

3. Глоссарий

Определения, приводимые ниже, относятся к терминам, которые используются в этом руководстве. Их значения могут отличаться от определений, даваемых в других контекстах.

Клинические испытания

Любое системное изучение фармацевтических продуктов на людях, как на больных, так и на добровольцах, с целью обнаружить или подтвердить эффекты, идентифицировать любые побочные реакции исследуемого препарата, изучить процессы абсорбции, распределения, метаболизма и выведения продукта из организма для установления его эффективности и безопасности.

Клинические испытания обычно разделены на фазы I—IV. Трудно установить четкие различия между этими фазами, и существует ряд мнений относительно деталей и методологии такого разделения. Однако отдельные фазы, основанные на целях, связанных с клиническими разработками фармацевтического продукта, кратко могут быть охарактеризованы следующим образом:

Фаза I. Проведение первых клинических испытаний нового активного ингредиента или новой лекарственной формы, чаще всего на здоровых добровольцах.

Фаза II. Цель этих терапевтических поисковых изучений — определение активности и оценка кратковременной безопасности активного ингредиента для больных, страдающих заболеваниями, или условий, для которых эти препараты предназначены. Исследования проводятся на ограниченном числе больных, и часто на более поздних стадиях сравнительного (например, с контролем плацебо) плана. Эта фаза часто связана с определением подходящего ряда/режима доз и (если возможно) выяснением взаимосвязи “доза—ответ”, для того чтобы обеспечить оптимальные основы для проекта интенсивных терапевтических испытаний.

Фаза III. Эта фаза включает изучения, проводимые на большой (возможно изменяющейся) группе больных с целью определения кратковременного и длительного баланса “безопасности — эффективности” лекарственных форм, составленных из активных ингредиентов, и оценки общей и относительной ценности. Надлежит изучать типы и профили любых часто встречающихся побочных реак-

ций и выявлять особенные свойства препарата (например, относящиеся к делу клинические взаимодействия лекарственных препаратов, факторов, приводящих к различным эффектам, таким как влияние возраста). Исследования желательнее проводить с двойными слепыми произвольными выборками, однако и другие проекты могут быть приемлемыми, например долговременное изучение безопасности лекарственного препарата. В общем, условия, в которых проводятся испытания, должны по возможности приближаться к нормальным условиям применения препарата.

Фаза IV. В этой фазе изучение проводят после того, как фармацевтический препарат поступил на рынок. Оно основано на характеристиках продукта, на которые было получено разрешение в отношении поступления препарата на рынок, и как обычно бывает изучение проводится в форме постмаркетингового надзора, оценки терапевтической ценности и стратегии лечения. Хотя методы могут быть различными, к фазе IV должны применяться одни и те же научные и этические стандарты, которые использовались в изучении перед поступлением препарата на рынок. После поступления препарата на рынок клинические испытания, планируемые для изучения новых сведений о препарате, новых методов применения лекарственного средства или новых комбинаций и т.д., обычно рассматриваются как испытания нового фармацевтического продукта.

исследуемый продукт

Любой фармацевтический продукт (новый или уже упоминаемый) или плацебо, который исследуется или используется как эталон в клинических испытаниях.

исследователь

Лицо, ответственное за испытания или за защиту прав, здоровья и защиту здоровья субъекта, на котором проводят клинические испытания. Исследователь должен быть лицом с соответствующей квалификацией, с юридическим разрешением практиковать в медицине или стоматологии.

контролер

Лицо, назначенное (или ответственное) спонсором для контролирования и отчета проведения испытаний и проверки данных.

ордер

Инструкция к процессу, упаковке и/или транспортировке определенного количества исследуемого продукта.

фармацевтический продукт

Для целей данного приложения этот термин определяется так же, как и в руководстве ВОЗ по НКП [3], т.е. как любое вещество или комбинация веществ, которые применяются с терапевтической, профилактической или диагностической целями или предназначены для модификации физиологических функций и представлены в лекарственных формах, пригодных для применения человеком.

файл(ы) спецификации продукта

Эталонные файлы, содержащие всю необходимую информацию к проекту, необходимую для написания детальной инструкции к процессу получения продукта, упаковке, маркировке, испытанию контроля качества, выпуску партии, условиям хранения и транспортировки.

протокол

Это документ, который дает основу, логическое обоснование и ставит цели для испытаний, а также описывает проект, методологию и организацию, включая статистические расчеты и условия, в которых он будет осуществляться. Этот документ должен быть датирован и подписан исследователем/институтом, который проводит испытания, а также спонсором и, кроме того, может представлять собой контракт.

транспортировка/отправка

Сбор, упаковка для транспортировки, отправление заказанных медицинских препаратов для клинических испытаний.

спонсор

Отдельное лицо, компания, институт или организация, которые несут ответственность за начало, устройство и/или финансирование клинических испытаний. Когда исследователь начинает проводить такие испытания независимо и несет полную ответственность за них, то он также играет роль спонсора.

4. Гарантия качества

Гарантия качества фармацевтических продуктов была определена и обсуждалась в деталях в руководстве по НПП [2, с. 30—32].

Качество лекарственных форм на стадии клинических испытаний (фаза III) должно быть охарактеризовано, и необходимо гарантировать то же самое качество, которое получено при обычном процессе производства препарата. Система гарантии качества, планируемая, установленная и проверенная производителем, должна быть описана с учетом принципов НПП в той степени, в которой они приложимы к данному вопросу. Эта система должна охватывать промежуточный участок между производителем и местом проведения испытаний (например, транспортировку, хранение, случайно добавленную маркировку).

5. **Утверждение¹**

Некоторые процессы производства препаратов для исследовательских работ, которые не получили разрешения для поступления на рынок, не могут быть утверждены в той же степени, которая необходима для обычного производственного процесса. Спецификации продукта и производственные инструкции могут изменяться в процессе разработки. Это повышенное усложнение в производственном процессе требует высокоэффективной системы гарантии качества.

Для стерильных продуктов не должно быть снижения степени утверждения требуемого стерилизующего оборудования. Утверждение асептического процесса представляет собой особую проблему, когда размер партии невелик, так как число наполненных единиц может быть неадекватно для процесса утверждения. Наполнение и запечатывание, которое часто делается вручную, может компрометировать производство стерильных продуктов. Поэтому следует уделять большее внимание контролю окружающей среды.

6. **Жалобы**

Заключения любого исследования, проводимого в ответ на жалобу, должны обсуждаться производителем и спонсором (если они различны) или лицами, ответственными за производство и ответственными за соответствующее

¹ Дополнительные советы по вопросам утверждения см. в приложении 6.

клиническое испытание, для того чтобы оценить любое потенциальное влияние на испытание или на разработку препарата с целью выяснения причин и внесения любого необходимого исправления.

7. Изъятие лекарственного препарата

Процедура изъятия препарата должна быть понятной спонсору, исследователю и советнику, помимо лиц, ответственных за этот отзыв, как указано в руководстве по НПП [2, с. 38—39].

8. Персонал

Хотя, вероятно, число сотрудников, включенных в работу, невелико, люди персонально должны нести ответственность за производство и контроль качества. Все шаги производственного процесса следует проводить под контролем четко индивидуально ответственных лиц. Персонал, связанный с разработкой продукта, участвующий в производственном процессе и контроле качества, следует инструктировать на основе положений НПП.

9. Помещение и оборудование

В процессе производства препарата, предназначенного для исследовательских целей, в одном и том же помещении и в одно и то же время могут находиться в обращении и другие продукты, что усиливает необходимость устранять всевозможный риск загрязнения, включая перекрестное загрязнение. Особое внимание следует уделить линейной очистке, чтобы избежать путаницы. Утвержденные процедуры очистки следует проводить для предотвращения перекрестного загрязнения.

При получении особых препаратов, на которые ссылаются в разделе 11.20 руководства по НПП [2, с. 52], проведение работы может быть приемлемым в местах, специально предназначенных и с благоприятными условиями. Так как токсичность материалов может быть недостаточно известной, очистка приобретает особую важность. Следует принимать во внимание растворимость продукта и наполнителей в различных очищающих агентах.

Исходные материалы

На последовательность производства может оказывать влияние качество исходных материалов. Их физические, химические и, когда необходимо, микробиологические свойства необходимо определить, документировать в их спецификациях и контролировать. Существующие стандарты, представленные в компендиуме, при их наличии, следует учитывать. Спецификации, разработанные для активных ингредиентов, должны быть как можно понятней и отражать современное состояние науки. Спецификации активных и неактивных ингредиентов следует периодически пересматривать.

