответствии с принятыми международными нормами.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/941/2o9f8pmtqh73ld99lv7qytjn3j6177gz/Kosenko\\_VV\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/941/2o9f8pmtqh73ld99lv7qytjn3j6177gz/Kosenko_VV_p.pdf)



## *Регистрация лекарственных средств по национальной процедуре и процедуре Евразийского экономического союза*

*Рычихина Е.М.*

### **Регистрационные процедуры по правилам Евразийского экономического союза. Текущее правоприменение. Проблемы. Пути решения**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Время, которое несет фармацевтический бизнес, связанное с разработкой, исследованиями и допуском на рынок лекарственных средств, складывается из трех ограничительных факторов: временные ресурсы, денежные ресурсы, трудовые ресурсы. И если с первыми двумя все понятно: от идеи до создания продукта требуются значительные временные и финансовые затраты, то третий фактор не всегда очевиден. Высококвалифицированных специалистов, разбирающихся в сложной «зарегулированной» системе по допуску препаратов в обращение, не так много. Ведь от выбранной специалистами стратегии разработки препарата, включая качество и количество минимально необходимых исследований, зависит регистрационная история препарата (регистрационный кейс), что в конечном итоге приводит либо к экономии временных и денежных ресурсов, либо к их избыточному расходованию. Очень часто со стороны фармацевтического бизнеса, особенно государств – членов Евразийского экономического союза, высказывается мысль, что регистрационные процедуры необходимо упростить, что все проблемы, с которыми сталкиваются разработчики и производители при допуске лекарственных средств, генерируются со стороны регуляторных органов. Но это односторонний подход. Из чего, на наш взгляд, складываются проблемы при регистрации лекарств в Евразийском экономическом союзе: отсутствие четких правил по взаимодействию между уполномоченными органами государств-членов, несовершенство информационной системы обмена данными, отсутствие достаточного количества специалистов, свободно ориентирующихся в складывающейся сложной многофакторной регуляторной системе. Важность роли экспертных организаций стран Евразийского экономического союза заключается не только в проведении непосредственно экспертизы, но и в регуляторной поддержке для заявителей, создании цифровых автоматизированных сервисов, инициировании изменений нормативных правовых актов. Создание наднационального органа Евразийского экономического союза с полномочиями самостоятельного по отношению к государствам-членам правового регулирования отношений (субординационный подход вместо координационного) в обозримом будущем маловероятно. Поэтому для решения текущих задач, связанных в первую очередь с формирующейся сложной многофакторной регуляторной системой, на уровне экспертных организаций создан Координационный экспертный совет, который в целях реализации основных задач осуществляет выработку предложений путем проведения взаимных консультаций по вопросам гармонизации и унификации законодательства государств-членов в сфере экспертизы лекарственных средств, обеспечения единства обязательных требований к безопасности, эффективности и качеству лекарственных средств на территориях государств-членов, принятия единых правил и требований при проведении экспертизы, обеспечения единых методических подходов и системности организации экспертизы.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/975/5gqms28m51lyyd6esbfmpi3b1fa0p2h7/Rychikhina\\_EM\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/975/5gqms28m51lyyd6esbfmpi3b1fa0p2h7/Rychikhina_EM_p.pdf)

*Губенко А.И.*

## **Недостатки регистрационного досье**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России активно проводится экспертная работа по процедурам Евразийского экономического союза. Анализ подаваемых регистрационных досье выявил их многочисленные недостатки. Часто заявители при подготовке регистрационного досье забывают, что в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Правила), вносились многочисленные изменения и, что на сегодняшний день все изменения вступили в силу. В рамках процедуры приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС не учитывается, что государства признания считаются заявленными, только если они указаны в разделе заявления «Иные государства – члены Евразийского экономического союза для подачи заявления (при наличии)». В случае расширения географии (если заявлено государство признания, где лекарственный препарат (ЛП) не зарегистрирован) не учитывается факт того, что проводится переоценка соотношения польза/риск и что требования к регистрационному досье соответствуют требованиям к регистрации. Отмечается много ошибок при предоставлении проектов инструкции по медицинскому применению (ИМП), листка-вкладыша (ЛВ), общей характеристике ЛП (ОХЛП), а также пользовательского тестирования. В рамках процедуры регистрации часто не представлены все необходимые клинические исследования; референтный ЛП в представленных КИ не соответствует требованиям Евразийской экономической комиссии; не представлено обоснование отсутствия необходимости проведения исследований биоэквивалентности; отчеты о проведенных КИ не соответствуют требованиям п. 36 Правил; в отчетах по биовейверу для различных дозировок или биовейверу, основанному на биофармацевтической системе классификации (БКС), не учтены все требования, изложенные в Правилах проведения биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС и Приложениях к ним; не представлено резюме для обоснования заявления на регистрацию. В случае внесения изменений в ОХЛП и (или) ЛВ не представлены полные проекты ОХЛП и/или ЛВ и/или ИМП с изменениями, внесенными в режиме рецензирования; не указано, что пересмотр ОХЛП и ЛВ и/или ИМП является частью вносимого основного изменения; не учтены требования, касающиеся редакционных изменений, изложенные в Приложении № 19 к Правилам. Часто формируются общие замечания, касающиеся представления и расположения документов в разделах регистрационного досье. Полезную для работы информацию можно найти на сайте [regmed.ru](https://www.regmed.ru) в рубрике «Частые вопросы» и в Кабинете заявителя.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/086/89tr1mwan5ea14z3uga29syb6m50bnyf/Gubenko\\_AI\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/086/89tr1mwan5ea14z3uga29syb6m50bnyf/Gubenko_AI_p.pdf)

*Щекин Д.А.*

## **Подготовка нормативного документа по качеству для регистрации (как в спецификации отразить фармакопейные нормы)**

*Евразийская экономическая комиссия, Москва, Россия*

С момента вступления в силу документов общего рынка лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) можно выделить следующие подходы к составлению спецификаций и нормативных документов по качеству:

- в 2017–2020 гг. в спецификации и нормативные документы по качеству включались ссылки на фармакопею, используемую референтным государством, также рекомендовалось делать ссылки на фармакопеи, принятые в государствах – членах ЕАЭС;

- с 01.03.2021 с момента вступления в силу Фармакопеи ЕАЭС, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 11.08.2020 № 100, спецификации и нормативные документы по качеству должны содержать ссылки на Фармакопею ЕАЭС, подход к тестам, не описанным в ней, остался прежним;

- к концу 2026 г. все спецификации и нормативные документы по качеству должны быть приведены в соответствие с Фармакопеей ЕАЭС, и в этот срок планируется закончить формирование I тома Фармакопеи ЕАЭС, включающего общие фармакопейные статьи.

В соответствии с пунктом 6 статьи 5 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС от 23.12.2014 для целей регистрации и контроля качества лекарственных средств, предназначенных для обращения только на территории отдельного государства – члена ЕАЭС, применяются требования государственной фармакопеи этого государства.

В настоящее время подготовлены проекты 2 решений Коллегии ЕЭК, которые затрагивают вопросы подготовки спецификаций и нормативных документов по качеству (их планируется принять в III квартале 2022 г.) – «О внесении изменений в Фармакопею Евразийского экономического союза» и «О внесении изменений в Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата». Их тексты опубликованы на официальном сайте ЕАЭС (подраздел «Проекты документов» раздела «Официальная информация»).

Предполагается дополнение Фармакопеи Союза 145 новыми общими фармакопейными статьями, а также внесение изменений, связанных с замеченными неточностями, в действующие общие фармакопейные статьи. Помимо дополнения новыми фармакопейными статьями разделов «Методы анализа» и «Общие тексты» в Фармакопею ЕАЭС будут включены общие фармакопейные статьи новых разделов «Лекарственные формы и препараты», «Упаковка и материалы для его производства». Планируется ввести их в действие в I квартале 2023 г.

Новая редакция Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, утвержденного Решением Коллегии ЕЭК от 07.09.2018 № 151, сохраняет существующие разделы структуры нормативного документа по качеству лекарственного препарата, согласно приложению № 3 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, и будет включать подробные описания этих разделов.

Согласно проекту описание спецификаций должно будет включать при наличии описания соответствующего метода (методики) в Фармакопее ЕАЭС наименование метода (методики) и указание на Фармакопею ЕАЭС, а при отсутствии в ней соответствующего метода (методики) указывается его наименование в соответствии с документами 3.2.P.5.1 и 3.2.P.5.2 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата и слова – «методика производителя».

Наименования показателей качества в спецификации должны будут указываться в соответствии с Фармакопеей ЕАЭС, а также с учетом положений актов органов ЕАЭС, устанавливающих требования к качеству лекарственных препаратов, а при отсутствии в них – в соответствии с фармакопеей референтного государства или в соответствии с основными фармакопеями, определяемыми Концепцией по гармонизации фармакопей

государств – членов ЕАЭС, утвержденной Решением Коллегии ЕЭК от 22.09.2015 № 119.

Необходимо отметить, что нормативные документы по качеству лекарственного препарата, утвержденные при регистрации лекарственного препарата в соответствии с требованиями ЕАЭС или приведении регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями ЕАЭС до даты вступления в силу новой редакции Руководства, должны быть действительны до окончания срока их действия, либо до внесения заявителем изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/31d/f5wzkbtr4rqhakm2113t1bphwu bvpzg1/Schekin\\_DA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/31d/f5wzkbtr4rqhakm2113t1bphwu bvpzg1/Schekin_DA_p.pdf)

*Пряхина Е.А.*

**Формирование разделов регистрационного досье  
на активную фармацевтическую субстанцию  
при использовании мастер-файла и при наличии  
сертификата соответствия требованиям монографии  
Европейской фармакопеи**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения для подтверждения качества активной фармацевтической субстанции (АФС) могут быть представлены: полная информация об АФС, сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи (СЕР) или мастер-файл на АФС (МФ). В рамках данного доклада были рассмотрены особенности формирования регистрационного досье при подаче СЕР или МФ на АФС.

Наиболее простым вариантом из вышеперечисленных является наличие СЕР на АФС. Действующая (актуальная) версия СЕР со всеми приложениями и с переводом на русский язык, должна быть представлена в разделе 1.5.4 Модуля 1 регистрационного досье. При этом в заявлении должно быть приведено соответствующее указание.

При наличии СЕР в разделе 3.2.S регистрационного досье для АФС необходимо предоставлять следующую информацию: 3.2.S.4. Контроль качества АФС, включая Спецификацию, аналитические методики, валидацию аналитических методик, анализы серий и обоснование спецификации; 3.2.S.5. Стандартные образцы или материалы; 3.2.S.7. Стабильность (при необходимости). Стабильность предоставляется для подтверждения более длительного срока годности либо при отсутствии в сертификате СЕР информации о периоде повторного переконтроля/срока годности АФС.

При наличии МФ на АФС следует руководствоваться Приложением № 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Сведения о МФ разделены на 2 части: часть заявителя и закрытая часть. Часть заявителя содержит сведения, которые держатель МФ не считает конфиденциальными для заявителя, тогда как закрытая часть содержит сведения, которые держатель МФ считает конфиденциальными. Во всех случаях часть заявителя должна содержать достаточные сведения, чтобы заявитель мог взять полную ответственность за оценку пригодности спецификации на АФС и контролировать качество такой субстанции в целях ее использования в производстве определенного лекарственного препарата.

Мастер-файл допускается предоставлять лишь при регистрации лекарственного препарата или внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата. При этом информация о его предоставлении должна быть отражена в заявлении. Процедуру МФ не допускается использовать в отношении биологических АФС. Также концепция МФ неприменима к антигенам вакцин и плазме.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/53a/zi37hjca6v086smwr827lbmaq4jfp9/Pryakhina\\_EA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/53a/zi37hjca6v086smwr827lbmaq4jfp9/Pryakhina_EA_p.pdf)

*Кравчук А.М.*

## **Выбор экспертным комитетом по лекарственным средствам референтных лекарственных препаратов для исследований**

*Евразийская экономическая комиссия, Москва, Россия*

Для обеспечения признания результатов клинических исследований при регистрационных процедурах, проводимых в соответствии с правилами, утвержденными решением Совета Евразийской экономической комиссии (далее – Комиссия) от 03.11.2016 № 78, они должны быть проведены в соответствии с едиными правилами, установленными решениями Комиссии.

Для исследований биоэквивалентности такие правила установлены решением Совета Комиссии от 03.11.2016 № 85. Они определяют также и четырехступенчатый алгоритм выбора референтного препарата для проведения исследований биоэквивалентности.

При невозможности выбора оригинального препарата, зарегистрированного в рамках Евразийского экономического союза (далее – ЕАЭС) или в государстве, в котором требования к регулированию фармацевтического рынка не ниже уровня ЕАЭС, в качестве референтного выбирается воспроизведенный препарат, и этот выбор должен быть одобрен Экспертным комитетом по лекарственным средствам (далее – Комитет).

В первую очередь следует выбирать воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный в каждом из государств ЕАЭС и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному. При отсутствии такового выбирается препарат, имеющий опыт применения на территории одного из государств – членов ЕАЭС не менее 25 лет. На практике возникают случаи, когда и такой препарат отсутствует. В этих случаях, руководствуясь полномочиями принимать рекомендации по вопросам, не урегулированным актами Комиссии, связанным с разработкой и клиническими исследованиями, в целях обеспечения доступа воспроизведенных препаратов на рынок, Комитет выбирает референтный препарат с учетом совокупности факторов: наличия сведений о регистрации препарата в мире, по правилам ЕАЭС или правилам государств – членов ЕАЭС, объема предоставленных данных клинических исследований в регистрационном досье, информация об опыте применения лекарственного препарата и других.

Комитет осуществляет деятельность на основании положения, утвержденного решением Совета Комиссии от 03.11.2016 № 75. В его состав входят по три представителя от каждого государства – члена ЕАЭС под председательством члена Коллегии (Министра) по техническому регулированию.

Включение вопроса в повестку заседания Комитета осуществляется на основании обращения уполномоченных органов, членов Коллегии Комиссии и членов Комитета. Разработчики лекарственных препаратов для рассмотрения вопроса Комитетом должны предварительно обратиться в уполномоченный орган (организацию) государства – члена ЕАЭС, в котором планируется проведение исследований биоэквивалентности, и по итогам рассмотрения представленных материалов, в случае необходимости рассмотрения вопроса Комитетом, уполномоченный орган направит материалы с обоснованием выбора референтного препарата в Комиссию для подготовки заседания Комитета.