Подробная информация о качестве активных и неактивных ингредиентов, так же как и упаковочных материалов, должна быть максимально доступной, для того чтобы распознать и, если необходимо, внести поправку в любые изменения в процесс получения продукта.

Химические и биологические эталонные стандарты, предназначенные для аналитических целей

Следует использовать эталонные стандарты из авторитетных источников (ВОЗ или национальные стандарты), если это возможно. В противном случае эталонное вещество (вещества) необходимо изготовить, испытать и выпустить в качестве эталонного материала (материалов) тем, кто производит фармацевтические продукты, предназначенные для исследовательских целей, или тем, кто производит активные ингредиенты, используемые в производстве этого продукта.

Принципы, приложимые к эталонным продуктам, используемым в клинических испытаниях

В испытаниях, когда препарат для исследования сравнивается с препаратом, предназначенным для рынка, должны быть выделены этапы, для того чтобы убедиться в целостности и качестве эталонных продуктов (конечная лекарственная форма, упаковочный материал, условия хранения и т.д.). Если в продукте выявляются значитель-

ные изменения, сведения об этом должны быть доступны (например, о стабильности, сравнительной растворимости), чтобы показать, что эти изменения не повлияли на качественные исходные характеристики продукта.

11. **Документация**

Спецификации (для исходных материалов, первичного упаковочного материала, промежуточных и исходных продуктов, а также для конечных продуктов), оригинальная формула, инструкции относительно получения и расфасовки можно часто изменять на основе новых экспериментов в разработке препаратов, предназначенных для использования в исследовательских целях. Каждый новый вариант должен учитывать самые последние данные и включать ссылки на предыдущие варианты для того, чтобы иметь возможность проследить процесс. Логические обоснования изменений должны быть оговорены и записаны.

Записи получения и расфасовки партии препарата должны сохраняться не менее 2 лет после окончания или перерыва в клинических испытаниях или после утверждения продукта, предназначенного для исследовательских работ.

Приказ

По приказу можно потребовать производства и/или расфасовки определенного числа единиц и/или их транспортировки. Его может отдать спонсор производителю препаратов, предназначенных для исследовательских работ. Приказ следует отдавать в письменном виде (хотя он может и пересылаться электронными средствами) в точной формулировке, чтобы не возникали разночтения; его следует завизировать персонально со ссылкой на утвержденную папку по спецификации продукта (см. ниже).

Папка (папки) по спецификации продукта

Папка (или папки) по спецификации продукта должны содержать информацию, необходимую для проекта, в виде детально написанной инструкции к процессу производства, расфасовке, тестированию контроля качества, выпускаемым партиями, условиям хранения и транспортировке. В ней следует указать поименно ответственных лиц за

выпуск партии (см. ссылку 2, с. 139). Папка должна постоянно обновляться, согласно современным требованиям и в то же самое время содержать соответствующее прослеживание предыдущих вариантов.

Спецификации

При разработке спецификаций особое внимание следует уделять тем характеристикам, от которых зависит эффективность и безопасность фармацевтического продукта, а именно:

- точность терапевтических или стандартных доз: гомогенность, однородность содержания;
- высвобождение активных ингредиентов из лекарственных форм: время растворения и т.д.;
- оценка стабильности, если необходимо, в ускоренных условиях, первичные условия хранения и срок годности препарата.

Кроме того, размеры упаковки должны отвечать требованиям клинических испытаний.

Спецификации могут быть изменены по мере дальнейших разработок процесса производства препарата. Однако изменения следует проводить в соответствии с написанной процедурой, они должны быть подписаны ответственным лицом и ясно изложены. Спецификации должны базироваться на доступных научных данных, на современном состоянии технологии, а также на требованиях регулирующих органов и фармакопей.

Оригинальные формулы и инструкции к производственному процессу

Они могут быть изменены на основании проведенных опытов, но следует принимать во внимание любые влияния на стабильность и прежде всего на биозэквивалентность между партиями конечных продуктов. Изменения должны проводиться в соответствии с написанной процедурой, подписаны ответственным лицом и ясно изложены.

Иногда нет необходимости давать оригинальные формулы и инструкции производственного процесса, но для каж-

¹ См. приложение 5.

дого производственного этапа или поставок следует представлять в соответствии с написанной инструкцией протокольные записи. Эти записи особенно важны при составлении последнего варианта документов, которые будут использованы в постоянном производственном процессе.

Инструкции к расфасовке

Число упакованных единиц должно быть установлено перед началом расфасовки. Следует принимать во внимание число единиц, необходимых для проведения контроля качества, и число образцов из каждой партии, используемое в клинических испытаниях, которое служит эталоном для дальнейших повторных проверок и контроля. Согласование нужно проводить в конце расфасовочного и маркировочного процессов.

Инструкции к маркировке

Информация, представленная на этикетке, должна включать:

- фамилию спонсора;
- предупреждение: “только для клинических исследований”;
- ссылку на число испытаний, которые будут проведены;
- номер партии;
- число включенных в испытание больных¹;
- условия хранения;
- срок годности (месяц/год) или дата повторного контроля.

Дополнительную информацию можно поместить в соответствии с порядком (например, инструкция к дозированию, период лечения, стандартные предостережения). Для проведения слепых опытов номер партии может быть оговорен отдельно (см. также “Слепые операции” на с. 136). Копии каждого типа маркировки следует сохранять в записи, касающейся расфасовки партии.

Записи процесса производства и расфасовки партии

Записи о течении процесса и расфасовки партии следует вести достаточно подробно, прослеживая шаг за шагом

¹ Это не обязательно включать на производстве, но может быть добавлено на последующих стадиях.

последовательность операций. Они должны содержать любые соответствующие замечания, которые повышают существующие знания, касающиеся продукта, позволяют улучшать производственные операции и обосновывать используемые приемы.

Кодирующие системы (или метод слепого отбора)

Процедуры должны быть определены для производства, распространения, обращения и сохранения любого используемого кода для слепого отбора при расфасовке продукта, предназначенного для исследовательских работ.

Кодирующие системы следует применять для того, чтобы осуществлять собственную идентификацию “слепых” препаратов. Код вместе с перечнем методов слепого отбора должен помочь проведению собственной идентификации препарата, включая любое прослеживание кодов и номеров партий продукта перед проведением слепых опытов. Кодирующая система должна позволить определить без задержки в чрезвычайных ситуациях идентичность препарата, необходимого для действенного лечения и принимаемого отдельными лицами.

12. Производство

Препараты, предназначенные для использования в клинических испытаниях (поздняя фаза II и фаза III в исследованиях), должны, на сколько это возможно, производиться на лицензионных предприятиях, например:

- опытный завод, изначально предназначенный и используемый в процессах разработки препаратов;
- небольшие по масштабам производства (иногда называемые “аптеками”)¹ предприятия, отделенные и от опытного завода компании, и от рутинного производства;
- крупномасштабная производственная линия, соединенная с производственными материалами в укрупненных партиях, например в процессе фазы III клинических испытаний и первых коммерческих партий;

¹ Некоторые производители применяют термин “аптека” для обозначения других типов производств, например площадей, где приготавливают и распределяют исходные материалы и составляются партии.

- нормальная производственная линия, используемая для производства лицензионных коммерческих партий, а также иногда для производства фармацевтических препаратов для исследования, если число, например, заказанных ампул, таблеток или других лекарственных форм достаточно велико.

Отношение между размером партии фармацевтического препарата для исследования, произведенного на опытном заводе или мелком предприятии, к размерам планируемой полной партии сильно изменяется в зависимости от требуемой партии опытного завода или “аптеки” и способностью, доступной при полномасштабном производстве.

Настоящее руководство применимо для лицензированных предприятий первого и второго типа. Легче гарантировать соответствие НПП на предприятиях второго типа, так как процесс производства остается постоянным при производстве продукта и обычно не изменяется с целью дальнейшей разработки процесса. Предприятия остальных типов должны подчиняться всем правилам НПП, предназначенных для фармацевтических продуктов.

Однако административно производитель имеет другие возможности, а именно разорвать договор на производство исследовательских препаратов. Однако технически лицензированное предприятие будет одним из вышеупомянутых предприятий. В контракте должно быть ясно сказано, *inter alia*, что фармацевтические продукты применяются в исследовательских целях. Весьма существенную роль играют тесное сотрудничество между партнерами, заключившими договор.

Этапы производственного процесса

Утвержденные процедуры бывают не всегда пригодны в течение разработки, когда бывает трудно сказать заранее, каковы будут критические параметры, и контролирование отдельных этапов процесса может оказать помощь в контроле этих параметров. Предварительные параметры производства препарата и контроль отдельных этапов процесса обычно выводятся из экспериментов, проводимых с аналогичными продуктами. Требуется аккуратное заключение ответственного персонала для того, чтобы сформулировать необходимые инструкции и постепенно приспособить их к приобретенному опыту в производстве продукта.

Для стерильных продуктов, предназначенных для исследования, гарантия стерильности должна быть не менее важной, чем для лицензированных продуктов. Процедура очистки должна быть утверждена надлежащим образом и быть соответствующей в свете неполного знания о токсичных свойствах продукта, предназначенного для исследовательских целей. В тех случаях, когда такие процессы, как смешивание, не утверждены, может потребоваться проведение дополнительной контрольной проверки качества.

Расфасовка и маркировка

Расфасовка и маркировка препаратов, предназначенных для исследовательских целей, по-видимому, более сложное дело и больше подвержено ошибкам (которые в свою очередь трудно определить), когда используются “слепые” этикетки по сравнению с теми, которые предназначены для лицензионных препаратов. Контролирующие процедуры, такие как согласование этикеток, линейная очистка и т.д., а также независимая проверка качества контролирующим штатом должны быть соответственно усилены.

Расфасовка должна гарантировать, что продукт для исследования остается в надлежащих условиях в процессе транспортировки и хранения на промежуточных участках. Любое открывание или нарушение наружной упаковки в процессе транспортировки должно быть легко замеченным.

Слепые операции

При изготовлении “слепого” препарата контролирование в ходе процесса включает проверку одинаковости внешнего вида и любых других требуемых характеристик, различных продуктов, с которыми проводят сравнение.

13. Контроль качества

Так как процессы могут быть не стандартизированы или не полностью утверждены, то проверка конечного продукта становится более важной в гарантировании того, что каждая партия удовлетворяет требованиям спецификации.

Выпуск продукта часто проводят в два этапа: до и после окончательной расфасовки¹.

1. Оценка массы продукта: она должна охватывать все относящиеся к делу факторы, включая условия производства, результаты тестирования в ходе процесса, рассмотрение производственной документации и соответствие папке спецификации и приказу.
2. Окончательная оценка продукта: должна охватывать, помимо оценки массы продукта, все относящиеся к делу факторы, включая условия расфасовки, результаты проверок в ходе процесса, рассмотрение документации, касающейся расфасовки, соответствие папкам сертификации продукта и приказы.

В случае необходимости контроль качества также используется для подтверждения подобия во внешнем виде и в других физических характеристиках, запаха и вкуса “слепых” препаратов для исследования.

Образцы каждой партии должны оставаться в исходном контейнере для изучения или в подходящем общем контейнере не менее 2 лет после завершения или выполнения соответствующих клинических испытаний. Если образцы не сохраняются в упаковке, используемой для исследования, следует сохранять данные о стабильности, чтобы обосновывать срок хранения, указанный на пакете.

14. **Транспортировка, возврат и уничтожение**

Транспортировка, возврат и уничтожение неиспользованных продуктов должны проводиться в соответствии с записанными процедурами, заложенными в протоколе. Все неиспользованные продукты, отосланные с производства, насколько это возможно, или возвращаются производителю, или уничтожаются в соответствии с четко написанной инструкцией.

Транспортировка

Препараты для исследования должны транспортироваться в соответствии с приказом, отданным спонсором.

¹ Такая практика также существует в некоторых больших компаниях по отношению к лицензированным продуктам.

Партия товара отправляется исследователю только после следующей двухступенчатой процедуры: 1) выпуска продукта после контроля качества ("технический зеленый свет") и 2) разрешения на использование продукта, даваемого спонсором ("зеленый свет регламентирующих органов"). Оба разрешения должны быть записаны.

Спонсор должен гарантировать, что партия товара будет получена, и получить подтверждение правильности указания адресата, как установлено в протоколе.

Детальная опись партии продукта, сделанная производителем, должна быть подтверждена, и особо должно быть упомянуто установление адресата.

Возврат

Продукт, предназначенный для исследования, должен быть возвращен на согласованных условиях, определяемых спонсором, обусловленных в записанных процедурах и одобренных уполномоченными представителями.

Возвращенный продукт, предназначенный для исследовательских целей, должен быть четко идентифицирован и сохранен в предназначенных помещениях. Возвращенные медицинские продукты должны содержать опись. Ответственность исследователей и спонсоров более подробно представлена в руководстве ВОЗ по НКП [3].

Уничтожение

Спонсор несет ответственность за уничтожение неиспользованных продуктов для исследования, которые не должны поэтому уничтожаться производителем без предварительной санкции спонсора. Процесс уничтожения должен проводиться в соответствии с требованиями безопасности окружающей среды.

Процесс уничтожения должен быть документирован, как документируются все другие операции. Записи должны сохраняться спонсором. Если требуется уничтожить продукт, производитель должен доставить сертификат об уничтожении или расписку об уничтожении спонсору. Эти документы позволят четко идентифицировать включенные в них партии продукта.

Список литературы

1. *Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community*. Brussels, Commission of the European Communities, 1992.
2. Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов. В: *Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995: 18—116 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).
3. Руководящие принципы надлежащей клинической практики (Н КП) при испытаниях фармацевтических препаратов. В: *Использование основных лекарственных средств. Примерный перечень основных лекарственных средств (восьмой перечень). Шестой доклад Комитета экспертов ВОЗ*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1996: 133—191 (Серия технических докладов ВОЗ, № 850).

Приложение 8

Надлежащая практика производства: дополнительное руководство по производству медицинских препаратов из лекарственных растений¹

1. Глоссарий

Определения, которые будут приведены ниже, применимы к терминам, используемым в этом руководстве. Их значения могут отличаться от таковых в других контекстах.

составляющие компоненты с известной терапевтической активностью

Вещества или группы веществ, химический состав которых определен и вклад которых в терапевтическую активность растительного материала или препарата известен.

медицинские продукты из лекарственных растений

Медицинские препараты, содержащие в качестве активного компонента исключительно растительный материал и/или препараты. Этот термин обычно применим к конечному продукту. Если сведения относятся к неокончательному продукту, то об этом должно быть указано.

маркеры

Это составляющие компоненты препаратов из лекарственных растений, химический состав которых определен и которые применяются для контрольных целей. Маркеры обычно используются в тех случаях, когда составляющие компоненты с известной терапевтической активностью не обнаружены или не определены, и могут быть использованы для расчета количества растительного материала или препарата в конечных продуктах. В тех случаях, когда исследуется исходный материал, маркеры в материале рас-

¹ Руководства по оценке продуктов из лекарственных растений представлены в приложении 11.

тительного происхождения или в препаратах должны быть определены количественно.

лекарственное растение

Это растение (дикорастущее или культивированное), которое применяется в медицинских целях.

материал из лекарственных растений (грубый растительный материал, лекарственный препарат из растений)

Это лекарственные растения или его части, собранные для медицинских целей.

препараты из лекарственных растений

Толченые или измельченные в порошок лекарственные растения, экстракты, настойки, жирные или эфирные масла, смолы и смолоподобные вещества, бальзамы, отжатые соки и т.д., приготовленные из растительного материала, и препараты, полученные при фракционировании, очистке и концентрировании, но не включающие химически определенные выделенные ингредиенты. Растительный препарат может рассматриваться как активный ингредиент вне зависимости от того, известны ли составляющие с терапевтической активностью.

2. **Общие положения**

В отличие от обычных фармацевтических препаратов, которые, как правило, приготовлены из синтетических материалов с помощью воспроизводимых производственных технологий или методов, препараты из лекарственных растений изготовлены из материалов растительного происхождения, которые могут быть загрязнены или испорчены, различны по составу и свойствам. Кроме того, при производстве и контроле качества препаратов из лекарственных растений часто используются методики и технология, которые существенно отличаются от таковых, применяемых при обычном производстве лекарственных препаратов.

Контролирование исходного материала, хранение и процесс изготовления особенно важны, потому что сложна и изменчива природа растительного материала, изменчиво число и невелико количество определяемых активных ингредиентов, присутствующих в этом материале.

3. Помещения

Помещения для хранения

Лекарственные материалы растительного происхождения должны храниться в отдельных помещениях. Эти помещения следует хорошо вентилировать и оборудовать так, чтобы защитить эти материалы от проникновения насекомых и других животных, особенно грызунов. Следует проводить эффективные измерения, чтобы ограничить распространение животных и микроорганизмов, существующих на растительном материале, и предотвратить перекрестное загрязнение. Контейнеры необходимо размещать так, чтобы воздух свободно циркулировал между ними.