Указанный механизм выбора референтных лекарственных препаратов позволяет обеспечить признание данных исследований биоэквивалентности при проведении регистрационных процедур в рамках ЕАЭС.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/062/7uz6hpeyujxtu2txx84nikv7kpm1bfp2/Kravchuk\\_AM\\_1\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/062/7uz6hpeyujxtu2txx84nikv7kpm1bfp2/Kravchuk_AM_1_p.pdf)

*Остров В.Ф.*

## **Регуляторные подходы к оценке биоподобия: доклинические исследования *in vivo***

*Акционерное общество «ГЕНЕРИУМ», Москва, Россия*

При разработке биоаналогичного препарата рекомендуется придерживаться пошагового подхода: комплексное изучение физико-химических и функциональных свойств (в том числе на клетках) с помощью ортогонального (взаимодополняющего) подхода; анализ совокупности результатов и принятие решения о необходимости проведения доклинических исследований на животных. При проведении исследований *in vivo* разработчики сталкиваются со следующими сложностями: не все виды лабораторных животных являются фармакологически релевантными; чужеродные для животных препараты обычно обладают высокой иммуногенностью; на лабораторных животных не всегда возможно повторить режим и способ введения в клинической практике (например, длительная инфузия); при проведении токсикологического исследования на грызунах требуется запланировать сателлитные группы для многократного отбора образцов крови; соблюдение принципов 3R требует минимизации дизайна и, соответственно, ограниченность выборки определяет ненадежность получаемых результатов; точность исследований на лабораторных животных значительно уступает точности *in vitro* методов.

Важно отметить, что в последние годы наблюдается смена парадигмы в отношении роли доклинических исследований *in vivo* в доказательстве биоаналогичности препаратов. Считается, что остаточная неопределенность в большинстве случаев лучше всего устраняется с помощью совокупности исследований *in vitro*. При этом, в соответствии с биоэтическими принципами, необходимость проведения исследований на животных должна быть научно обоснована, что не всегда представляется возможным при получении значительного объема аналитических результатов, доказывающим высокую степень биоподобия между разрабатываемым и референтным препаратами. Как показывает ретроспективный анализ мирового опыта регистрации биоаналогов, данные исследований на животных редко предоставляют полезную информацию для программы разработки препарата и добавляют минимальное научное понимание к тому, что уже получено в результате *in vitro* исследований. Такие исследования имеют ограниченную ценность, формат их проведения не обладает чувствительностью, необходимой для выявления отличий, имеющих потенциальное клиническое значение. В связи с этим результаты экспериментов на лабораторных животных незначительно влияют на общее заключение о сопоставимости препаратов, и биотехнологический препарат может быть признан биоаналогичным на основании совокупности данных *in vitro* и клинических исследований.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/829/3sg11cb7gqe4fouezlsxbleow770n7zj/Ostrov\\_VF\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/829/3sg11cb7gqe4fouezlsxbleow770n7zj/Ostrov_VF_p.pdf)

*Таран С.А.*

## **Современная стратегия оценки биоаналогичности**

*АО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Россия*

По мере одобрения все большего количества биоаналогов в мире и обобщения накапливающихся данных, во всех сферах, связанных с разработкой таких биопрепаратов, появляются новые идеи или происходит переосмысление опыта оценки биоаналогичности. Вместо того, чтобы генерировать такой же полный объем доклинических и клинических данных, полученных для референтного препарата, разработчик биоаналога подтверждает, что предлагаемый продукт очень похож на референтный и не имеет клинически значимых отличий. По этой причине программа разработки биоаналога в значительной степени ориентирована на аналитическую оценку сопоставимости структурно-функциональных характеристик сравниваемых препаратов по критическим показателям качества (КПК), перечень которых может варьировать в зависимости от особенностей конкретного продукта. В основе такой характеристики лежит научный подход. Считается, что физико-химические и биологические характеристики могут быть оценены с большей точностью и чувствительностью, и это позволяет адекватно оценить сходство и различие разрабатываемого биоаналога и референтного препарата.

Приведена авторская модель программы разработки биоаналога, отвечающая современным международным регуляторным требованиям. Представлены подходы к выбору КПК на примере препаратов моноклональных антител, а также их ранжирование по степени значимости на основе риск-ориентированного подхода. Обсуждены современные принципы статистической оценки сопоставимости через установление диапазона качества для КПК различной значимости. Приведены типовые вопросы представителей регуляторных органов, возникающие при рассмотрении результатов определения аналитического сходства сравниваемых продуктов, и примеры обоснований незначимости обнаруженных различий КПК референтного и предлагаемого препаратов на основании собственного и международного опыта. Обозначены современные тренды в оценке биоаналогичности: увеличение значимости и достаточность результатов аналитического сходства и клинической фармакологии, исключение испытаний (в том числе токсикологических) на животных и оценки клинической эффективности, повышение значимости альтернативных моделей *in vitro* и *in silico*.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/115/rt4ujjomldgef0ppbmdnj2nokx0bdyz/Taran\\_SA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/115/rt4ujjomldgef0ppbmdnj2nokx0bdyz/Taran_SA_p.pdf)



*Горячев Д.В.*

## **Биоаналоги: принципы и цели регистрационных программ**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

За последнее десятилетие существенно возросло количество регистрационных досье биоаналогичных лекарственных препаратов, подаваемых в уполномоченное учреждение. Разработка программ исследований для регистрационных целей является важным направлением работы фармацевтических компаний.

Автором представлена трактовка основных принципов регистрации и экспертизы, заложенных Решениями Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) в отношении биоаналогичных препаратов. В качестве основополагающей нормативной базы для планирования программ рассмотрены Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89.

Представлены резюмирующие выводы в отношении основных подходов к разработке биоаналогичных препаратов. Основные рекомендации соответствуют международным подходам, и их выполнение требуется при формировании программ разработки новых биоаналогов. Рекомендовано следовать резюмирующим выводам по подходам к разработке биоаналогичных препаратов.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/dc8/xnn2lui0rm62jrj0v9kixjtxlrronjks/Goryachev\\_DV\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/dc8/xnn2lui0rm62jrj0v9kixjtxlrronjks/Goryachev_DV_p.pdf)

*Добровольский А.В.*

**Частные требования к программе доклинических и  
клинических исследований отдельных групп  
биоаналогичных лекарственных препаратов  
(на примере низкомолекулярных гепаринов)**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Низкомолекулярные гепарины широко применяются в медицинской практике для профилактики и лечения артериальных и венозных тромбозов. В настоящее время отмечается существенный рост интереса к данной группе лекарственных средств со стороны фармацевтических компаний, отражением которого является неуклонно возрастающее количество экспертиз в целях получения разрешений на проведение клинических исследований, а также в целях государственной регистрации.

В качестве основополагающей нормативной базы для планирования программы доклинического и клинического изучения данных биологических препаратов автором рассмотрены положения Главы 15.6. Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС) (решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 89), в целом соответствующие международным подходам к изучению низкомолекулярных гепаринов.

Автором представлена трактовка экспертной организацией основных принципов предрегистрационного изучения низкомолекулярных гепаринов, заложенных решениями Совета ЕЭК № 89, № 85 и № 78. На конкретных примерах рассмотрены часто встречающиеся ошибки разработчиков в определении программы доклинических и клинических исследований, а также предложены рекомендации по оптимизации последней.

Представлены резюмирующие выводы в отношении основных подходов к доклиническому и клиническому изучению низкомолекулярных гепаринов в целях их дальнейшей регистрации в государствах – членах ЕАЭС. Автором представлены оптимальные варианты программы предрегистрационных исследований. Рекомендовано следовать резюмирующим выводам при определении необходимого объема доклинического и клинического изучения в целях оптимизации и ускорения процесса разработки биоаналогичных препаратов низкомолекулярных гепаринов.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/7ea/g84crpn0tr2k3bhemadxsm0y637h7wcg/Dobrovolsky\\_AV\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/7ea/g84crpn0tr2k3bhemadxsm0y637h7wcg/Dobrovolsky_AV_p.pdf)

*Смирнов Р.С., Ваганова О.А.*

**Рекомендации по изложению в нормативной документации  
на лекарственные средства и в первичных данных отчетов  
по валидации методик подтверждения подлинности  
с использованием метода пептидного картирования**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации предусмотрено включение показателя «Подлинность. Пептидное картирование» в нормативную документацию (НД) на лекарственные средства (ЛС) белковой природы как для субстанций, так и для лекарственных препаратов групп: моноклональные антитела, филграстимы, эритропоэтины. В соответствии с требованиями ОФС.1.7.1.0007.15 «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК» метод пептидного картирования указан как один из рекомендуемых методов подтверждения подлинности, для цитокинов, факторов роста (эпидермального, фибробластов, тромбоцитов, кератиноцитов, инсулиноподобного); гибридных и пегилированных белков и др. В НД на ЛС методики и условия проведения испытаний должны быть приведены максимально подробно и однозначно, с учетом всех особенностей, выявленных в ходе валидации методики. В тексте раздела перечисляют реперные пики, интервалы их относительных времен удерживания с обязательным представлением эталонного хроматографического профиля (пептидной карты), приводят рисунки типичных хроматограмм стандартного и испытуемого образцов (СО и ИО) с обозначением реперных пиков (групп пиков) характерных пептидных фрагментов; указанием временного интервала, в котором проводится оценка, и описанием возможной вариативности профилей реперных участков испытуемого и стандартного образцов.

Требования к пригодности хроматографической системы регламентированы ОФС.1.7.2.0035.18 «Пептидное картирование» и ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография»: соответствие хроматографических профилей (ХП) фактически полученного раствора СО и его типичного профиля в НД; количественное соответствие фактических значений относительных времен удерживания и относительных интенсивностей реперных пиков, установленным в НД диапазонам; разрешение, воспроизводимость времен удерживания и площадей (высот) реперных пиков, чувствительность метода (при необходимости).

Оценка результатов испытаний и подтверждение подлинности должны включать оценку соответствия фактически полученных пептидных карт ИО и СО и содержать критерии: соответствие ХП; количественное соответствие фактических значений относительных времен удерживания и относительных интенсивностей реперных пиков ИО установленным в НД диапазонам аналогичных пиков СО; контроль и количественные критерии допустимости изменений хроматографического профиля раствора ИО для пиков остальных пептидных фрагментов (появление «новых пиков») по сравнению с фактически полученным хроматографическим профилем раствора СО; сравнительный анализ пептидной карты смеси гидролизатов стандартного и испытуемого образцов (1:1).

Данные по валидации должны включать подтверждение специфичности методики на примере сравнительного анализа других белков того же класса; идентификацию всех значимых пептидных фрагментов, соответствующих  $\geq 95$  % первичной аминокислотной последовательности белка; полноценное исследование робастности методики в отношении условий пробоподготовки (время, температура, рН), используемого фермента, ключевых реактивов и материалов; изучение возможной вариативности получаемого профиля.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/54d/zqvvggiji0z2nin2yabhmmkxe325p06/Smirnov\\_RS\\_Vaganova\\_OA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/54d/zqvvggiji0z2nin2yabhmmkxe325p06/Smirnov_RS_Vaganova_OA_p.pdf)

*Ковалева Е.Л.*

**Предоставление документов и данных модуля 3  
регистрационного досье для лекарственной формы:  
таблетки, капсулы. Особенности составления  
нормативного документа по качеству**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Таблетки и капсулы – доминирующие лекарственные формы на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов для приема внутрь. Как правило, это синтетические лекарственные средства, что определяет специфичность наполнения материалов регистрационного досье в части «Качество».

Цель работы – на основе анализа требований к производству и контролю качества фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «таблетки» и «капсулы» выделить специфические требования, которые необходимо учитывать при подготовке материалов регистрационного досье.

Показано, что для части производства фармацевтических субстанций отсутствует необходимость валидации процесса производства для нестерильных фармацевтических субстанций. Определены показатели качества фармацевтических субстанций, которые должны быть оценены в процессе разработки и производства и которые могут быть критичными для получения таблеток и капсул. Показано, что растворимость, полиморфизм и размер частиц фармацевтических субстанций могут являться критическими параметрами для фармацевтических субстанций, используемых для производства таблеток и капсул, поскольку они определяют высвобождение действующего вещества и стабильность препарата. Показано, что к нестандартным процессам производства лекарственных препаратов относится получение таблеток и капсул с модифицированным высвобождением, с содержанием действующего вещества  $\leq 2\%$  от состава, таблеток-лиофилизатов. Для нестандартных процессов производства требуется проведение валидации только на сериях промышленного масштаба и представляемые на них данные имеют свои отличия. Изменение требований к спецификациям на таблетки и капсулы в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, в Руководстве по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата и Фармакопее Евразийского экономического союза касаются таблеток с риской, проведения испытаний на растворение таблеток и капсул с высвобождением, отличным от стандартного, возможности исключения показателя «Микробиологическая чистота» из спецификации.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/845/q8ww0h2tynwdqrvk3n9m523wp0kgc26c/Kovaliova\\_EL\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/845/q8ww0h2tynwdqrvk3n9m523wp0kgc26c/Kovaliova_EL_p.pdf)

*Стружкова А.А.*

**Основные подходы к изучению стабильности  
лекарственных средств при внесении  
изменений в регистрационное досье по качеству  
в рамках процедуры Евразийского экономического союза.  
Типичные ошибки при подготовке  
документов и данных по изучению стабильности**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

В докладе рассмотрены требования, применяемые при планировании и проведении исследований стабильности активной фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, полученных путем химического синтеза, при внесении изменений в регистрационное досье. Основным документом, определяющим подход к изучению стабильности, является решение Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 10.05.2018 № 69 «Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций».

Рассмотрена классификация вносимых изменений в соответствии с Приложением № 19 решения Совета ЕЭК № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» («значимое изменение II типа», «незначимое изменение IA типа», «незначимое изменение IB типа»).