Особое внимание следует уделять чистоте помещений для хранения и поддерживать их в надлежащем состоянии, особенно, когда образуется пыль.

Хранение растений, экстрактов, настоек или других препаратов может потребовать специальных условий влажности и температуры или защиты от света. Следует принимать такие шаги, которые будут гарантировать обеспечение этих условий и их контролирование.

Производственные помещения

Для облегчения очистки и избежания перекрестного загрязнения всякий раз, когда образуется пыль, необходимо прибегать к особым предосторожностям в процессе отбора проб, взвешивания, смешивания и получения лекарственных препаратов растительного происхождения, например, используя пылеудалятели или специально предназначенные помещения.

4. Документация

Спецификации для исходных материалов

Помимо данных, представленных в разделах 14 и 18 "Надлежащей практики производства фармацевтических препаратов" [1], спецификации для препаратов из лекарственных растений должны включать, насколько это возможно, следующее:

- ботаническое название со ссылкой на авторов;
- детали источника растения (страна или область происхождения, где применяются методы культивации, время сбора, способ сбора, возможное использование пестицидов и т.д.);
- используется целое или часть растения;
- когда засушенное растение было куплено, система сушки;
- описание растительного материала, основанное на визуальном осмотре и/или микроскопическом контроле;
- соответствующие тесты на идентификацию, включающие, где уместно, идентификационные тесты на известные активные ингредиенты или маркеры;
- пробы, если нужно, на составляющие компоненты с известной терапевтической активностью или маркеры;
- подходящие методы для определения возможного загрязнения пестицидами и приемлемые ограничения для таких загрязнений;
- результаты тестов на токсические металлы или на возможные загрязнения инородными материалами и примесями;
- результаты тестов на микробиологические загрязнения и афлатоксины.

Любая обработка, проводимая с целью уменьшения грибкового и микробиологического загрязнения, должна документироваться. Инструкции для проведения таких процедур должны быть доступны и содержать описание процесса, тестов и пределов остаточных загрязнений.

Требования, предъявляемые к количеству и качеству

Эти требования могут быть выражены следующим путем:

1. Лекарственный материал растительного происхождения:
 - а) должно быть установлено количество растительного материала, или
 - б) количество этого материала может быть установлено в тех пределах, которые соответствуют определенному количеству составляющих компонентов с известной терапевтической активностью.

Пример:

*Название активного
ингредиента*

Количество

Sennae folium

а) 900 мг или б) 830—1000 мг,
соответствующих 25 мг гидрок-
сиантраценовым гликозидам, рас-
считанным как сенносид В

2. Приготовление препаратов из растений

- а) эквивалентное количество или отношение расти-
тельного материала к препарату, полученному из
растений, следует указывать (это не относится к
жирным или эфирным маслам), или
- б) количество растительного препарата может быть
указано в пределах, соответствующих определенно-
му количеству составляющих компонентов с из-
вестной терапевтической активностью (см. при-
мер).

Состав любого раствора или микстуры и физическое со-
стояние экстракта должны быть указаны.

Если в процессе производства лекарственного препарата
из растений добавляется любое другое вещество, для того
чтобы довести уровень составляющих компонентов до из-
вестной терапевтической активности или с любой другой
целью, эти добавленные вещества должны быть охаракте-
ризованы как “другие ингредиенты”, а настоящий экс-
тракт — как “активный ингредиент”.

Пример:

*Название активного
ингредиента*

Количество

Sennae folium

а) 125 мг этанолового экстракта
(8:1) или 125 мг этанолового экс-
тракта, эквивалент 1000 мг Sen-
nae folium, или б) 100—130 мг
этанолового экстракта (8:1), со-
ответствующего 25 мг гидрокси-
антраценовых гликозидов, рас-
считанных как сенносид В

Другие ингредиенты

Декстрин

20—50 мг

Спецификации для конечного продукта

Контрольные испытания для конечного продукта должны быть такими, которые позволят провести количественное и качественное определение активных ингредиентов. Если известна терапевтическая активность составляющих компонентов, она должна быть специфицирована и определена количественно. В тех случаях, когда это невозможно, спецификация должна быть основана на определении маркеров.

Если конечный продукт или препарат содержит несколько материалов растительного происхождения и количественное определение каждого активного ингредиента провести невозможно, то можно определить комбинированное содержание нескольких активных ингредиентов. Необходимость проведения таких процедур следует обосновывать.

Инструкции к процессу получения препаратов

В инструкции проведения процесса получения препарата необходимо перечислять различные операции, проводимые с растительным материалом, такие как высушивание, измельчение и просеивание, а также включать сведения о температуре, необходимой для проведения процесса высушивания, и методы, используемые для контролирования фрагментов и размеров частиц. Инструкции, касающиеся просеивания или других методов удаления инородных материалов, также должны быть представлены. Необходимо также представлять детали любых процессов, например, таких как окуливание, которое применяется для уменьшения микробного загрязнения, совместно с другими методами определения размера таких загрязнений.

Для получения препаратов из растений инструкции должны специфицировать любые средства и растворители, которые могут быть использованы, время и температуру, отмечаемую в процессе экстракции, а также любые методы концентрирования, которые могут потребоваться.

5. Контроль качества

Персонал лаборатории контроля качества должен в особенности обладать знаниями и опытом в работе с препаратами из растительного материала для того, чтобы прово-

дить идентификационные тесты, проводить проверку на предмет фальсификации, присутствия грибкового роста или заражения паразитами, отсутствия однородности в поставленной партии материала растительного происхождения и т.д.

Эталонные образцы растительного материала должны быть доступны для их использования в сравнительных испытаниях, например визуальных и микроскопических исследованиях и при хроматографии.

Отбор проб

Отбор проб должен проводиться персоналом с особой тщательностью с необходимой экспертизой, так как материал растительного происхождения составлен из отдельных растений или их частей и поэтому гетерогенен в определенных пределах.

Дальнейшие советы по отбору проб, визуальному исследованию, аналитическим методам и т.д. даны в разделе *“Методы контроля качества материалов растительного происхождения”* [2].

6. Тесты на стабильность

Недостаточно определить стабильность только тех составных компонентов, чья терапевтическая активность известна, так как материалы растительного происхождения или растительные препараты в их целостности рассматриваются в качестве активного ингредиента. Насколько возможно следует также показать, например путем сравнения хроматограмм, что другие присутствующие вещества также стабильны и что их содержание части целого остается постоянным.

Если продукты из лекарственных растений содержат несколько материалов растительного происхождения или препаратов из нескольких растительных материалов и нет возможности определить стабильность каждого активного ингредиента, то стабильность продукта должна быть определена такими методами, как хроматография, широко используемыми методами проб, а также физическими и сенсорными или другими соответствующими тестами.

Список литературы

1. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995: 50—62, 80—84 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).
2. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1992 (неопубликованный документ WHO/PHARM/92.559/rev. 1; предоставляется по запросу из Division of Drug Management and Policies, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).

Приложение 9

Фармацевтические препараты из различных источников (родовые): руководство по регистрационным требованиям, предъявляемым к оценке взаимозаменяемости

Введение	149
Глоссарий	151
Часть I. Оценка регламентирующими органами взаимозаменяемых фармацевтических препаратов, полученных из различных источников	154
1. Общие соображения	154
2. Препараты, полученные из различных источников, и их взаимозаменяемость	155
3. Технические данные для оценки, проводимой регламентирующими органами	156
4. Сведения о препаратах и их рекламирование	158
5. Сотрудничество между регламентирующими органами в области лекарственных средств	158
6. Обмен отчетами, касающимися оценок лекарственных препаратов	158
Часть II. Исследования эквивалентности лекарственных препаратов, необходимые для получения разрешения на поступление на рынок	159
7. Документация об эквивалентности препаратов для получения разрешения на поступление на рынок	159
8. Когда исследования эквивалентности необязательны	160
9. Когда исследования эквивалентности необходимы и требуются типы таких исследований	161
Исследования <i>in vivo</i>	162
Исследования <i>in vitro</i>	163
Часть III. Тесты на эквивалентность	164
10. Изучение биоэквивалентности на людях	164
Волонтеры исследования	167
Проект	169
Изучение метаболитов	172
Измерение отдельных изомеров хиральных лекарственных веществ	172

Утверждение аналитических процедур	172
Резервные образцы	173
Статистический анализ и критерии одобрения	174
Сообщение о результатах	175
11. Фармакодинамические исследования	176
12. Клинические испытания	178
13. Исследования разрушения препарата в опытах <i>in vitro</i>	179
Часть IV. Исследования растворения в опытах <i>in vitro</i> при разработке препаратов и контроле качества	180
Часть V. Клинически важные вариации в биодоступности, ведущие к неутверждению препарата	182
Часть VI. Исследования, необходимые для поддержания новых условий производства в постмаркетинговый период	183
Часть VII. Выбор эталонного продукта	183
Коллектив авторов	184
Список литературы	186
Дополнение 1	
Примеры национальных требований к изучению эквивалентности в опытах <i>in vivo</i> лекарственных препаратов, включенных в принятый ВОЗ Примерный перечень основных лекарственных средств (Канада, Германия и США, декабрь, 1994 г.)	188
Дополнение 2	
Объяснение символов, используемых в проектах исследования биоэквивалентности на людях и общепринятые сокращения фармакокинетических символов	203
Дополнение 3	
Технические аспекты статистики биоэквивалентности	205

Введение

Лекарственные продукты из различных источников (родовые) могут отвечать тем же самым стандартам качества, эффективности и безопасности, подобно тем, которые применимы к авторскому препарату. Кроме того, разумная гарантия обеспечивается тем, что они должны быть, как и подразумевается, клинически взаимозаменяемы и номинально эквивалентными продаваемыми препаратами.