Подробно изучены значимые изменения, вносимые в производство, упаковочно-укупорочную систему, изменения, вносимые во внешний вид лекарственного препарата. Соответственно, описаны необходимые данные по стабильности для стабильной и нестабильной активной фармацевтической субстанции, для лекарственных форм, стандартных в отношении показателей стабильности, и лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности. Приведены необходимые требования к изучению стабильности: данные по долгосрочному и ускоренному изучению стабильности с указанием условий (температурный режим, относительная влажность), минимальная продолжительность исследования, варианты выбора серий (опытно-промышленные, промышленные).

В качестве примера рассмотрены данные по стабильности, необходимые для внесения незначимых изменений.

Выявлены типичные ошибки, допускаемые при подаче документов (неверный код изменения, отсутствие категории серий, отсутствие указания вида первичной упаковки, отсутствие указания производителя лекарственного препарата или активной фармацевтической субстанции, ошибочно выбранный температурный режим).

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/f63/z5sjw90fbvcr3rg80wg6x4d2f0arshi/Struzhkova\\_AA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/f63/z5sjw90fbvcr3rg80wg6x4d2f0arshi/Struzhkova_AA_p.pdf)

*Фролова Л.Н., Кутейников В.Ю.*

## **Изучение стабильности лекарственного растительного сырья в сравнительном аспекте в рамках национальной процедуры и процедуры Евразийского экономического союза.**

### **Типичные ошибки в подготовке документов и данных по изучению стабильности**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Качество, терапевтическая эффективность и безопасность любого лекарственного средства, в том числе, произведенного из лекарственного растительного сырья (ЛРС), напрямую зависят от его стабильности в процессе хранения, то есть от способности сохранять физические, химические, микробиологические, фармакологические свойства в пределах, установленных нормативной документацией, в течение установленного срока годности при надлежащих условиях хранения и транспортировки.

Отечественная нормативная база, определяющая подходы к изучению стабильности лекарственных средств растительного происхождения, включает в себя общую фармакопейную статью ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» (Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд.). В правовом поле Евразийского экономического союза (ЕАЭС) основным документом, регламентирующим проведение исследований стабильности лекарственных препаратов, в том числе лекарственных растительных препараты (ЛРП), являются «Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» (решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 69). Подходы к оценке данных по изучению стабильности растительных фармацевтических субстанций (РФС) (препаратов на основе ЛРС) и лекарственных растительных препаратов (ЛРП), которые возможно использовать при планировании и проведении исследований стабильности РФС и ЛРП, а также при составлении регистрационного досье на ЛРП изложены в «Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов» (рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 6).

Впервые в фармацевтической практике в декабре 2021 г. были утверждены Требования к исследованию стабильности РФС (препаратов на основе ЛРС) и ЛРП (решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.12.2021 № 169), вступающие в силу 10.12.2022 г. Требования не распространяются на лекарственные препараты, содержащие отдельные компоненты или смесь компонентов с четко установленным химическим составом, так как они не относятся к ЛРП.

В правовом поле ЕАЭС для определения отклонений в содержании компонентов на протяжении предлагаемого срока годности требуется руководствоваться следующими критериями приемлемости:

- для лекарственных препаратов, содержащих РФС (препарат на основе ЛРС) с компонентами с известной терапевтической активностью, отклонение содержания этих компонентов на протяжении предлагаемого срока годности не должно превышать  $\pm 5\%$  от заявленной величины количественного определения, если только заявителем не представлено обоснование возможности использования иных критериев приемлемости (допустимых пределов);

- для лекарственных препаратов, содержащих РФС (препарат на основе ЛРС), в которой компоненты с известной терапевтической активностью не установлены, считается приемлемым отклонение содержания маркера в течение предлагаемого срока годности  $\pm 10\%$  от начальной величины, если заявителем не представлено обоснование возможности использования иных значений критериев приемлемости (допустимых пределов).

В Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. даны числовые значения для компонентов с известной и неизвестной терапевтической активностью, но нормы рассчитываются от заявленного содержания.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/44a/xr6okokb0ezn551b89096ij6333n7wot/Frolova\\_LN\\_Kuteynikov\\_VYu\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/44a/xr6okokb0ezn551b89096ij6333n7wot/Frolova_LN_Kuteynikov_VYu_p.pdf)

*Ланкина Е.В.*

## **Типичные ошибки в документах и данных по изучению фотостабильности лекарственных средств**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Данные по исследованию стабильности лекарственных средств (ЛС) включаются в регистрационное досье, представляемое регуляторным органам. Стресс-исследования – испытания стабильности в стресс-условиях, проводимые с целью изучения вынужденного процесса разложения (установления продуктов и механизмов разложения) ЛС. Исследование фотостабильности ЛС является неотъемлемой частью стрессовых исследований новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Анализ материалов, представленных в рамках регистрационного досье по правилам Евразийского экономического союза и касающихся исследования фотостабильности ЛС, показал несоблюдение требований, изложенных в решении Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 10.05.2018 № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций».

Системный подход к изучению фотостабильности должен включать следующие исследования: изучение фармацевтической субстанции, изучение лекарственного препарата вне первичной упаковки; изучение (при необходимости) лекарственного препарата в первичной упаковке, изучение (при необходимости) лекарственного препарата во вторичной (потребительской) упаковке. Объем исследований ЛС должен определяться на основании наличия (или отсутствия) изменений, возникших в конце изучения влияния света. При принятии решения об объеме исследований следует руководствоваться блок-схемой, представленной в Приложении № 4 «Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций», утвержденных решением Коллегии ЕЭК от 10.05.2018 № 69 (ред. от 30.06.2020).

Фотостабильность, как правило, изучают на одной серии ЛС, исследование должно проводиться при постоянной температуре. Образцы подвергают воздействию света, обеспечивающего освещение не менее 1,2 млн лк/ч и суммарную энергию ультрафиолета ближнего спектра не менее 200 Вт·ч/м<sup>2</sup>. Для некоторых лекарственных препаратов, в отношении которых имеется подтверждение о полной непроницаемости для света их первичной упаковки, например, алюминиевые тубы, исследование, как правило, проводят только на неупакованном лекарственном препарате. По результатам исследований при необходимости предъявляются специальные требования к маркировке лабильных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Выполнение предписанных условий хранения наряду с правильно подобранной системой упаковки обеспечивает качество, эффективность и безопасность ЛС в течение всего периода обращения.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/593/o321nckvp3tjfhjsnhpbyowuh1cpefb/Lankina\\_EV\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/593/o321nckvp3tjfhjsnhpbyowuh1cpefb/Lankina_EV_p.pdf)

*Кравчук А.М.*

## **Документы права Евразийского экономического союза по доклинической разработке лекарственных средств**

*Евразийская экономическая комиссия, Москва, Россия*

Доклинические исследования лекарственных средств являются важной стадией фармацевтической разработки, необходимой для получения данных о свойствах исследуемого объекта (действующего вещества или его метаболита, примеси, вспомогательного вещества) и доказательств безопасности, качества и эффективности на раннем этапе разработки лекарственного средства.

Данные о лекарственном средстве, полученные при доклинических исследованиях, и отчеты о них впоследствии войдут в 2, 3 и 4 модули регистрационного досье, подготовленного в формате общего технического документа согласно правилам регистрации, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии (далее – Комиссия) от 03.11.2016 № 78.

Для обеспечения признания результатов доклинических исследований при регистрационных процедурах, проводимых согласно решению Совета Комиссии от 03.11.2016 № 78, их необходимо проводить в соответствии с едиными правилами и подходами, установленными актами Комиссии.

На текущем этапе развития права Евразийского экономического союза (ЕАЭС) можно говорить о комплексном регулировании доклинических исследований. Из актов «второго уровня» вопросы проведения доклинических исследований, помимо указанных правил регистрации, затрагивают Правила Надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств, Правила проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС.

При разработке актов «третьего уровня» в 2019–2021 гг. Комиссией было принято 8 актов. Среди них следует отметить принятое 21.12.2021 «Руководство по фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике», что отражает приоритетность направления регулирования обращения лекарственных препаратов для детей. Эта группа лекарственных препаратов имеет ряд особенностей и наличие согласованных подходов к фармацевтической разработке, проведению исследований и подготовке материалов регистрационных досье призвано стимулировать и упростить вывод лекарственных препаратов, предназначенных для детей, на рынок ЕАЭС.

Разработка блока документов ЕАЭС по вопросам проведения доклинических исследований в настоящее время продолжается по двум направлениям: разработка новых актов и корректировка ранее принятых актов с учетом практики их применения. На стадии обсуждения рабочей группой по формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС находятся 3 новых руководства и проекты новых глав к «Правилам проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС по доклиническим исследованиям вакцин и высокотехнологичных лекарственных препаратов».

Представители фармацевтического бизнеса и другие лица, желающие принять участие в разработке проектов актов Комиссии по вопросам обращения лекарственных средств, могут направить свои предложения в рамках общественного обсуждения (страница общественного обсуждения на Правовом портале ЕАЭС).

Актуальные редакции актов Комиссии опубликованы на Правовом портале ЕАЭС в разделе «Право ЕАЭС».

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/603/81vqt53fcwp8hb6gu7qc166r8xg6w4wo/Kravchuk\\_AM\\_2\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/603/81vqt53fcwp8hb6gu7qc166r8xg6w4wo/Kravchuk_AM_2_p.pdf)



*Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д.*

## **Комплексная оценка результатов доклинических исследований для обоснования безопасности лекарственного препарата**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

С вступлением в силу нормативных документов Евразийского экономического союза изменились рекомендации к необходимому объему доклинических исследований (ДКИ) безопасности на разных стадиях клинической разработки лекарственных средств (ЛС). На ранних этапах допускается проведение ДКИ в ограниченном объеме, результаты завершенных исследований необходимы к моменту регистрации ЛС. Это призвано обеспечить своевременное проведение клинических исследований, способствовать сокращению использования лабораторных животных и других ресурсов в соответствии с принципами 3R (replacement, refinement, reduction – замена, улучшение, сокращение). В этой связи большое значение приобретает проведение комплексной оценки имеющихся данных для гарантии безопасности пациентов.

Цель работы – определение ключевых факторов риска, которые необходимо учитывать при планировании ДКИ и интерпретации полученных результатов.

Важным фактором, определяющим безопасность ЛС, являются класс-специфические эффекты (КСЭ) – типичные фармакологические и токсические свойства, обусловленные общим механизмом действия. КСЭ определяют конечные точки в токсикологическом исследовании нового ЛС и характеристику его профиля безопасности, корректность оценки отношения польза–риск. Крайне важны токсикокинетические исследования, результаты которых необходимы при экспертизе результатов изучения токсичности при многократном введении, канцерогенности, репродуктивной токсичности. Основные цели при изучении токсичности при повторном введении состоят в выявлении токсического влияния на органы-мишени, зависимости доза–эффект, связи с системной экспозицией, обратимости эффектов. Ключевые факторы при разработке стратегии комплексного изучения репродуктивной токсичности: целевая популяция пациентов/терапевтические показания, состав ЛС и способ введения, фармакотоксикологические данные, КСЭ, свойства фармакологической мишени и ее влияние на процессы воспроизводства и развития. Факторы для оценки канцерогенного потенциала: фармакологические данные (мишень и ее распределение у животных и человека, вторичная фармакодинамика ЛС), пролиферативные эффекты при изучении токсичности при повторном введении, данные о генотоксичности, наличие гормональных нарушений, иммуносупрессии, результаты исследований механизмов развития нежелательных эффектов ЛС. При оценке риска иммунотоксичности ключевыми факторами являются: результаты исследований общетоксического действия, фармакологические свойства ЛС, предполагаемая популяция пациентов, структурное сходство ЛС с известными иммуномодуляторами и распределение в клетках иммунной системы. Значимые факторы при разработке педиатрических ЛС: возраст пациента, влияние фармакологической мишени на развитие органов и систем, избирательность действия ЛС, длительность клинического применения, объем и характер имеющихся данных. При оценке токсического потенциала ЛС целесообразно использовать метод весомости доказательств (Weight of evidence, WoE). WoE применяется для оценки комплекса информации, полученной из нескольких независимых источников, и зависит от качества данных, сопоставимости результатов, характера и тяжести эффектов, достоверности информации. Вывод о безопасности ЛС возможен только на основе анализа всех факторов риска.

Скачать презентацию: [https://www.regmed.ru/upload/iblock/93b/je5k52ce2gq0z2vnxptzks7v8k1yxap1/Engalycheva\\_GN\\_Syubaev\\_RD\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/93b/je5k52ce2gq0z2vnxptzks7v8k1yxap1/Engalycheva_GN_Syubaev_RD_p.pdf)

*Панова Л.И., Аниконова М.А.*

## **Фармацевтическая разработка и предоставление материалов и данных в модуле 3. Проектное поле**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Цель работы – анализ данных, содержащихся в регистрационном досье, с целью выявления критических показателей качества активной фармацевтической субстанции, включая стратегию контроля производственного процесса для достижения требуемых показателей, оказывающих влияние на качество лекарственного препарата, а также формирования целевого профиля качества препарата, учитывая безопасность и эффективность.

В рамках регистрации препарата в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) комплект документов, необходимый для подачи в уполномоченный орган для проведения экспертизы лекарственных средств, содержит требование предоставления сведений о фармацевтической разработке препарата и фармацевтической разработке производства субстанции. Целью фармацевтической разработки является получение качественного лекарственного препарата. На основе сведений, полученных в процессе фармацевтической разработки, производитель устанавливает спецификацию на лекарственный препарат, определяет внутрипроизводственный контроль критических точек и проектное поле.

Проектное поле (design space) – многомерная комбинация и взаимодействие входных переменных (например, показателей качества вспомогательных веществ) и параметров процесса, подтверждающая способность обеспечивать надлежащее качество лекарственного препарата. Работа в пределах проектного поля не рассматривается как изменение. Выход за пределы проектного поля считается изменением и обычно требует утверждения изменений, согласованного с экспертным учреждением. Проектное поле предлагается заявителем и подлежит регуляторной оценке и утверждению. Таким образом, проектное поле можно создать, основываясь на комбинации ранее полученных знаний, основных принципов и (или) эмпирического понимания процесса. В целях обоснования проектных полей при разных масштабах производства и оборудовании можно использовать модели (например, качественные, количественные). Проектное поле можно создать для единичной операции (например, для фармацевтической субстанции стадии кристаллизации, очистки или для лекарственного препарата стадии перемешивания и сушки) или комбинации выбранных единичных операций. Единичные операции, включаемые в такое проектное поле, следует в целом выбирать на основании их влияния на контроль показателей качества.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/7c0/05b1r7617u2v52mv1gz7aplfnpuqc9m0/Panova\\_LI\\_Anikonova\\_MA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/7c0/05b1r7617u2v52mv1gz7aplfnpuqc9m0/Panova_LI_Anikonova_MA_p.pdf)

*Матвеева О.А.*

### **Предоставление документов и данных модуля 3 регистрационного досье для парентеральных лекарственных форм. Особенности составления нормативного документа по качеству**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Лекарственные формы (ЛФ) для парентерального применения представляют собой стерильные жидкие, мягкие или твердые ЛФ, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации.

Цель работы – анализ нормативно-правовых документов, регламентирующих требования к формированию модуля 3 регистрационного досье на лекарственные препараты (ЛП) в указанной ЛФ, для определения специфических требований к документам и данным.

Для активных фармацевтических субстанций (АФС) в регистрационном досье необходимо представление данных по валидации технологического процесса производства и (или) оценке процессов, осуществляемых в асептических условиях, а также в случае использования процесса стерилизации. Спецификация на АФС должна включать показатели «Микробиологическая чистота» и «Бактериальные эндотоксины» в соответствии с решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «Об утверждении руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата» (Решение № 151) и Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ), а для стерильных АФС, используемых в производстве стерильных ЛП, которые не подвергаются процедуре стерилизации, показатель «Стерильность». Любые производственные избытки при производстве ЛП, должны быть обоснованы с позиций безопасности эффективности ЛП. Для ЛФ для парентерального введения предоставляется аргументированное обоснование выбранного метода стерилизации ЛП и заявленного материала первичной упаковки. В случае разведения инъекционного ЛП перед его введением в регистрационном досье должны быть представлены фактические данные по совместимости ЛП со всеми растворителями, указанными в общей характеристике ЛП и инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше). При контроле качества вспомогательных веществ, используемых в процессе производства ЛФ для парентерального применения, должно в обязательном порядке осуществляться их испытание на микробиологическую чистоту. При изучении стабильности ЛП согласно решению Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 69 «Об утверждении требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» необходимо проведение исследований и испытаний: для ЛП в перевернутом положении, если есть вероятность влияния укупорочных средств на стабильность ЛП; по потере в массе для ЛП на водной основе, упакованных в полупроницаемые контейнеры; по хранению восстановленных растворов ЛП в соответствии с общей характеристикой ЛП и инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем). Выбор специфических показателей качества, включенных в нормативный документ по качеству на ЛП, для ЛФ для парентерального применения должен соответствовать Решению № 151 и ГФ РФ, в случае если референтным государством является Российская Федерация.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/49b/a4q5palqer3x6tg33j37u0pkzt0yhfke/Matveeva\\_OA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/49b/a4q5palqer3x6tg33j37u0pkzt0yhfke/Matveeva_OA_p.pdf)

*Пономаренко А.А.*

### **Предоставление документов и данных модуля 3 регистрационного досье на жидкие лекарственные формы для приема внутрь. Особенности составления нормативного документа по качеству**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Жидкие лекарственные формы для приема внутрь представлены на отечественном фармацевтическом рынке в виде растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, капель и др. Данные лекарственные формы получили широкое распространение благодаря ряду преимуществ, а именно: простоте и удобству применения, также они всасываются и действуют быстрее, чем твердые лекарственные формы, действие которых наступает после растворения их в организме и т.д.

**Цель работы** – выделить основные особенности составления нормативного документа по качеству лекарственного препарата, в части выбора лекарственной формы и показателей качества на основе анализа нормативно-правовых документов на жидкие лекарственные формы для приема внутрь.

**Материалы:** Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ), Фармакопея Евразийского экономического союза (ФЕАЭС), решение Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 07.09.2018 № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству» (Решение № 151), решение Коллегии ЕЭК от 10.05.2018 № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» (Решение № 69).

**Обсуждение:** при составлении нормативного документа по качеству на такие лекарственные формы для приема внутрь, как «сироп» и «раствор для приема внутрь», необходимо обращать внимание на содержание сиропообразующего вещества в лекарственном препарате, поскольку это является основополагающим фактором при выборе лекарственной формы. Если при производстве лекарственных препаратов используются антиоксиданты и консерванты, следует предусмотреть контроль их содержания в соответствии с подходом, описанным в Решении № 151. Эффективность антимикробного консерванта должна быть доказана с использованием фармакопейных методик, при этом консервант должен выполнять свои функции даже при самой низкой концентрации, указанной в спецификации. Спецификация на жидкие лекарственные формы для приема внутрь должна содержать информацию об испытаниях на экстрагируемые вещества. Поскольку большинство жидких лекарственных форм выпускается в многодозовых упаковках, необходимо контролировать стабильность лекарственного препарата после его вскрытия. В ходе исследований необходимо контролировать соответствующие физические, химические и микробиологические показатели. При этом исследуемые показатели качества должны соответствовать лекарственной форме (Решение № 69).

**Заключение:** поскольку в ФЕАЭС на данный момент отсутствуют общие фармакопейные статьи на лекарственные формы, выбор показателей качества, включаемых в спецификацию и нормативный документ по качеству, осуществляется в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей на лекарственные средства государств-членов, с учетом особенностей конкретной лекарственной формы лекарственного препарата и в соответствии с Решением № 151.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/245/v150b12qjxcvkukn7eplnuvza8n4jefh/Ponomarenko\\_AA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/245/v150b12qjxcvkukn7eplnuvza8n4jefh/Ponomarenko_AA_p.pdf)

*Иванова О.Ю.*

## **Варианты наполнения модуля 5 регистрационного досье на воспроизведенные и гибридные лекарственные препараты**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Модуль 5 регистрационного досье является важной частью регистрационного досье и должен содержать данные всех клинических исследований лекарственного препарата. Информация, представляемая в модуле 5, необходима для подтверждения безопасности и эффективности при заявленных показаниях, способах применения и дозах лекарственных препаратов.

**Цель работы** – формирование правильных подходов при предоставлении материалов модуля 5 регистрационного досье воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов, обсуждение требований к структурированию информации модуля 5, требований к объему информации, а также разбор типичных ошибок при формировании модуля 5 регистрационного досье.

**Материалы и методы:** проведен всесторонний анализ соответствующих нормативных актов, законов, решений Евразийского экономического союза (далее – ЕАЭС), регламентирующих формирование модуля 5, а также результаты проведенных экспертиз в рамках работ по процедурам ЕАЭС с целью выявления типичных ошибок при формировании модуля 5 регистрационного досье воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов.

**Результаты и обсуждение:** при анализе документов, регламентирующих формирование модуля 5, обозначены моменты, которые являются основополагающими для представления материалов. Отмечено, что должно быть подробно сформировано содержание модуля, с целью облегчения навигации по клиническим исследованиям. Представленные примеры по формированию таблиц по проведенным исследованиям позволят унифицировать информацию модуля. Указаны основные разделы для представления отчетов по клиническим исследованиям, в частности, раздел 5.3.1., предлагаемый для размещения отчетов по исследованиям биоэквивалентности и соответствующих ему приложений. Структура предоставления материалов должна соответствовать предлагаемой решением ЕАЭС от 03.11.2016 № 78 и соответствующих Приложений, что позволит ориентироваться в значительном объеме информации и улучшит взаимопонимание между экспертом и заявителем.

**Заключение:** информация модуля 5 регистрационного досье должна быть структурирована в соответствии с требованиями, предусмотренными решением ЕАЭС от 03.11.2016 № 78 и соответствующими Приложениями, должна быть соблюдена программа клинической разработки воспроизведенного или гибридного лекарственного препарата, представленные отчеты должны соответствовать требованиям к составлению отчетов, предусмотренных Решениями ЕАЭС от 03.11.2016 № 79 и № 85, объем представляемой информации должен позволить эксперту сформировать выводы относительно безопасности и эффективности лекарственного препарата и/или его соответствия оригинальному лекарственному препарату.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/3ac/3sz00pqb9q0slx30kp5bphhrdh9f5zlh/Ivanova\\_OYu\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/3ac/3sz00pqb9q0slx30kp5bphhrdh9f5zlh/Ivanova_OYu_p.pdf)

*Прокопов И.А.*

## **Предоставление данных по фармацевтической разработке ингаляционных лекарственных форм**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Одними из наиболее сложных и технологичных лекарственных форм являются ингаляционные лекарственные формы, в том числе и потому, что они представляют собой единое целое собственно лекарственного средства и изделия для его доставки. Формат Евразийского экономического союза предъявляет особые требования к объему предоставляемых при регистрации ингаляционных лекарственных препаратов сведений. Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 17 утверждено «Руководство по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов» (далее – руководство). Значительная часть руководства посвящена фармацевтической разработке ингаляционных лекарственных препаратов.

Главная цель фармацевтической разработки ингаляционных лекарственных препаратов – определение оптимальной лекарственной формы, производственного процесса, системы упаковки/укупорки, микробиологических параметров и предоставляемой потребителю информации о препарате. Дополнительные цели – это обоснование предложенной спецификации и обеспечение гарантии того, что показатели качества и функциональные характеристики, которые обычно не подвергаются рутинным испытаниям, достаточно изучены. Помимо стандартных подразделов, таких как обоснование состава, лекарственной формы и способа производства, отчет о фармацевтической разработке должен включать в себя множество дополнительных исследований, таких как установление физических характеристик используемой активной фармацевтической субстанции, обоснование минимального объема (массы) заполнения контейнера, экстрагируемые и вымываемые вещества, однородность высвобождаемой дозы и респираторной фракции в период использования препарата, распределение по размеру частиц, оседание в пусковом механизме и мундштуке, функциональные характеристики при низких температурах, устойчивость (робастность) и др. Предоставление полного отчета о фармацевтической разработке в соответствии с руководством является подтверждением надлежащего подхода к обеспечению приемлемых функциональных характеристик лекарственного препарата.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/63f/obabe2g2ycjohois97j7pyx1sscpnqxd/Prokopov\\_IA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/63f/obabe2g2ycjohois97j7pyx1sscpnqxd/Prokopov_IA_p.pdf)

*Уварова Н.Е.*

**Твердые лекарственные формы для приема внутрь  
с немедленным высвобождением системного действия.  
Опыт экспертизы документов досье, касающихся  
исследований биоэквивалентности**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Среди воспроизведенных (гибридных) лекарственных препаратов значительную часть составляют твердые лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением системного действия. Для указанных препаратов основным инструментом, позволяющим экстраполировать результаты доклинических и клинических исследований референтного препарата на воспроизведенный (гибридный) лекарственный препарат, является исследование фармакокинетической биоэквивалентности.

Цель работы – формирование адекватных подходов при представлении материалов досье, касающихся исследований фармакокинетической биоэквивалентности твердых лекарственных форм для приема внутрь с немедленным высвобождением системного действия, в том числе на примере разбора типичных ошибок, выявленных в процессе экспертной деятельности.

Проведен анализ нормативно-правовых актов, регламентирующих проведение исследований биоэквивалентности и связанных испытаний, а также анализ результатов проведенных экспертиз. По результатам анализа обозначены основные особенности подготовки документов регистрационного досье, касающихся исследований биоэквивалентности, в том числе: представлена нормативная и методическая база Евразийского экономического союза; приведен порядок выбора референтного и исследуемого препаратов; обсуждены ключевые вопросы разработки и планирования дизайна исследования биоэквивалентности и составления протокола исследования; описан порядок представления результатов исследования биоэквивалентности (в том числе структура и комплектность отчета об исследовании биоэквивалентности). Также рассмотрены возможные дополнительные материалы (обоснование выбора референтного и исследуемого препарата, обоснование возможности биовейвера для дополнительных дозировок, результаты теста сравнительной кинетики растворения). Для вышеуказанных документов и процедур представлены типичные ошибки и проведен их разбор. Доклад призван помочь заявителям в подготовке и представлении документов досье, касающихся исследований биоэквивалентности, и улучшить взаимодействие с экспертным учреждением.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/57d/x63r5rxsu3dkza6ksymxrf406i54epmt/Uvarova\\_NE\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/57d/x63r5rxsu3dkza6ksymxrf406i54epmt/Uvarova_NE_p.pdf)

*Соловьева А.П.*

## **Экспертные подходы к оценке обоснования внесения новых показаний**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Основные виды экспертных работ, при которых проводится оценка возможности включения новых показаний к медицинскому применению, – это экспертиза лекарственного средства в соответствии со статьей 30 Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» или в соответствии с правилами Евразийского экономического союза (ЕАЭС), решение от 03.11.2016 № 78 «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (приложения № 19 и 20).

Несмотря на ряд особенностей, требования к документам, обосновывающим внесение новых показаний по национальной процедуре и по правилам ЕАЭС, имеют общие подходы, при этом они зависят от того, является ли препарат оригинальным или воспроизведенным (биоаналогичным). Для оригинального препарата необходимы результаты доклинических исследований, в том числе данные по изучению специфической активности, исследования фармакокинетических параметров, и в отдельных случаях результаты доклинического токсикологического изучения препарата. Внесение новых показаний к применению для ранее зарегистрированных лекарственных препаратов должно быть обосновано результатами доклинических и клинических исследований III фазы. Внесение новых показаний к медицинскому применению с новым режимом дозирования должно быть обосновано результатами доклинических и клинических исследований II фазы и клинических исследований III фазы. Требования к досье при внесении нового показания у воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного препарата зависят от наличия нового показания у оригинального (референтного) препарата, что должно быть подтверждено соответствующими данными (обзор по изучению референтного препарата и инструкция по медицинскому применению препарата (ИМП) в формате общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) референтного препарата).