Для некоторых классов препаратов, в основном относящихся к парентеральным лекарственным формам, содер-

жащим высоководорастворимые вещества, взаимозаменяемость адекватно гарантируется выполнением требований надлежащей производственной практики (НПП) и доказательством соответствия определенной фармакопейной сертификации. Для других классов препаратов, включая биологические, такие как вакцины, сыворотки животных, продуктов, выделенных из крови и плазмы человека, а также препаратов, полученных методами биотехнологии, концепция взаимозаменяемости включает сложные рассмотрения, которые не входят в поле зрения данного выпуска и, следовательно, эти продукты здесь не будут обсуждаться. Однако для большинства номинально эквивалентных фармацевтических продуктов (включая большинство твердых лекарственных форм, предназначенных для приема внутрь) доказательства терапевтической биоэквивалентности могут и должны проводиться, и их следует включать в документацию, представляемую для разрешения поступления этих препаратов на рынок.

В ходе Международной конференции регламентирующих органов в области лекарственных средств (ICDRA), которая состоялась в Оттаве, Канада, в 1991 г. и затем в Гааге, Нидерланды, в 1994 г., чиновники, регулирующие обращение лекарственных препаратов, поддержали предложение, что ВОЗ должна разработать всемирные стандарты и требования для регулирующей помощи, разрешения для рынка и контроля качества взаимозаменяемых фармацевтических препаратов из различных источников (родовых). На основе этих предложений ВОЗ провело три консультации в течение 1993 и 1994 гг. в Женеве, что привело к созданию настоящего руководства. Среди участников этих консультаций были представители регламентирующих органов в области лекарственных средств, университетов, фармацевтической промышленности, включающей производство родовых лекарственных средств.

Эти руководства предназначены не только для обеспечения техническими сведениями национальных регламентирующих органов в области лекарственных средств и производителей медикаментов для того, чтобы они знали, как гарантировать качество, но также и для осознания того факта, что на некоторых инстанциях недостаточность гарантии взаимозаменяемости может нанести ущерб здоровью и безопасности больных. О такого рода опасности недавно сообщалось в совместном заявлении Программы ВОЗ по туберкулезу и Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями. В этом заяв-

лении, между прочим, говорилось, что “изучение комбинаций фиксированных доз, содержащих рифампицин, показало, что в некоторых из этих препаратов рифампицин плохо абсорбировался или не абсорбировался вовсе”. Комбинации с фиксированными дозами, содержащими рифампицин, поэтому должны быть более “выраженно биодоступными”.

При высоко развитой системе национальных органов, регламентирующих лекарственные средства, в настоящее время, как правило, требуются доказательства биодоступности для абсолютного большинства твердых лекарственных форм, предназначенных для приема внутрь, включая те, которые перечислены в принятом ВОЗ Примерном перечне основных лекарственных средств. ВОЗ будет помогать небольшим регламентирующим органам, для которых это руководство главным образом и предназначено в создании определенной политики и приоритетов (как в отношении лекарственных препаратов, производимых на местах, так и для импортируемых продуктов). Это будет осуществляться путем составления и пополнения перечня препаратов, о которых известно, что они могут повышать число случаев, свидетельствующих об отсутствии клинической эквивалентности. ВОЗ также работает по развитию технической базы для гарантирования взаимозаменяемости продуктов, получаемых из многочисленных источников как на международном, так и на национальном уровне, предлагая установить международные эталонные материалы в качестве сравнительных для тестирования биоэквивалентности.

Это руководство применимо к маркетингу фармацевтических продуктов, предназначенных быть терапевтически эквивалентными и, следовательно, взаимозаменяемыми, но получаемыми различными производителями. Они должны интерпретироваться и применяться без ущерба по отношению к обязательствам, вытекающим из существующих международных соглашений, касающихся соблюдения прав интеллектуальной собственности [1].

Глоссарий

Определения, которые приведены ниже, относятся только к терминам, используемым в данном руководстве. В другом контексте они могут иметь и другое значение.

биодоступность

Это показатель и степень доступности активного ингредиента лекарственного препарата из лекарственной формы, которые определяются по кривым зависимости “концентрация—время” в системе кровообращения или по выделению препарата с мочой.

биоэквивалентность

Два фармацевтических продукта будут биоэквивалентны, если они эквивалентны фармацевтически и их биодоступность (показатель и степень доступности) после введения в тех же самых молярных дозах будет одинакова по отношению к эффекту, который, как ожидается, будет преимущественно одинаковым.

лекарственная форма

Это форма, в которую заключен фармацевтический продукт, например таблетка, капсула, эликсир, препарат для инъекций, суппозиторий.

терапевтическая эквивалентность

Два фармацевтических продукта терапевтически эквивалентны в том случае, если они фармацевтически эквивалентны и после введения в тех же самых молярных дозах вызывают эффект, который и в отношении эффективности, и безопасности будет в основном одинаковым, что определяется в процессе соответствующих исследований (биоэквивалентность, фармакодинамика, клинические исследования и результаты опытов *in vitro*).

родовой продукт

Термин “родовой продукт” несколько отличается по значению от других значений, принятых в данной сфере. Поэтому в этом документе применение данного термина, по возможности, избегается, и вместо него используется термин “фармацевтический продукт, полученный из нескольких источников” (см. определение ниже). Родовые продукты могут продаваться либо под непатентованными утвержденными наименованиями, либо под новыми марочными (фирменными) названиями. Иногда они могут продаваться в лекарственной форме, активность которой отличается от нововведенного продукта. Но когда термин “родовой продукт” используется в документах, то это означает, что фармацевтический продукт, предназначенный заменить нововведенный продукт, обычно выпускается без лицензии от компании, исходно выпустившей пре-

парат, и продается после истечения срока годности патента или других исключительных прав.

нововведенный фармацевтический продукт

Обычно нововведенный фармацевтический продукт — это тот, который впервые под своим названием поступает в торговлю (в норме это патентованный лекарственный препарат), на основании документации по эффективности, безопасности и качеству (в соответствии с современными требованиями). Когда препарат уже применяется в течение многих лет, то невозможно идентифицировать его как нововведенный фармацевтический продукт.

взаимозаменяемый фармацевтический продукт

Взаимозаменяемый фармацевтический продукт — это тот препарат, который терапевтически эквивалентен эталонному продукту.

фармацевтические продукты, которые получают из различных источников

Фармацевтические продукты, которые получают из различных источников, — это фармацевтически эквивалентные продукты, которые могут быть или не быть терапевтически эквивалентны. Такие продукты, которые обладают терапевтической эквивалентностью, относятся к взаимозаменяемым.

фармацевтическая эквивалентность

Продукты считаются фармацевтически эквивалентными, если они содержат то же самое количество тех же самых активных веществ в виде одной и той же лекарственной формы, соответствуют тем же самым или сравнимым стандартам и предназначены для введения в организм одним и тем же способом. Однако фармацевтическая эквивалентность не всегда подразумевает терапевтическую эквивалентность, так как различия в наполнителях и/или в процессе производства могут приводить к неодинаковым проявлениям лекарственных свойств препарата.

эталонный продукт

Эталонный продукт — это фармацевтический продукт, с которым новый продукт, как предполагается, будет взаимозаменяем в клинической практике. Обычно эталонным продуктом бывает нововведенный оригинальный препарат, для которого установлены эффективность, безопасность и качество. В тех случаях, когда нововведенный

продукт не доступен, в качестве эталона может быть использован препарат — “лидер” на рынке, при условии что он был разрешен к продаже и его эффективность, безопасность и качество были установлены и документированы.