Основные причины отказа в связи с необоснованностью внесения новых показаний могут быть следующими:

- 1) отсутствует отчет в результатами клинических исследований;
- 2) отчет о проведенном клиническом исследовании не доказывает эффективность и безопасность препарата по заявленным показаниям;
- 3) исследование проведено на другой возрастной популяции;
- 4) вносится показание для воспроизведенного препарата на основании данных литературы, при этом данное показание не одобрено для оригинального препарата в мире.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/d13/d180nfiqcvqmr42zoq0b0wm71uax0wx/Soloviova\\_AP\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/d13/d180nfiqcvqmr42zoq0b0wm71uax0wx/Soloviova_AP_p.pdf)



*Парфенова Е.Ю.*

## **Особенности представления информации в листке-вкладыше**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Первый опыт работы в рамках правил Евразийского экономического союза (ЕАЭС) свидетельствует о том, что подготовка инструкции по медицинскому применению в виде листка-вкладыша (ЛВ), которая содержит информацию для потребителя и сопровождает лекарственный препарат в упаковке, представляет собой достаточно серьезную проблему для заявителей. Как вопросы оформления, так и вопросы представления информации в ЛВ ранее не были предметом экспертизы и, соответственно, подготовки данного документа заявителем. ЛВ лекарственного препарата составляется в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП). Порядок изложения информации в ЛВ отличается от порядка изложения в ОХЛП. Однако в большей степени способ изложения сведений в ЛВ отличается от способа изложения в ОХЛП. Информационное наполнение ЛВ в отношении способа изложения не может быть идентичным сведениям, представленным в ОХЛП. Не допускается простой перенос информации из ОХЛП в ЛВ. ЛВ должен быть написан доступным языком ясно и понятно. Понятное изложение является требованием, предъявляемым к ЛВ. Для достижения понимания информации необходимо использовать рекомендуемые способы изложения и стиль при изложении информации в ЛВ. Пациентам, в некоторых случаях, например в разделе «Возможные нежелательные реакции», требуется больше информации по сравнению с ОХЛП, поскольку недостаточно указания нежелательной реакции в виде медицинского термина, необходимо предоставить понятное пациенту объяснение, особенно в отношении описания синдромов. С другой стороны, в ЛВ в некоторых разделах, например в разделе «Что из себя представляет препарат, и для чего его применяют», объемные сведения по фармакологическим свойствам препарата, представленные в ОХЛП, излагаются четко и кратко, и при условии, что эта информация значима для пациента, полезна и не содержит любых элементов рекламного характера, что особенно важно для препаратов, отпускаемых без рецепта. Понятная и представленная в полном объеме информация о препарате в ЛВ позволит пациентам принимать безопасные и правильные решения о его применении.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/d35/d4vjrhp469ch0k810pwz9m2w7o6sp27/Parfionova\\_EYu\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/d35/d4vjrhp469ch0k810pwz9m2w7o6sp27/Parfionova_EYu_p.pdf)

## *Контроль качества лекарственных средств по национальной фармакопее и фармакопее Евразийского экономического союза*

*Багирова В.Л.*

### **Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России: первые результаты применения новых подходов к фармакопейным требованиям и перспективы развития**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Государственная фармакопея Российской Федерации (далее – ГФ РФ) является сборником основных стандартов, применяемых в фармакопейном анализе.

Основу ГФ РФ составляют общие фармакопейные статьи (далее – ОФС), описывающие общие положения и подходы, методы анализа, и лекарственные формы, а также фармакопейные статьи (далее – ФС), устанавливающие требования к конкретным лекарственным средствам.

Гармонизация требований является необходимым условием для функционирования и развития глобального рынка лекарственных средств, а также регионального рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Единые, прозрачные и общедоступные фармакопейные требования являются основой для разработки качественной нормативной документации, содержащей подробные и воспроизводимые методики контроля качества, а также ссылки на фармакопейные нормы в спецификации.

Одним из ключевых факторов, обеспечивающих эффективность процесса разработки фармакопейных требований, является комплексный подход к планированию. Используемый в Институте фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее – Институт) риск-ориентированный подход к планированию основан на проведении анализа обращающихся на территории Российской Федерации лекарственных средств в части их терапевтических свойств, потребности со стороны пациентов, а также профиля и количества выявляемых несоответствий установленным требованиям к качеству. Указанная работа проводится организационно-методическим отделом Института.

Сотрудники трех отделов Института при подготовке проектов статей гибко подходят к разработке требований с учетом особенностей отечественного рынка лекарственных средств, избегая простого копирования используемых в зарубежных фармакопеях подходов.

Широкое обсуждение проектов ОФС и ФС, включающее рецензирование экспертами из сторонних организаций, в том числе производителей лекарственных средств и научных учреждений, а также процедура публичного обсуждения проектов ОФС и ФС способствует разработке адекватных и научно-обоснованных требований. В работе экспертных секций в настоящее время принимают участие более 140 человек.

В настоящее время на заседаниях экспертных секций в основном проводится работа по рассмотрению проектов ОФС, поскольку в соответствии с предварительно проведенным анализом практически все ОФС ГФ РФ XIV издания нуждаются в пересмотре или актуализации.

Другим ключевым направлением деятельности Института является расширение банка отечественных фармакопейных стандартных образцов в рамках компетенции. В данный процесс вовлечены два подразделения Института: отдел фармакопейных стандартных образцов и отдел лабораторных исследований. Следует отметить, что расширение номенклатуры фармакопейных стандартных образцов стало возможным благодаря активному участию производителей лекарственных средств, и будет продолжаться и в будущем.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/908/p0xd91f2q03iabasux0pd26tirokusjp/Bagirova\\_VL\\_2\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/908/p0xd91f2q03iabasux0pd26tirokusjp/Bagirova_VL_2_p.pdf)

*Бекетова А.В., Багирова В.Л., Яруткин А.В.*

## **Гармонизация требований общих фармакопейных статей Государственной фармакопеи Российской Федерации с Фармакопеей Евразийского экономического союза**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Анализ общих фармакопейных статей (ОФС), включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV), показал, что большая часть ОФС подлежит гармонизации с монографиями Фармакопеи Евразийского экономического союза и положениями ведущих мировых фармакопей.

Цель работы – гармонизация требований ОФС ГФ РФ XIV для последующей разработки фармакопейных статей. Это также имеет важное значение для унификации экспертизы качества и регистрации лекарственных средств на национальном и региональном уровнях.

Основные направления актуализации ОФС ГФ РФ XIV: унификация условий проведения испытаний, включение новых ОФС и исключение неактуальных (устаревших) ОФС, дополнение имеющихся ОФС современными инструментальными методами анализа, а также дополнение ОФС на базовые методы анализа новыми разделами. Порядок актуализации ОФС представляет собой многоступенчатый процесс с множеством стадий рассмотрения проектов ОФС и согласования вносимых изменений, к которому привлечены ведущие эксперты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, представители производителей лекарственных средств, ассоциаций производителей лекарственных средств и других субъектов обращения лекарственных средств. По завершении разработки проекта ОФС актуализированный проект размещается на сайте Минздрава России для публичного обсуждения, после чего проводится его рассмотрение на заседании Совета Минздрава России по государственной фармакопее и утверждение приказом Минздрава России. Электронный адрес для отправки замечаний и комментариев к ОФС ГФ РФ XIV: [Bagirova@expmed.ru](mailto:Bagirova@expmed.ru).

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/c25/i7whxyoqf3kivikc51zgpitwwo kj0vwy/Beketova\\_AV\\_Bagirova\\_VL\\_Yarutkin\\_AV\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/c25/i7whxyoqf3kivikc51zgpitwwo kj0vwy/Beketova_AV_Bagirova_VL_Yarutkin_AV_p.pdf)

*Ваганова О.А.*

**Основные требования к расчету количества образцов,  
особенности расчетов количества образцов для отдельных групп  
лекарственных средств и комплекту  
сопроводительных документов, представляемых  
для экспертизы качества**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Для проведения экспертизы качества, согласно требованиям Евразийского экономического союза (ЕАЭС), в отличие от национальной процедуры, представлению подлежат не только стандартные образцы активных фармацевтических субстанций, родственных примесей, но также специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения испытаний образцов лекарственных препаратов, и досыл образцов не предусмотрен. При национальной процедуре, если необходимые образцы не могут быть представлены в срок, эксперт готовит запрос на образцы, включающий полный перечень объектов, предусмотренных расчетом по данному делу, которые необходимо предоставить за 90 рабочих дней. Согласно Изменениям в правилах представления образцов ЕАЭС (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии № 78, ред. от 17.03.2022, и Постановлениями Правительства Российской Федерации от 05.04.2022 № 593 и от 23.03.2022 № 440) допускается дистанционная процедура экспертизы качества образцов, которая в настоящее время находится в разработке. По согласованию в Личном кабинете заявителя, при невозможности представления заявителем стандартных образцов (СО) зарубежных фармакопей, допускается представление стандарта предприятия или замена на другой коммерчески доступный стандарт, что должно сопровождаться данными и документами, подтверждающими возможность его использования для заявленных целей. В случае если СО подлежит использованию сразу после вскрытия и не подлежит хранению во вскрытой упаковке, экспертом в расчетах указывается масса отдельной упаковки из расчета на одну навеску и количество отдельных фасовок, необходимое для проведения испытаний.

Возможность представления для проведения экспертизы качества реактивов и расходных материалов, отличных от заявленных в нормативной документации, должна быть подтверждена производителем лекарственного средства данными по валидации методики, включенными в регистрационное досье, и предварительно согласована в Личном кабинете заявителя. Использование неподходящих расходных материалов и реактивов может привести к невозможности проведения экспертизы качества, неверным результатам испытания или порче оборудования. Для реактивов и материалов экспертом в расчетах указывается количество объекта, которое требуется при приготовлении растворов, в единицах измерения, указанных в методике испытания, с учетом количества на одно испытание, умноженное на количество испытаний и с учетом сроков годностиготавливаемого реактива и исходного реактива после вскрытия коммерческой упаковки. Все реактивы и СО представляются в невскрытых упаковках и минимально коммерчески доступной упаковке, обеспечивающей запрошенное рассчитанное количество. Расчет количества предоставляемых образцов проводится на основании требований нормативной документации. Для реактивов, расходных материалов, стандартов предприятия, дата ретеста которых должна наступить ранее установленного срока экспертизы качества, при условии согласования в Личном кабинете заявителя, допускается возможность рассмотрения вопроса о предоставлении гарантий своевременного направления необходимых данных и принятием заявителем на себя рисков в случае, если данные ретеста не будут представлены.

Скачать презентацию: [https://www.regmed.ru/upload/iblock/f11/5gs47gfi1k755xkv6wpg5b500eezh8uh/Vaganova\\_OA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/f11/5gs47gfi1k755xkv6wpg5b500eezh8uh/Vaganova_OA_p.pdf)

*Кулешова С.И.*

## **Трансфер аналитических методик как неотъемлемая часть процесса передачи технологии производства лекарственных средств**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Под трансфером аналитических методик понимают документированный процесс передачи аналитических процедур, разработанных или используемых в передающей лаборатории, в другую лабораторию с целью точного и адекватного их применения. Процедура переноса методик является неотъемлемой частью процесса передачи технологического процесса производства лекарственных средств. Необходимыми условиями успешного трансфера аналитических методик являются детальное описание валидированной методики и наличие хорошо продуманного протокола, с указанием целей, объемов передачи, обязанностей передающей и принимающей лаборатории, временные рамки трансфера, экспериментальный план трансфера, управление процедурами при отклонении от условий передачи, полученные результаты и выводы.

В Руководстве по трансферу технологий и аналитических методик при производстве лекарственных средств (Евразийский экономический союз) указано, что в объем трансфера аналитических методик при переносе технологического процесса лекарственных средств должны быть включены все аналитические испытания, необходимые для демонстрации соответствия передаваемого продукта зарегистрированным спецификациям. Процедура передачи аналитических методик, как правило, рекомендуется для методик, которые подлежат валидации в обязательном порядке. Это методики количественного определения, в том числе тест на растворение твердых дозированных форм, где это испытание применимо, идентификации, определения примесных продуктов (родственные примеси, продукты деградации, органические растворители), микробиологические тесты (качественные и количественные). Трансфер аналитических методик предполагает тесное сотрудничество передающей лаборатории и принимающей лаборатории, каждая лаборатория должна выполнять свои обязанности, зафиксированные в протоколе трансфера. Передающая лаборатория предоставляет все аналитические методики передаваемых лекарственных средств и сведения об эксплуатации используемого оборудования, определяет экспериментальный план трансфера, обучает специалистов, оказывает помощь в проведении испытаний, проверяет и утверждает окончательный отчет. Принимающая лаборатория согласовывает протокол, в том числе критерии приемлемости, проводит анализы с использованием необходимого квалифицированного оборудования и обученного персонала, оформляет отчет испытаний по полученным результатам. Наиболее распространенным способом переноса аналитических процедур является сравнительное тестирование с использованием однородных образцов. Также может проводиться совместная валидация или ревалидация методики. Выбор способа переноса зависит от типа методики, сложности анализа, задач конкретной лаборатории, осваивающей новую процедуру проведения испытания. Адекватный перенос аналитических методик гарантирует достоверную оценку качества лекарственного средства при передаче технологии его производства.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/eea/6po8ffckhcfz87qnkc6qow52feyepfh6/Kuleshova\\_SI\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/eea/6po8ffckhcfz87qnkc6qow52feyepfh6/Kuleshova_SI_p.pdf)

*Бендрышев А.А., Ваганова О.А.*

## **Практический опыт определения гликанового профиля лекарственных средств, получаемых методом рекомбинантных ДНК, при проведении экспертизы качества**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. включение показателя «Гликановый профиль» в нормативную документацию на субстанции и лекарственные препараты моноклональных антител (ОФС.1.7.1.0014.18 «Моноклональные антитела для медицинского применения») и субстанции эритропоэтинов (ОФС.1.7.1.0016.18 «Эритропоэтины») является обязательным.

Методики и условия проведения испытаний должны быть описаны в нормативной документации на лекарственное средство максимально подробно и однозначно с учетом всех особенностей, выявленных в ходе процесса валидации методики.

Стадии денатурирования белка, выделения, очистки гликозилированных протеинов, замены буфера, концентрирования, присоединения флуоресцентной метки и др. должны быть пошагово изложены с описанием возможной варибельности процессов и способов ее устранения. Рекомендуется приведение рисунков, схем использования картриджей и реактивов (в том числе, приведенных в инструкциях к используемым наборам реактивов), схемы пошагового протокола пробоподготовки, особенностей проведения каждой из стадий и их продолжительности, возможных причин невоспроизводимости и способов их устранения.