Часть I. Оценка регламентирующими органами взаимозаменяемых фармацевтических препаратов, полученных из различных источников

1. Общие соображения

Национальные органы здравоохранения (регламентирующие органы в области лекарственных средств) должны следить, чтобы все фармацевтические продукты подвергались их контролю в соответствии с приемлемыми стандартами качества, безопасности и эффективности. Все помещения и методы, применяемые в производстве, хранении и распределении продукта, должны соответствовать стандартам НПП, для того чтобы обеспечить постоянное соответствие продуктов предъявляемым требованиям до предоставления их потребителю.

Эти цели могут быть эффективно достигнуты, только если существует система обязательного разрешения на торговлю фармацевтическими продуктами, лицензирование производителей этих препаратов, агентов по импорту и распространителям, и доступны адекватные ресурсы для получения их. Органы здравоохранения в странах с ограниченными ресурсами в меньшей степени способны выполнять эти задачи. Уверенность в качестве ввозимых фармацевтических продуктов и лекарственных веществ поэтому зависит от авторитетной, надежной и независимой информации, исходящей от регламентирующих органов в области лекарственных средств экспортирующих стран. Эта информация, включающая сведения о регулирующем статусе фармацевтического продукта и соответствие производителя НПП [2] в экспортирующих странах, наиболее полно может быть получена посредством Системы ВОЗ удостоверения качества фармацевтических препаратов, поступающих на международный рынок (см. приложение 10). Эта система обеспечивает каналы связи

между регламентирующими органами в импортирующих и экспортирующих странах (см. резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA 41.18 и WHA 45.29).

Основные функции и ответственность регламентирующих органов в области лекарственных средств будут в дальнейшем усовершенствованы ВОЗ в руководствах, предназначенных для небольших национальных регулирующих органов в области лекарственных препаратов [3, 4].

2. **Препараты, полученные из различных источников и их взаимозаменяемость**

Экономическое давление часто оказывает благоприятное действие на использование родовых лекарственных препаратов. Иногда это может приводить к покупкам по контракту таких продуктов, которые осуществляются с помощью агентств по поставкам без предварительного лицензирования соответствующими регламентирующими органами в области лекарственных средств. Однако все фармацевтические продукты, включая препараты, полученные из многих источников, следует использовать в стране только после утверждения соответствующих органов. В равной степени фармацевтические продукты, предназначенные исключительно для экспорта, должны подчиняться тем же самым требованиям, предъявляемым регламентирующими органами экспортирующей страны в отношении качества, безопасности и эффективности, которые распространяются на рынок внутри этой страны.

Номинально эквивалентные взаимозаменяемые (родовые) фармацевтические продукты должны содержать то же самое количество одних и тех же терапевтически активных ингредиентов в одинаковых лекарственных формах и должны отвечать требованиям фармакопейных стандартов. Однако обычно они не идентичны и в некоторых случаях их клиническая взаимозаменяемость остается под вопросом. Хотя различия в цвете, размере и вкусе совершенно очевидны и иногда приводят в замешательство больных, часто они не оказывают влияния на характеристики фармацевтического продукта. Однако разница в потенциальной чувствительности может происходить благодаря использованию различных наполнителей, а разница в стабильности и биодоступности может иметь очевидное клиническое значение. Следовательно, регламентирующим органам необходимо рассматривать не только каче-

ство, эффективность и безопасность таких фармацевтических продуктов, но также и их взаимозаменяемость. Эта концепция взаимозаменяемости применима не только к лекарственным формам, но и к инструкциям по применению и даже к расфасовочной сертификации при ограниченной стабильности и сроке хранения.

Поэтому регламентирующие органы должны требовать документацию к фармацевтическому родовому продукту, полученному из различных источников, которая должна удовлетворять трем наборам критериев, связанных с:

- производством (НПП) и контролем качества;
- характеристиками продукта и маркировкой;
- терапевтической эквивалентностью (см. часть II).

Оценка эквивалентности обычно должна основываться на опытах *in vivo* или на обосновании, что такие исследования не нужны в особых случаях. В рамках системы опытов *in vivo* проводят изучение биоэквивалентности, фармакодинамические исследования, сравнительные клинические испытания (см. разделы 10—12). В отдельных случаях в опытах *in vitro* исследования по распаду могут быть достаточными, чтобы показать эквивалентность (см. раздел 13). Регламентирующие органы должны иметь возможность помогать местным производителям, советуя им, как разрешать проблемы биодоступности таким образом, чтобы требовалось проводить опыты *in vivo*.

Примеры национальных требований к проведению опытов *in vivo* для лекарственных препаратов, включенных в Примерный перечень основных лекарственных средств, разработанный ВОЗ, приведены в дополнении 1.

3. **Технические данные для оценки, проводимой регламентирующими органами**

Для фармацевтических продуктов, заявленных в качестве стандартов, с четко установленным применением и содержащих установленные ингредиенты, перечисленная ниже информация, между прочим, должна обеспечиваться в документации, представленной на рассмотрение для разрешения на торговлю и включения в компьютеризированные данные систем информации:

- наименование продукта;
- активный ингредиент (ингредиенты) (помеченные

- международными непатентованными наименованиями), их источники и описание производственных методов и контроля в процессе производства;
- тип лекарственной формы;
 - способ введения;
 - основная терапевтическая категория;
 - полная количественная формула с обоснованием и метод производства лекарственной формы в соответствии с НПП ВОЗ [2];
 - спецификации контроля качества исходных материалов, промежуточных продуктов и конечных лекарственных форм этого продукта, вместе с утвержденным аналитическим методом;
 - результаты тестирования партии вместе с номером партии и датой производства, включая, где необходимо, партию (или партии), которая используется для изучения биоэквивалентности;
 - показания, дозировки и способы применения;
 - противопоказания, предостережения, меры предосторожности и взаимодействие с другими лекарственными препаратами;
 - применение препаратов беременными и другими специальными группами больных;
 - побочные эффекты;
 - эффекты и лечение передозировки;
 - данные об эквивалентности (сравнительная биодоступность, фармакодинамические и клинические исследования и сравнительные разрешающие тесты в опытах *in vitro*);
 - данные, касающиеся стабильности, предполагаемый срок хранения и рекомендованные условия хранения;
 - контейнеры, расфасовка и маркировка, включая информацию о предложенном продукте;
 - предполагаемые методы распространения, например, как контролируемого лекарственного препарата или назначенной единицы, а также предназначен ли продукт для продажи в аптеке или в свободной продаже;
 - производитель и лицензионный статус (дата самой последней проверки, дата лицензии и орган, который выпускает лицензию);
 - импортер или дистрибьютор;
 - регламентирующий статус в экспортирующей стране и, где возможно, краткое содержание документов, касающихся регламентирующих оценок из экспортирующей страны, а также регламентирующий статус в других странах.

Если лекарственная форма представляет собой новый препарат, для которого изменено его всасывание, например таблетки пролонгированного действия, или если предлагается новый способ введения, то необходимо представлять дополнительные данные, включающие клинические исследования.

4. **Сведения о препаратах и их рекламирование**

Информация о препаратах, предназначенная для врачей и потребителей на последнем этапе, должна быть доступной в отношении всех родовых продуктов, разрешенных к продаже, и содержание этой информации должно быть одобрено как часть разрешения на торговлю. Она должна модернизироваться в свете текущей информации. Слова и иллюстрации, используемые в соответствующем проспекте, предложенном для продвижения продукта, должны полностью соответствовать информации одобренного продукта. Все действия по рекламированию препарата должны удовлетворять этическим критериям ВОЗ, предложенным для продвижения медикаментозных средств (см. резолюцию Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA 41.17.1988).

5. **Сотрудничество между регламентирующими органами в области лекарственных средств**

Двустороннее или многостороннее сотрудничество между регламентирующими органами в области лекарственных средств помогает странам с ограниченными ресурсами. Разделение ответственности в оценке и усиление взаимной кооперации обеспечивает более широкие возможности экспертизы, проводимой с целью оценки. Урегулирование регистрационных требований к препаратам с родовыми наименованиями со стороны различных регламентирующих органов в области лекарственных средств может ускорить процессы утверждения. Более того, жизненно важным становится согласованный механизм гарантии качества по отношению к оценочной работе сотрудничающих структур.