В текст нормативного документа должно быть включено полное описание используемой хроматографической системы со всеми необходимыми параметрами разделения и сбора данных, а также полное наименование используемой хроматографической колонки, включая производителя и ее каталожный номер.

Процедуру идентификации целевых пиков на полученных хроматограммах проводят с использованием одного из стандартных образцов: ладдера гомополимеров глюкозы; раствора смеси стандартных образцов всех ожидаемых и учитываемых гликанов; стандартного раствора действующего белка.

Нормативная документация на лекарственное средство должна включать требования к оценке качества проведения этапов пробоподготовки и пригодности используемой хроматографической системы, регламентированные ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография». Для проверки пригодности хроматографической системы используют стандартные образцы, ранее указанные в тексте. В данном разделе нормативной документации должны быть перечислены все необходимые критерии пригодности системы.

В нормативном документе на лекарственное средство следует представить рисунки типичных хроматограмм стандартных и испытуемых образцов в общем и увеличенном масштабах с примерами разметки пиков. Необходимо указать временной интервал, в котором оцениваются пики или группы пиков. В случае если оценке подлежит не вся хроматограмма, нужно перечислить реперные пики, а так же интервалы их относительных времен удерживания. Следует описать возможную вариативность получаемых хроматографических профилей и перечислить пики, не подлежащие учету при расчетах содержания целевых гликанов (групп гликанов).

Нормативная документация на лекарственное средство должна включать критерии оценки результатов испытания, прежде всего качественную оценку наличия и количественную оценку содержания нормируемых гликанов (групп гликанов) и соответствия полученных результатов установленным в нормативной документации требованиям.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/df9/ucj3332s4af8sdhybi5hkn4vaz23bqhz/Bendryshev\\_AA\\_Vaganova\\_OA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/df9/ucj3332s4af8sdhybi5hkn4vaz23bqhz/Bendryshev_AA_Vaganova_OA_p.pdf)

*Беланова А.И.*

## **Подходы к изучению стабильности лекарственных средств**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Российская нормативная база, определяющая подходы к изучению стабильности лекарственных средств, в настоящий момент включает в себя общую фармакопейную статью «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» ГФ РФ XIV (ОФС.1.1.0009.18), которая устанавливает требования к изучению стабильности и установлению сроков годности фармацевтических субстанций химического и минерального происхождения и соответствующих лекарственных препаратов на их основе; а также фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных препаратов, полученных на их основе, и гомеопатических лекарственных средств.

В рамках Евразийского экономического союза основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств определяются Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций (Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 69). В общую фармакопейную статью «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» ГФ РФ XIV и Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, действующих в рамках Евразийского экономического союза, введены новые термины и определения, такие как новая и существующая фармацевтическая субстанция, стабильная фармацевтическая субстанция, период до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических субстанций, а также даны определения понятиям промышленная и опытно-промышленная серия.

Согласно национальным требованиям и требованиям Евразийского экономического союза предусмотрена возможность предоставления неполных данных по изучению стабильности, полученных в ходе долгосрочных испытаний, подтверждающих лишь часть предполагаемого срока годности лекарственного средства, при этом должны быть представлены данные ускоренных и, при необходимости, промежуточных испытаний. Продолжительность изучения стабильности для первоначального установления срока годности определяется видом лекарственного средства, лекарственной формой лекарственного препарата и стабильностью фармацевтической субстанции. Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатической зоной, для которой предназначен лекарственный препарат.

Не всегда для изучения стабильности требуется проводить испытания на трех сериях, количество серий в ряде случаев может быть менее трех.

Для фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов допускается применять результаты, подтверждающие лишь часть предполагаемого срока годности (или периода до проведения повторных испытаний). Неполные данные по изучению стабильности дают возможность установить срок годности 2 года. После накопления достаточного количества данных по долгосрочному изучению стабильности срок годности в дальнейшем может быть увеличен.

Приведенные в ГФ РФ XIV требования к изучению стабильности согласуются с основными положениями программы изучения стабильности международных нормативных документов, и в том числе с Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, действующих в рамках Евразийского экономического союза.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/3e6/g7k7b45vtn4spq5rr6gf4ga8ztzg7u3/Belanova\\_AI\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/3e6/g7k7b45vtn4spq5rr6gf4ga8ztzg7u3/Belanova_AI_p.pdf)

*Кугач В.В.*

## **Обоснование срока годности химических лекарственных средств через исследование стабильности**

*УО «ВГМУ», Витебск, Беларусь*

От стабильности лекарственных средств (ЛС) в процессе хранения зависят их качество, эффективность и безопасность. Целью работы было обобщить требования нормативных правовых актов Евразийского экономического союза к исследованию стабильности и установлению сроков годности химических ЛС.

Исследование стабильности проводится для новых фармацевтических субстанций (ФС) и лекарственных препаратов (ЛП); существующих ФС и ЛП, произведенных из существующих ФС. Проведение исследований осуществляется в соответствии с программой, в которой приведены виды планируемых исследований, выбор серий, описание системы «контейнер–укупорка», исследуемые характеристики, аналитические методики, частота исследований, условия хранения. Исследования должны проводиться по физическим, химическим, биологическим, микробиологическим показателям. Аналитические методики должны быть валидированы.

Для изучения стабильности ФС и ЛП используют долгосрочные, ускоренные, промежуточные и стрессовые исследования. Стрессовые исследования для новых ФС и ЛП включают испытания на фотостабильность. Условия проведения долгосрочных исследований определяются климатической зоной, для которой предназначены ФС и ЛП, и условиями хранения ЛС (хранение в холодильнике или морозильной камере). Ускоренные, промежуточные и стрессовые исследования осуществляют при повышенной температуре с целью ускорения химической деградации или физических изменений ЛС. Промежуточные исследования осуществляются в более щадящих условиях по сравнению с ускоренными, стрессовые – в более неблагоприятных условиях по сравнению с ускоренным, что дает возможность выявить продукты и пути деградации молекулы. Перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должны соответствовать ЛС, регламентируются спецификациями на выпуск и на срок годности. Исследование стабильности осуществляется с применением системы «контейнер–укупорка», используемой в дальнейшем при хранении и реализации ЛС. Изучение стабильности ЛП может осуществляться по сокращенным планам исследований: выбор крайних вариантов (брекетинг) и матричное планирование. Для оценки данных возможно использование статистических методов: регрессионный и ковариационный анализ, экстраполяция. Установлены сроки проведения исследований стабильности до подачи ЛС на регистрацию. Исследование стабильности продолжается после регистрации ЛС в течение одобренного при регистрации срока годности (периода до повторных исследований).

Проведение исследований стабильности позволяет получить данные об изменении качества ФС или ЛП с течением времени под влиянием факторов окружающей среды (температуры, влажности и света), установить рекомендуемые условия хранения, период до повторных исследований стабильных ФС, срок годности малоустойчивых ФС и ЛП.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/c84/xq1k4owuz24cm2shx9ppwsov3uqqj9cg/Kugach\\_VV\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/c84/xq1k4owuz24cm2shx9ppwsov3uqqj9cg/Kugach_VV_p.pdf)



*Волкова Р.А.*

## **Обоснование срока годности биотехнологических лекарственных средств через исследование стабильности**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения Евразийского экономического союза (ЕАЭС) требования к документам регистрационного досье модуля 3 в отношении результатов изучения стабильности активной фармацевтической субстанции (п. 3.2.S.7.) и лекарственного препарата (п. 3.2.P.8.) предусматривают представление следующих сведений:

а) резюме о видах проведенных исследований, использованные программы проведения исследований и полученные результаты;

б) оформленные в соответствующем формате подробные результаты исследования стабильности, включая сведения об использованных аналитических методиках и валидации аналитических методик;

в) программу по изучению стабильности в пострегистрационный период и обязательства заявителя по выполнению указанной программы.

**Особенности исследования стабильности биологических лекарственных средств.** Исследования стабильности биологических лекарственных средств проводят в соответствии с главой 8 «Исследование стабильности биотехнологических (биологических) препаратов» НПА ЕАЭС «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» 2016 г. При этом для отдельных вопросов следует использовать положения НПА ЕАЭС «Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» 2018 г., например, для отбора образцов использовать бреккетинг или матричный метод.

Изучение стабильности биологических лекарственных средств выделено в отдельный документ в связи с их особенностями: наличие как ковалентных, так и нековалентных связей в молекулах определяет их особую чувствительность к факторам среды, например, к температурным изменениям, окислению, действию света, ионному составу среды и даже к механическим воздействиям. Для сохранения биологической активности и предотвращения разрушения биологических лекарственных средств необходимо установление и соблюдение строгих условий их хранения.

Переконтроль субстанции и экстраполяция результатов не допускаются. В связи с этим срок годности устанавливается по результатам исследования стабильности в условиях естественного старения (в реальном времени в реальных условиях).

**Используемые термины.** Термины, введенные в НПА ЕАЭС, обеспечивают однозначное понимание ключевых понятий: «дата производства серии», «дата истечения срока годности (срока хранения)», «срок годности», «срок хранения». Кроме того, документы ЕАЭС по исследованию стабильности вводят ряд терминов, отсутствовавших в отечественной нормативно-правовой базе или имевших неоднозначное толкование. Так, например, введение термина «опытно-промышленная серия» (Pilot scale batch) исключило возможность применения таких понятий как «пилотная серия» и «лабораторный регламент». Введение и применение нового термина «формализованное исследование» обязывает проводить исследования стабильности в рамках системы качества предприятия. Введение и применение нового термина «первичная серия» обязывает при разработке нового лекарственного препарата обозначать номера серий субстанций и готовой продукции (тем самым вводить правило для присвоения номера серии) уже на начальных этапах разработки, что обеспечивает прослеживаемость исследований стабильности лекарственного препарата к результатам, полученным при проведении его доклинических и клинических исследований.

В состав досье на регистрацию должен быть включен Протокол результатов исследования стабильности как фармацевтической субстанции, так и лекарственного препарата, на основе которого установлены соответствующие условия хранения и срок годности.

Протокол исследования стабильности составляется по результатам выполнения Программы исследований стабильности. Разработка программы для оформления протокола исследования стабильности должна

основываться на знании свойств и стабильности фармацевтической субстанции, а также на опыте, приобретенном по результатам разработки составов препаратов, использованных в клинических исследованиях. Выбор показателей, подлежащих исследованию в ходе формализованных исследований стабильности, должен быть обоснован.

Проведение формализованных исследований стабильности означает, что как Программа, так и Отчет по проведенным исследованиям оформлены в соответствии с Системой качества предприятия, а именно:

- предусмотрен колонтитул, в котором должны быть отражены необходимые сведения системы качества (идентификация предприятия/подразделения, проводившего исследования стабильности, указание вида документа, его наименование, версия, номер страницы из общего числа страниц);

- должны быть указаны обязанности и ответственность персонала.

В тексте программы/отчета предусмотрены разделы:

- назначение [указать вид испытаний (долгосрочные–ускоренные–стрессовые) и продукт (препарат–субстанция–промежуточный продукт)];

- цель (например, установление срока годности и условий хранения вакцины X);

- тестируемые образцы (указать наименование продукта, номера серий, количество образцов, дату производства, первичную упаковку, количество предусмотренных образцов для каждой серии, способ отбора образцов при необходимости);

- показатели качества и методики испытаний. Нормы (спецификация);

- схема точек контроля (частота испытаний);

- стабильность препарата в системе первичная упаковка/укупорка и после вскрытия первичной упаковки;

- форма представления результатов испытаний (форма Протокола), статистическая обработка, выводы по результатам испытаний;

- контроль отклонений;

- заключение (резюме о видах проведенных исследований, использованные планы (программы) и полученные результаты).

Исследования стабильности биологического лекарственного препарата проводят на всех этапах жизненного цикла препарата, начиная с установления характеристик действующего вещества и выявления возможных механизмов деградации и выбора показателей, по которым можно судить о стабильности препарата, и кончая применением биологического лекарственного препарата, когда проводится мониторинг стабильности препарата или требуется подтверждение его стабильности при внесении изменений в технологический процесс.

**Типичные замечания к документам по исследованию стабильности.** Материалы по исследованию стабильности не оформляют как формализованные испытания.

Отсутствует порядок присвоения номера серии для субстанции, готовой и промежуточной продукции.

При указании методик исследования не дают ссылки на стандартные операционные процедуры (СОП).

Расчет необходимого количества образцов не связывают со схемой контроля.

При указании количественных методик не приводят валидационные характеристики (правильность и прецизионность). Важность указания валидационных характеристик методики (правильности и прецизионности) при исследовании стабильности обусловлена тем, что вывод о наличии или отсутствии изменений в значении показателя качества в различных точках контроля может быть сделан на основе объективно установленной неопределенности методики. Неопределенность методики оценивают, как правило, по стандартному отклонению промежуточной прецизионности, для расширенной неопределенности используют коэффициент охвата при обоснованном уровне доверительной вероятности.

**Заключение:** проведение исследований стабильности новых биологических субстанций и препаратов в соответствии с установленными правилами необходимо для обеспечения эффективности и безопасности лекарственных средств, внедряемых в практику здравоохранения.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/d43/11q5osv85vnzr3bzq34q6olnxfghp44tq/Volkova\\_RA\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/d43/11q5osv85vnzr3bzq34q6olnxfghp44tq/Volkova_RA_p.pdf)

*Гунар О.В.*

## **Практические аспекты проведения экспертизы качества лекарственных средств по показателю «Размер частиц»**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

В настоящее время расширяется номенклатура лекарственных средств (ЛС), в нормативную документацию которых включен показатель «Размер частиц». Рассматриваемый показатель с одной стороны характеризует качество ЛС, а с другой – подтверждает правильность ведения технологического процесса на фармацевтическом производстве в особенности на этапе выбора оптимального состава и технологии получения лекарственной формы (ЛФ). Размер и форма частиц вещества определяют большинство технологических характеристик субстанций-порошков, которые в комплексе сказываются на качестве готовых ЛФ. В зависимости от ЛФ предъявляемые требования к размеру частиц, а также метод анализа различаются. Общим при нормировании размера частиц для большинства ЛФ является требование отсутствия частиц более 100 мкм. В некоторых случаях могут быть представлены в НД обоснованные нестандартные критерии приемлемости при нормировании рассматриваемого показателя. Необходимо учитывать, что требования к качеству ЛС по показателю «Размер частиц» представлены в ОФС на каждую ЛФ, а часто применяемый метод оптической микроскопии описан в ОФС Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) и Фармакопее ЕАЭС «Оптическая микроскопия».