6. **Обмен отчетами, касающимися оценок лекарственных препаратов**

Когда компания обращается за разрешением на торговлю в более чем одной стране, обмен отчетами между регла-

ментирующими органами: по оценке одного и того же лекарственного препарата, полученного на одном и том же производстве, может усилить принятие решения на национальном уровне. Такой обмен должен быть предметом соглашения заинтересованных компаний. Должны быть приняты соответствующие меры для защиты конфиденциальности данных.

Часть II. Исследования эквивалентности лекарственных препаратов, необходимые для получения разрешения на поступление на рынок

7. Документация об эквивалентности препаратов для получения разрешения на поступление на рынок

Фармацевтически эквивалентные лекарственные препараты, полученные из различных источников, должны быть и терапевтически эквиваленты по отношению один к другому, для того чтобы рассматривать возможность взаимозаменяемости. Существует несколько доступных методов для оценки эквивалентности, а именно:

- изучение сравнительной биодоступности (биоэквивалентности) у человека, когда активные лекарственные вещества либо один или более метаболитов измеряются в доступных биологических жидкостях, таких как плазма, кровь или моча;
- сравнительные фармакодинамические исследования на людях;
- сравнительные клинические испытания;
- тесты по распаду *in vitro*.

Применимость каждого из этих четырех методов обсуждается в соответствующих разделах данного руководства, и специализированные руководства опираются на оценку биоэквивалентности лекарственных препаратов. Для оценки биоэквивалентности применялись и другие методы, например изучение биоэквивалентности у животных, результаты которых здесь не приводятся, потому что они не были приняты во всем мире.

Признание любой процедуры испытаний, представленной в документации по эквивалентности двух фармацевтических продуктов регламентирующими органами в области лекарственных средств, зависит от многих факторов, включая характеристики активного лекарственного вещества и лекарственного продукта, а также от доступности ресурсов, необходимых для проведения исследований специального типа. В тех случаях, когда лекарственный препарат вызывает значительное повышение концентрации в соответствующих жидкостях, таких как плазма, предпочтительно проводить исследования биоэквивалентности. А в тех случаях, когда концентрация лекарственного препарата в таких жидкостях не повышается до измеряемых величин, бывает необходимо провести сравнительные клинические испытания или фармакодинамические исследования, чтобы констатировать эквивалентность. В опытах *in vitro*, основанных преимущественно на документированной корреляции опытов *in vitro/in vivo*, иногда можно получить некоторую информацию об эквивалентности между двумя фармацевтическими продуктами (см. раздел 3).

Другие критерии, которые указывают на необходимость проведения изучения эквивалентности, обсуждаются в разделах 8 и 9 далее.

8. Когда исследования эквивалентности необязательны

Ниже рассмотрены типы фармацевтических продуктов, полученных из различных источников с точки зрения их эквивалентности без необходимости дальнейшей документации:

- а) препараты, предназначенные для парентерального введения (например, внутривенно, внутримышечно, подкожно и подоболочечно) в виде водных растворов, которые содержат то же самое количество активного вещества в тех же самых концентрациях и с теми же самыми наполнителями в сравнимых концентрациях;
- б) растворы, предназначенные для приема внутрь, которые содержат активные вещества в тех же самых концентрациях и не содержат наполнителей, которые, как известно, могут воздействовать на желудочно-кишечный тракт или поглощать активное вещество;

- в) газы;
- г) порошкообразные вещества, предназначенные для перевода в раствор, которые в свою очередь попадают под критерии (а) или (б), о которых говорилось выше;
- д) препараты, используемые в отиатрии и в офтальмологии, приготовленные в виде растворов, которые содержат то же самое активное вещество(а) в той же самой концентрации и в основном с теми же самыми наполнителями в сравнимых концентрациях;
- е) препараты, предназначенные для местного применения в виде водных растворов, которые содержат одно и то же активное вещество(а) в тех же самых концентрациях и в основном те же самые наполнители в сравнимых концентрациях;
- ж) препараты, предназначенные для ингаляции или распылители для носа, которые вводятся тем же самым или иным способом в виде водных растворов, содержащие одно и то же активное вещество(а) в той же самой концентрации и в основном с теми же самыми наполнителями в сравнимых концентрациях. Специальные испытания в опытах *in vitro* необходимы для документирования сравнимых способов применения препаратов, полученных из различных источников и предназначенных для ингаляций.

Что касается требований (д), (е) и (ж), то заявитель обязан представить документы о том, что наполнитель для препаратов, полученных из различных источников, преимущественно одни и те же и использованы в сравнимых концентрациях по отношению к эталонному препарату. Если такая информация об эталонном препарате не может быть представлена заявителем, то регламентирующим органом не следует принимать эту информацию до тех пор, пока не будут представлены данные опытов *in vivo*.

9. Когда исследования эквивалентности необходимы и требуются типы таких исследований

За исключением случаев, перечисленных в разделе 8, в этом руководстве рекомендуется, чтобы документация об эквивалентности была затребована регламентирующими органами относительно фармацевтических препаратов, полученных из ряда различных источников. В этой документации препарат, получаемый из различных источни-

ков, должен быть сравним с эталонным фармацевтическим продуктом. Исследования следует проводить с использованием лекарственных форм, предназначенных для поступления на рынок (см. также часть 7).

Исследования *In vivo*

Для некоторых лекарственных препаратов и лекарственных форм документация об эквивалентности, полученная в любом исследовании биоэквивалентности (сравнительные клинические фармакодинамические исследования или сравнительные клинические испытания), должна рассматриваться как наиболее важная. К таким примерам относятся:

- а) мгновенно высвобождающиеся фармацевтические препараты системного действия, вводимые внутрь, к которым применимы один или более критериев, перечисленных ниже:
 - i) для препаратов, показанных в тяжелых случаях, требующих гарантированной терапевтической реакции;
 - ii) для препаратов, применяемых в "узком терапевтическом окне/на краю безопасности"; с крутой кривой "доза—ответ";
 - iii) для препаратов с фармакокинетикой, усложненной переменной величиной, или неполной абсорбцией, или абсорбционным окном, нелинейной фармакокинетикой, предсистемным выведением/высоким уровнем метаболизма на первом этапе >70 %.
 - iv) для препаратов с неблагоприятными физико-химическими свойствами, например низкая растворимость, нестабильность, метастабильная модификация, плохая проницаемость;
 - v) для препаратов с документированными доказательствами проблем биодоступности, связанными или с самим лекарственным препаратом, или с лекарственными препаратами с похожей структурой, или с лекарственной формой;
 - vi) для препаратов с высоким содержанием наполнителя по отношению к активному ингредиенту.
- б) фармацевтические препараты, которые не предназначены для приема внутрь или для парентерального введения, но связаны с системной абсорбцией (например, накожные пластыри, суппозитории);

- в) постепенно высвобождающиеся или другие типы фармацевтических препаратов с модифицированным высвобождением, предназначенных для действия путем системной абсорбции;
- г) фиксированная комбинация препаратов [4] системного действия;
- д) фармацевтические продукты, которые представлены не в виде растворов и не предназначены для системного использования (для введения внутрь, в нос, в глаза, на кожу, ректально, вагинально и т.д.) и планируются для действия без системного всасывания. Концепция биоэквивалентности в этих случаях не применима, и необходимо проводить сравнительные клинические или фармакодинамические исследования для доказательства эквивалентности. Однако это не исключает возможной необходимости измерения концентрации лекарственных препаратов, для того чтобы оценить непреднамеренную частичную абсорбцию.

Для первых четырех типов фармацевтических препаратов измерения концентрации препарата в плазме через какое-то время (биоэквивалентность) обычно достаточны для доказательства эффективности и безопасности. Для последнего типа, как уже указывалось, концепция биоэквивалентности непригодна, однако необходимо проводить сравнительные клинические и фармакодинамические исследования для доказательства эквивалентности.

Исследования *in vitro*

Для некоторых лекарственных препаратов и лекарственных форм (см. также раздел 13) биоэквивалентность можно оценить посредством разрешающих тестов в опытах *in vitro*. Это можно рассмотреть на соответствующих примерах:

- а) лекарственные препараты, для которых исследования в опытах *in vivo* (см. выше) не требуются;
- б) различная эффективность лекарственных форм, полученных из нескольких различных источников, когда фармацевтический продукт производится одним и тем же производителем в том же самом месте и
 - качественный состав, различный по эффективности, в основном тот же самый;
 - отношение активных ингредиентов к количеству наполнителя для препаратов различной эффективнос-

ти в основном одно то же самое или для препаратов с низкой эффективностью отношение между наполнителями то же самое;

- соответствующее исследование эквивалентности, представленное по крайней мере для одной величины эффективности лекарственной формы (обычно выбирается наибольшая эффективность, если только в целях безопасности специально не выбирается более низкая);
- в случае системной доступности фармакокинетика должна носить линейный характер по отношению к диапазону терапевтических доз.