В рамках настоящей работы был выполнен ретроспективный анализ качества около 500 наименований различных ЛФ, который показал, что за последние годы 78,2% анализируемых при прохождении фармацевтической экспертизы препаратов относились к ЛФ для местного и наружного применения. Выявлено увеличение количества образцов, не соответствующих требованиям НД по показателю «Размер частиц». В частности за период 2019–2021 гг. брак составил 1,3%. Возрастание роли показателя «Размер частиц» в препаратах для местного и наружного применения, связанное с необходимостью повышения их качества, закреплено действующими нормативными документами: ГФ РФ, Фармакопеей ЕАЭС, Рекомендациями ЕАЭС от 07.09.2018 «О руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов» и др.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/762/bmow0j3jjtyk8xemlqu0wjgcafme71n1/Gunar\\_OV\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/762/bmow0j3jjtyk8xemlqu0wjgcafme71n1/Gunar_OV_p.pdf)

*Королев А.В.*

## **Особенности контроля качества лекарственных средств для ингаляций и основные недостатки проектов нормативной документации, выявленные при регистрации этих препаратов**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

В анализе препаратов для ингаляций задействованы специфические методы анализа по показателям «Однородность доставляемой дозы» и «Респирабельная фракция», однако фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) и ведущие зарубежных фармакопей не дают полную информацию по их проведению, и по некоторым положениям противоречат друг другу. Эта ситуация приводит к тому, что нормативная документация на данную группу препаратов содержит большое количество недочетов и ошибок.

В настоящем докладе рассмотрена классификация лекарственных средств для ингаляций и особенности препаратов каждой из групп. Описаны основные фармакопейные стандарты, применяемые при контроле качества лекарственных средств для ингаляций. Рассмотрены как статьи и монографии ГФ РФ, Европейской фармакопеи и Фармакопеи США, действующие и находящиеся на этапах рассмотрения. Представлены основные недостатки проектов нормативной документации на лекарственные препараты для ингаляций, выявляемые в ходе лабораторной экспертизы по таким показателям качества, как «Количественное определение», «Родственные примеси», «Однородность доставляемой дозы», «Респирабельная фракция». Подробно представлены примеры различных подходов к процедуре проведения расчетов респирабельной фракции для разных импакторов и различных групп препаратов для ингаляций. Эта информация либо отсутствует как в ГФ РФ, так и в зарубежных фармакопеях, либо представлена в них не полностью.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/3a7/lsig1my1jazpsd2dwa9cof70c5j0pa8k/Koroliov\\_AV\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/3a7/lsig1my1jazpsd2dwa9cof70c5j0pa8k/Koroliov_AV_p.pdf)

*Матвеева О.А.*

## **Контроль органических примесей и остаточных количеств органических растворителей в активных фармацевтических субстанциях**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Контроль чистоты является одним из ключевых требований, предъявляемым к качеству лекарственных средств (ЛС), поскольку присутствие примесей в ЛС не только снижает их терапевтическую эффективность, но и может влиять на их безопасность.

Цель работы – анализ нормативно-правовой базы (отечественной, зарубежной и Евразийского экономического союза), регламентирующей подходы к контролю органических (родственных) примесей и органических растворителей в активных фармацевтических субстанциях (АФС).

Примесь – это компонент ЛС, который не является АФС и/или вспомогательным веществом. Согласно ведущим зарубежным фармакопеям и Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ) контроль органических примесей осуществляется в соответствии с монографиями и фармакопейными статьями на АФС и лекарственные препараты (ЛП). Содержание контролируемых примесей не должно превышать нормы, установленные в фармакопейных статьях и монографиях на ЛС. При отсутствии фармакопейной статьи или монографии на АФС необходимо использовать подход к оценке органических примесей, который основывается на максимальной суточной дозе, получаемой пациентом, принимающим ЛП, произведенный с использованием АФС. Контроль примесей в АФС антибиотиков осуществляется в соответствии с руководством Европейского агентства по лекарственным средствам (Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics), которое распространяется на антибиотики, являющиеся продуктами ферментации или полусинтетическими ЛС, полученными из продуктов ферментации. Критерии приемлемости для родственных примесей в АФС и ЛП антибиотиков определяются способом получения и составом, и не зависят от максимальной суточной дозы ЛП, в отличие от ЛС синтетического происхождения.

Квалификация – процесс получения и оценки данных с целью определения биологической безопасности отдельной примеси или определенного профиля примесей при содержании их выше предела квалификации, т.е. возможность установления более высоких норм содержания примесей в АФС и ЛП. Примеси считаются прошедшими квалификацию, если были проведены необходимые доклинические и (или) клинические исследования, либо примеси являются значимыми метаболитами.

Руководством по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска (Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.08.2019 № 23) определены международные подходы к классификации, квалификации, контролю и токсикологической оценке риска потенциальных генотоксичных примесей в ЛС. Под остаточными органическими растворителями подразумеваются летучие растворители, которые используются или образуются на любой стадии производства АФС, вспомогательных веществ или ЛП и полностью не удаляются после завершения технологического процесса. Согласно ГФ РФ и Фармакопее Евразийского экономического союза предельно допустимое содержание органических растворителей в ЛС определяется степенью их возможного риска для здоровья человека. Применяют два способа расчета предельного содержания растворителей 2 класса токсичности. При наличии растворителей 1 класса токсичности каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно. Для растворителей 2 класса токсичности, используемых не на последней стадии производства АФС, в Спецификации должен быть предусмотрен контроль их остаточного содержания, либо должно быть приведено обоснование отсутствия контроля их остаточного содержания. Если растворители 2 класса токсичности используются на последней стадии производства АФС, каждый из них должен быть определен количественно. Для определения растворителей 3 класса, если их содержание не превышает 0,5%, допускается применение неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании». Если их содержание превышает 0,5%, каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно с использованием специфического метода. В АФС контроль растворителей 3 класса токсичности необходим, если они используются на последней стадии производства.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/679/1rmugj9e9m6v5218nl3hkqude3kmjirr/Matveeva\\_OA\\_2\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/679/1rmugj9e9m6v5218nl3hkqude3kmjirr/Matveeva_OA_2_p.pdf)

## *Физико-химические методы испытаний при проведении экспертизы качества лекарственных средств*

*Лякина М.Н., Багирова В.Л.*

### **Совершенствование фармацевтического анализа в условиях современного развития науки и техники**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Рассмотрены тенденции развития методов контроля лекарственных средств, используемых в фармакопейном анализе, на примере физико-химических и биологических методов. Государственная фармакопея всегда строилась на основе современных достижений химии, фармации, медицины и других смежных наук, только уровень достижений на каждом этапе был разным.

Так, период 70–90-х годов XX столетия характеризуется увеличением количества вновь включаемых в национальную фармакопею общих фармакопейных статей на такие физико-химические методы, как: Спектрофотометрия в инфракрасной области (как раздел статьи «Определения, основанные на измерении поглощения света»); Флуорометрия; Полярография; Хроматография в тонком слое сорбента, Газовая хроматография и Высокоэффективная жидкостная хроматография (как разделы статьи «Хроматография»); Спектроскопия ядерного магнитного резонанса, Эмиссионная и атомно-абсорбционная пламенная спектрометрия и микробиологические методы: «Испытание на микробиологическую чистоту. ОФС «Стерильность» была дополнена методом стерилизации с использованием мембранных и глубинных фильтров, а также радиационной стерилизацией.

Более широкое использование физико-химических методов анализа обусловило необходимость разработки стандартных образцов для сравнения, поэтому была включена общая статья «Стандартные образцы», содержащая общие положения, касающиеся применения стандартных образцов.

Начиная с 2007 г. в Государственную фармакопею Российской Федерации вводятся не только ОФС на новые методы анализа, но осуществляется гармонизация текстов имеющих ОФС с требованиями зарубежных фармакопей. Вводятся ОФС на биологические методы – «Бактериальные эндотоксины», «Испытание на гистамин»; «Аномальная токсичность» взамен ОФС «Испытание на токсичность» (поскольку данный показатель отражает не собственно токсичность, а токсичность, которая превышает уровень, установленный на стадии доклинических испытаний), Из ОФС «Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов» было исключено испытание на голубях, а позднее и на кошках. В ОФС «Микробиологическая чистота» введены дифференцированные нормы для готовых лекарственных препаратов (в том числе ЛРС и препараты на их основе), вспомогательных веществ и фармацевтических субстанций; введены критерии оценки качества микробиологических сред (ростовые и селективные свойства).

XIII и XIV издания Государственной фармакопеи продолжали развиваться путем введения ОФС на новые методы анализа, используемые в международной фармакопейной практике: «Рамановская спектрометрия», «Рентгеновская флуоресцентная спектрометрия», «Спектроскопия кругового дихроизма», «Сверхкритическая флюидная хроматография», «Эксклюзионная хроматография», «Аффинная хроматография», «Аминокислотный анализ» и др. Подраздел «Биологические методы анализа» пополнился ОФС «Тест на активацию моноцитов»; общие фармакопейные статьи «Микробиологическая чистота», «Испытание на депрессорные вещества» были гармонизированы с монографиями действующих зарубежных фармакопей. Таким образом, мониторинг изменений общих фармакопейных статей на физико-химические и биологические методы в течение почти 50 лет достаточно наглядно демонстрирует не только количественный рост, но и развитие и совершенствование методов посредством гармонизации с аналогичными монографиями зарубежных фармакопей.

Современный уровень развития науки и техники, который легко прослеживается по научным публикациям периода 2017–2021 гг., характеризуется достаточно быстрым появлением новых физико-химических

методов. В настоящее время для проведения фармацевтического анализа все в большей степени используются комбинированные методы, высокопроизводительные технологии, которые применяются на всех стадиях разработки лекарственных средств, а не только на этапе контроля качества конечного продукта. В настоящее время технологии создания лекарственных средств коренным образом меняются благодаря развитию комбинаторной химии, биотехнологии, биомедицинской инженерии и др. смежных наук. Одним из подходов для соответствия потребностям современной промышленности является комбинирование аналитических методов, ранее уже используемых в фармакопейной практике.

Комбинируя различные методы (техники), современный исследователь-аналитик стремится объединить достоинства каждого из методов: быстрый анализ малых объемов проб и большой объем информации. Масс-спектрометрия с такими преимуществами, как: скорость, чувствительность и высокая эффективность в сочетании с различными хроматографическими методами является одной из наиболее мощных техник, доступных для фармацевтического анализа. Комбинация этого метода с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ/МС) стала одной из самых востребованных комбинированных техник для анализа лекарственных средств, включая биомедицинские и биологические, а также в исследованиях метаболизма лекарственных средств (как *in vitro*, так и *in vivo*), анализе и идентификации примесей и продуктов деградации в лекарственных средствах, а также в анализе примесей энантиомеров. Еще одной быстроразвивающейся комбинацией методов является сочетание ВЭЖХ/спектроскопия ядерно-магнитного резонанса, позволяющее достичь быстрой и детальной структурной характеристики сложных смесей. ВЭЖХ-ЯМР, а также ВЭЖХ-ЯМР, интегрированная с МС, (ВЭЖХ-ЯМР-МС) применяются для анализа лекарственных средств, в частности при выделении и установлении структур примесей, продуктов деградации, метаболитов *in vitro* и *in vivo*, а также для создания библиотек данных.

Таким образом, современное состояние вопроса развития и совершенствования методов анализа, применяемых для контроля качества лекарственных средств, характеризуется введением новых методов и модификаций существующих, а также использованием сочетаний отдельных методов для решения вопросов, связанных с разработкой и анализом лекарственных средств.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/550/a0lsm6drr4k51g9u1c5gs4y9ttahbmd/Lyakina\\_MN\\_Bagirova\\_VL\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/550/a0lsm6drr4k51g9u1c5gs4y9ttahbmd/Lyakina_MN_Bagirova_VL_p.pdf)

*Бендрышева С.Н.*

## **Практические аспекты определения активности гепаринов хромогенным методом (анти-Па факторная активность и анти-Ха факторная активность)**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Хромогенные методы определения активности таких лекарственных средств (ЛС), как нефракционированные гепарины (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) в последнее время получили широкое распространение. Данные методы позволяют определять анти-Ха факторную активность и анти-Па факторную активность ЛС НФГ и ЛС НМГ благодаря использованию хромогенных субстратов, специфичных для фактора Ха и для фактора Па соответственно. Хромогенными методами определяют такие показатели качества ЛС НФГ, как «Подлинность» (по отношению значений анти-Ха факторной активности к значению анти-Па факторной активности) и «Количественное определение» (анти-Па факторная активность). Контроль качества ЛС НМГ проводят по показателям «Подлинность» (по отношению значений анти-Ха факторной активности к значению анти-Па факторной активности) и «Количественное определение» (анти-Ха факторная активность, анти-Па факторная активность).

Методики определения анти-Па факторной активности НФГ или НМГ включают три стадии. На первой стадии к НФГ или НМГ добавляют антитромбин. Образуется комплекс [гепарин-антитромбин], который ингибирует часть фактора Па, вносимого в систему в избытке (стадия 2). Оставшийся незаингибированный фактор Па катализирует процесс отщепления *para*-нитроанилина (pNA) от синтетического субстрата, специфичного для фактора Па (стадия 3). Количество выделившегося pNA обратно пропорционально анти-Па факторной активности НФГ или НМГ. Методики определения анти-Ха факторной активности НФГ или НМГ также включают в себя три стадии. На первой стадии к НФГ или НМГ добавляют антитромбин. Образуется комплекс [гепарин-антитромбин], который ингибирует часть фактора Ха, вносимого в систему в избытке (стадия 2). Оставшийся незаингибированный фактор Ха катализирует процесс отщепления pNA от синтетического субстрата, специфичного для фактора Ха (стадия 3). Количество выделившегося pNA обратно пропорционально анти-Ха факторной активности НФГ или НМГ. Проверку достоверности результатов испытания и расчет активности проводят, используя статистическую модель параллельных линий. Основной подход определения активности с помощью данной модели состоит в том, чтобы экспериментально измерить значение коэффициента, связывающего действительную активность образца с его предполагаемой активностью, которую брали в расчет при разведении ЛС в ходе испытания.

Для корректного проведения испытания необходимо выполнять ряд требований: 1) значения активностей растворов стандартного образца  $S_1$ - $S_4$  должны находиться в диапазоне, указанном в фармакопейной статье (активности  $S_1$  и  $S_4$  не обязаны совпадать с границами диапазона); 2) выбранные значения активностей растворов  $S_1$ - $S_4$  должны находиться в области линейной зависимости оптической плотности от логарифма активности; 3) шаг разведения (отношение активности предшествующего раствора  $S_n$  или  $T_n$  к активности последующего раствора  $S_{n+1}$  или  $T_{n+1}$  соответственно) должен быть постоянным и одинаковым для растворов стандартного и испытуемого образца; 4) значения активностей растворов стандартного образца  $S_1$ - $S_4$  и предполагаемые значения активностей растворов испытуемого образца  $T_1$ - $T_4$ , рассчитанные исходя из заявленной активности, должны быть одинаковыми; 5) температура реакционной среды должна быть постоянной, и отсчет времени инкубации необходимо проводить с момента внесения реагента в реакционную смесь.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/853/k618mkd4h2hwubazz1lwxeq6ks73qh3/Bendrysheva\\_SN\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/853/k618mkd4h2hwubazz1lwxeq6ks73qh3/Bendrysheva_SN_p.pdf)



*Швец С.В.*

## **Рекомендации к оценке родственных примесей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в многокомпонентных лекарственных препаратах**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Оценка родственных примесей в препаратах, содержащих несколько действующих веществ, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) вызывает наибольшие сложности при экспертизе качества лекарственных средств (ЛС) в части идентификации примесей и проверки пригодности хроматографической системы.

Идентификация примесей необходима с целью отнесения примесей к тому или иному компоненту ЛС, или к технологическим (производственным) примесям (которые, как правило, не учитывают в расчетах), что необходимо для корректного нормирования содержания родственных примесей, а также с целью учета факторов отклика отдельных примесей, используемых в расчетах.

Идентификация примесей может проводиться по относительным временам удерживания; с использованием соответствующих фармакопейных стандартных образцов или стандартных образцов предприятия; с использованием образцов ЛС с повышенным содержанием примесей, подвергнутых обработке в «стрессовых» условиях.

Проверка пригодности хроматографической системы должна включать в себя следующие требования: на хроматограмме «холостого раствора» не должно наблюдаться значимых пиков при используемых длинах волн детектирования в области времен удерживания пиков примесей, относящихся к тому или другому действующему веществу; фактически полученная хроматограмма стандартного образца смеси родственных примесей (фармакопейного стандартного образца или стандартного образца предприятия) образца, подвергнутого «стрессовой» обработке, должна быть сопоставима с хроматограммой, прилагаемой к используемому образцу, на ней должны быть четко идентифицированы целевые (реперные) пики; проверка чувствительности хроматографической системы должна проводиться по оценке отношения сигнал/шум (не менее 10:1), которая проверяется для каждого из действующих веществ при используемой длине волны детектирования; должна быть предусмотрена оценка хроматографических параметров пиков действующих веществ, которые участвуют в расчетах (относительное стандартное отклонение площади пика, фактор асимметрии пика и эффективность хроматографической колонки).

Идентификацию примесей проводят по следующему алгоритму: на хроматограмме раствора для идентификации пиков (проверки пригодности), фактически полученной при проведении испытания, определяют реперные пики путем сопоставления их относительных времен удерживания и порядка выхода пиков с относительными временами удерживания (RRT) и порядком выхода соответствующих пиков, указанных в нормативной документации; проводят идентификацию пиков, присутствующих на хроматограмме испытуемого раствора, используя данные фактической хроматограммы раствора для идентификации пиков значения RRT пиков, приведенных в нормативной документации. При необходимости проводят дифференцированную оценку хроматограмм испытуемого раствора при разных длинах волн. В случае, если идентификация отдельных пиков примесей, относящихся к конкретному действующему веществу, затруднена, проводят сравнение УФ-спектров данных примесей (по количеству и положению максимумов поглощения) с УФ-спектрами соответствующих действующих веществ, полученные с использованием диодно-матричного детектора.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/3a6/vqp9nc1pp2nped7tls1p2ge4jgcqe4cg/Shvets\\_SV\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/3a6/vqp9nc1pp2nped7tls1p2ge4jgcqe4cg/Shvets_SV_p.pdf)

*Моисеев С.В., Кузьмина Н.Е.*

## **Использование метода ЯМР-спектроскопии для оценки показателей качества природных и модифицированных полисахаридов**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Полисахариды широко используются в клинической практике для профилактики и лечения различных заболеваний. Проблема контроля их качества связана с необходимостью применения целого комплекса хроматографических методов анализа (газовой, жидкостной, гель-проникающей хроматографии). Использование метода ЯМР-спектроскопии позволит с успехом решать те же задачи более эффективно. Цель работы – показать возможность использования ЯМР-спектроскопии для подтверждения подлинности, определения средневесовой молекулярной массы и степени модификации природных и модифицированных полисахаридов. На примере вакцинных препаратов на основе модифицированных липополисахаридов (мЛПС) подтипов 1b, 2a, 3a, 6, Y, предназначенных для профилактики дизентерии Флекснера, показана возможность использования ЯМР-спектроскопии на ядрах  $^{13}\text{C}$  для идентификации и подтверждения их подлинности. Отмечено, что включение в соответствующий раздел нормативной документации значений химических сдвигов характеристических сигналов аномерных атомов углерода с указанием их доверительных интервалов позволит эффективно решать задачи подтверждения подлинности липополисахаридных вакцин.

Предложено использовать метод ЯМР-спектроскопии для быстрого и надежного определения степени молярного замещения (МЗ) гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК) без использования стандартных образцов и при минимальной пробоподготовке.

Показана возможность использования метода диффузионно-упорядоченной спектроскопии ЯМР (Diffusion Ordered Spectroscopy, DOSY) для оценки молекулярной массы (ММ) пуллуланов, декстранов и ГЭК. С использованием стандартных образцов декстранов подобраны универсальные параметры DOSY-эксперимента, применимые для расчета ММ не только декстранов, но и пуллуланов и ГЭК. На основе экспериментальных значений коэффициентов самодиффузии (D) выведена графические зависимости величин ММ полисахаридов от D, описываемые соответствующими степенными функциями с коэффициентами детерминации, близкими к единице. При логарифмировании степенных функций получены линейные зависимости. Установлено, что лекарственные субстанции ГЭК и используемые для определения их ММ стандартные образцы ГЭК не однотипны по степени модификации (величине МЗ). Как следствие, при равных молекулярных массах они имеют различные значения D. Неоднотипность по величине МЗ молекул стандартных образцов и фармацевтических субстанций ГЭК является причиной большой погрешности определения ММ с использованием транспортных методов аналитической химии (гель-проникающая хроматография, DOSY-ЯМР), поэтому степень МЗ ГЭК необходимо учитывать при определении ММ данными методами. Было показано, что с включением в регрессионное уравнение  $\lg\text{MM}=\text{f}(\lg\text{D})$  величины  $\lg\text{MЗ}$  погрешность определения ММ полисахаридов методом DOSY не превышает 5%.

Таким образом, использование ЯМР-спектроскопии для подтверждения подлинности, определения средневесовой молекулярной массы и степени модификации природных и модифицированных полисахаридов имеет ряд преимуществ перед другими физико-химическими методами анализа, а включение его в нормативную документацию для оценки данных показателей качества будет полностью экономически оправданным.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/565/3f9voo7h6hbjq20pcsucx1hxobsw3lwi/Moiseev\\_SV\\_Kuzmina\\_NE\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/565/3f9voo7h6hbjq20pcsucx1hxobsw3lwi/Moiseev_SV_Kuzmina_NE_p.pdf)

*Щукин В.М., Овсиенко С.В.*

**Методические рекомендации по разработке и валидации  
методик определения элементных токсикантов  
в лекарственном растительном сырье и лекарственных  
растительных препаратах спектральными методами  
с индуктивно связанной плазмой**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Изменение подхода к определению содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье (ЛРС) и лекарственных растительных препаратах (ЛРП) (с суммарного калориметрическим методом на селективный спектральными методами) привело к тому, что многие производители этого вида лекарственной продукции не смогли учесть новые требования в регистрационных досье. Методики часто нуждаются в уточнении, их валидационные протоколы не содержат все необходимые данные. Проблемы, возникшие при оформлении регистрационного досье, потребовали разработки методических рекомендаций производителям лекарственных препаратов на растительной основе.

**Цель работы** – предложение конкретных рекомендаций производителям по разработке и валидации аналитических методик определения элементных токсикантов в ЛРС и ЛРП, касающихся выбора материалов и реактивов, способов минерализации органической матрицы, методов анализа, определения основных валидационных параметров и оценки их приемлемости, а также оформления раздела «Определение тяжелых металлов» в нормативной документации.

**Материалы и методы:** исследование основано на анализе и обобщении данных научной литературы, требований российских и зарубежных стандартов, методических указаний и руководств по инструментальным методам анализа, Государственной фармакопеи Российской Федерации, Фармакопеи США, Европейской фармакопеи, проекта Фармакопеи ЕАЭС, собственном экспериментальном опыте.

**Результаты и обсуждение:** специфика методик количественного определения элементных примесей в биологических объектах заключается в жестких условиях минерализации пробы и значительном влиянии органической матрицы на результаты анализа. В работе приведен сравнительный анализ требований российской и зарубежных фармакопей к пробоподготовке ЛРС и препаратов на его основе (способам минерализации, используемым реактивам) и методам элементного анализа. Показано, что основные ошибки производителей связаны с игнорированием влияния органической матрицы на результат измерения и отсутствием согласования между номинальной концентрацией определяемой примеси и используемым диапазоном калибровочной кривой. Приведены параметры, необходимые к определению при проведении валидационных испытаний, а также критерии приемлемости этих параметров в аналитических методиках определения тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС и ЛРП.

**Заключение:** применение стандартных образцов, в которых тяжелые металлы находятся в виде неорганических солей и не связаны с органическими соединениями, некорректно. Для ряда валидационных параметров в отечественной фармакопее отсутствуют критерии их приемлемости. В этом случае рекомендуется использовать критерии, приведенные в фармакопее ЕАЭС, а также в Европейской фармакопее или Фармакопее США.

Скачать презентацию: [https://www.regmed.ru/upload/iblock/30f/yhlqvzjpi1ssdu83jdazijx74gohi4q7/Schukin\\_VM\\_Ovsienko\\_SV\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/30f/yhlqvzjpi1ssdu83jdazijx74gohi4q7/Schukin_VM_Ovsienko_SV_p.pdf)

## *Вопросы фармаконадзора*

*Букатина Т.М.*

### **Принципы составления плана управления рисками в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора Евразийского экономического союза**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Система фармаконадзора играет одну из ключевых ролей в обеспечении безопасности и эффективности применения лекарственных препаратов (ЛП). Процесс управления рисками необходим для обеспечения применения определенного ЛП или совокупности ЛП при максимально возможном превышении пользы над рисками как для каждого пациента, так и для целевых популяций. Отсутствие процесса управления рисками, связанными с применением ЛП, может неблагоприятно отразиться на состоянии здоровья населения в целом. Оценка рисков производится при составлении плана управления рисками (ПУР) ЛП. В процессе подготовки ПУР происходит идентификация и оценка рисков, разрабатываются меры по их минимизации и в дальнейшем производится оценка эффективности этих мер. Таким образом, ПУР является одним из важных ключевых документов управления рисками, которые возникают при применении ЛП.

Цель работы – рассмотрение основных требований Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС), предъявляемых к ПУР, и анализ проблем, возникающих при подготовке этого документа.

Требования к предоставлению ПУР, к его структуре, содержанию каждой части и модулей, последовательности анализа каждой проблемы по безопасности ЛП закреплены в Правилах надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. В составе регистрационного досье для лекарственных препаратов, регистрируемых по Правилам ЕАЭС, держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) должен представлять ПУР, который отражает систему управления рисками для данного препарата на территориях государств – членов ЕАЭС.

На основании проведенного анализа соответствия ПУР, предоставляемых ДРУ в составе регистрационного досье, требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС выделены следующие наиболее частые ошибки при составлении данного документа: представление ПУР, который отражает систему управления рисками ЛП для государств – членов Евразийского экономического союза; несоответствие структуры ПУР требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС; отсутствие описания эпидемиологии показаний для применения по целевым популяциям на территории стран ЕАЭС; для воспроизведенных препаратов – отсутствие обоснования того, что информация, представляемая в части спецификации по безопасности ПУР, основана на данных по безопасности оригинального препарата; включение в модуль CVII части II ПУР не всех важных рисков, которые были установлены в доклинических и клинических исследованиях, либо отсутствие обоснования не включения рисков, выявленных в доклинических и клинических исследованиях; отсутствие в модуле CVIII части II ПУР обобщенных данных по важной отсутствующей информации относительно проблем по безопасности ЛП; отсутствие разработанных ДРУ дополнительных мероприятий по фармаконадзору при указании в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения / инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, что лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу; отсутствие протоколов и краткого обзора предлагаемых и выполняемых исследований в рамках плана по фармаконадзору (Приложения к ПУР) при наличии дополнительных мероприятий по фармаконадзору; представление не для всех важных идентифицированных и важных потенциальных рисков, описанных в модулях CVII и CVIII части II ПУР, информации о мерах по минимизации рисков; отличия в формулировках названий важных идентифицированных и важных потенциальных рисков в разных разделах ПУР.

**Скачать презентацию:** [https://www.regmed.ru/upload/iblock/1bf/ldt2awpnuk49hil7ym4kt5u6vy4xbsms/Bukatina\\_TM\\_p.pdf](https://www.regmed.ru/upload/iblock/1bf/ldt2awpnuk49hil7ym4kt5u6vy4xbsms/Bukatina_TM_p.pdf)