Это руководство исходно не связано с регистрационными требованиями, предъявляемыми к фармацевтическим продуктам, которые были получены из различных источников. Но следует отметить, что разрешающие испытания в опытах *in vitro* подходят для подтверждения того, что качество продукта и представленные характеристики остаются неизменными после незначительных изменений в лекарственной форме или в производстве после утверждения (см. часть VI).

Часть III. Тесты на эквивалентность

Изучение биоэквивалентности, фармакодинамики и клинические испытания должны проводиться в соответствии с положениями и предпосылками для клинических испытаний, как подчеркнуто в руководствах по надлежащей клинической практике для испытаний фармацевтических продуктов [5] (см. текст в рамке), в соответствии с НПП [2] и надлежащей лабораторной практикой (НЛП) [6].

10. Изучение биоэквивалентности на людях

Изучение биоэквивалентности предназначено для проведения сравнения в опытах *in vivo* препаратов, полученных из различных источников, с эталонным фармацевтическим продуктом. Обычный проект изучения биоэквивалентности предусматривает введение испытуемого и эталонного препаратов двум произвольно выбранным волонтерам. Второе введение препаратов отделено от первого периодом вымывания препарата, в течение которого га-

1. Положения и предпосылки для клинических испытаний

1.1. Обоснование для проведения испытаний

Важно при любой подготовке испытаний лекарственного препарата на человеке тщательно рассмотреть специальные цели, проблемы, а также риск и пользу частичных клинических испытаний и удостовериться, что выбор научно и этически обоснован.

1.2. Этические принципы

Все исследования на человеке должны проводиться в соответствии с этическими принципами, которые содержатся в современном варианте Хельсинской Декларации. Три основных принципа следует принимать во внимание, а именно: справедливость, уважение и благодеяние (максимальная польза и минимальный вред, а также минимальная ошибочность) или нанесение вреда (избегание ущерба). Это должно соответствовать современным пересмотренным Международным этическим руководствам по медико-биологическим исследованиям на человеке¹ или законам и инструкциям страны, в которой проводятся эти исследования. При этом необходимо, чтобы была обеспечена наибольшая защита человека, на котором проводят клинические испытания. Все представители, включенные в проведение любых клинических испытаний, должны быть полностью проинформированы и подчиняться всем этим принципам.

1.3. Вспомогательные данные для исследуемого препарата

Доклинические исследования, которые дают достаточную документацию о потенциальной безопасности фармацевтического препарата, предназначенного для исследовательских работ, служат предпосылкой для клинических испытаний. Информация о производственном процессе и данные, полученные в результате проведенных испытаний данного препарата, должны установить, что препарат соответствует качеству, необходимому для исследовательских целей. Фармацевтические, доклинические и клинические данные должны соответствовать определенной фазе испытаний, и набор вспомогательных данных должен соответствовать объему и продолжительности предполагаемых испытаний. Кроме того, сбор информации о безопасности и эффективности продукта для исследований, полученный в предварительных и проводимых клинических испытаниях, необходим для планирования проведения последующих испытаний.

¹ Эти руководства регулярно пересматриваются Советом международных медицинских научных организаций.

1.4. Исследователь и место проведения исследования

Каждый исследователь должен обладать соответствующим опытом, квалификацией и компетенцией для проведения предполагаемых испытаний. Перед началом клинических испытаний исследователю (исследователям) и спонсорам следует согласовать протокол, стандарт проводимых процедур (СПП), контролирование и проверку испытания, а также распределение связанной с испытаниями ответственности. Место проведения испытаний должно быть адекватным тем требованиям, которые обеспечат возможность провести эти испытания безопасно и эффективно.

1.5. Регламентирующие требования

Страны, в которых проводятся клинические испытания, должны иметь инструкции, направляющие проведение подобных исследований. Соглашение по предварительным испытаниям между спонсором и исследователем (исследователями) должно разграничить ответственность согласно регламентирующим требованиям (например, сообщение или объявление об испытании для регулирующих властных структур, поправки к протоколу испытаний, отчет о побочных эффектах и реакциях, сообщения комитету по этике). Все стороны проводимого испытания должны полностью подчиняться соответствующим существующим национальным правилам и требованиям. В странах, где не существует инструкций или требуются дополнения, соответствующие официальные правительственные чиновники могут рекомендовать, частично или целиком, данное руководство, на основе которого будут проводиться клинические испытания. Использование этого руководства не должно препятствовать его возможной адаптации к национальным правилам и законам. Не следует применять это руководство для того, чтобы заменить существующие национальные требования в странах, где они более строгие.

2. Протокол

Клинические испытания следует проводить в соответствии с записанным протоколом, согласованным и подписанным исследователем и спонсором. Любые изменения, которые потребуются впоследствии, должны подобным же образом согласовываться и подписываться исследователем и спонсором и добавляться к протоколу в виде поправок.

В протоколах, дополнениях и любой другой соответствующей документации должны быть определены цель испытаний и используемые процедуры, а также причины, побудившие проведение таких испытаний на человеке. Должны быть определены предполагаемая природа и степень любого известного риска и группы, из которых будут отбираться волонтеры, а также

средства для гарантии того, что они адекватны тем, с которыми волонтеры согласились заранее.

Протоколы, дополнения и соответствующая документация должны сопровождаться научными обзорами, включающими этическую точку зрения, проведенными одним или более (если необходимо, руководствуясь местными законами и положениями) органами. Среди них могут быть, например, институтский рецензирующий совет, авторитетный рецензирующий комитет, комитет по этике и регламентирующие органы в области лекарственных средств, которые собираются специально для этих целей и независимы от исследователей и спонсоров.

Дополнительную информацию смотри в руководстве по НКП по испытаниям фармацевтических препаратов [5], из которых и был взят вышеизложенный материал.

рантируется полное выведение препарата из организма, полученного при первом введении. Только перед введением и в подходящий период после него отбираются пробы крови и/или мочи и оценивается концентрация препарата и его одного или нескольких метаболитов в этих биологических жидкостях. Повышение и снижение концентрации в течение этого времени у каждого испытуемого указывает на то, с какой скоростью высвобождается лекарственное вещество из испытуемого и эталонного препаратов и абсорбируется в организме. Для того чтобы сравнить эти два препарата, кривые зависимости концентрации от времени в крови (включая плазму и сыворотку) и/или в моче используются для расчета интересующих величин площадей биоэквивалентности. Обычно сюда входят поверхность под кривой зависимости концентрации препарата в крови (плазме, сыворотке) от времени и пик концентрации. Рассчитанные данные для каждого испытуемого в этом исследовании и окончательные значения обрабатываются статистически. Детали общего подхода приведены ниже.

Волонтеры исследования

Отбор волонтеров

Группа лиц, участвующих в изучении биоэквивалентности, насколько возможно должна быть однородной. По-

этому исследования проводят преимущественно на здоровых волонтерах, чтобы вариабельность, не связанная с рассматриваемыми фармацевтическими препаратами, была снижена. Должны быть установлены четкие критерии для включения/исключения лиц в эти исследования. Если возможно, то волонтеры должны быть обоих полов. Однако риск по отношению к женщинам следует рассматривать индивидуально, и, если необходимо, их следует предупреждать о любой возможной опасности для плода при беременности. Обычно волонтеры выбираются в возрасте 18—55 лет с массой тела в пределах нормы, свойственной их образу жизни. Лучше, чтобы волонтеры были некурящими и без злоупотребления алкоголем или наркотиков в анамнезе. Если в группу включают курящего волонтера, то он должен и проходить по группе курящих. Волонтеры должны подбираться на пригодность с помощью стандартных лабораторных тестов, медицинской карты и физического обследования. Если необходимо, то проводятся специальные медицинские обследования до начала и в процессе изучения в зависимости от фармакологических свойств исследуемого препарата.

Если цель изучения биоэквивалентности связана со специфическими вопросами (например, биоэквивалентность в специальной группе людей), то отборочные критерии будут подбираться соответственно.

Генетическое фенотипирование

Фенотипирование и/или генотипирование испытуемого должно рассматриваться с точки зрения безопасности.

Больные против здоровых волонтеров

Если известно, что активное вещество обладает побочными эффектами и фармакологическое действие или риск рассматриваются как неприемлемые для здоровых волонтеров, то вместо здоровых людей используют больных, которых лечат. Такая альтернатива должна объясняться спонсором.

Мониторинг здоровья испытуемого в процессе изучения

В течение исследования здоровье волонтеров должно контролироваться, для того чтобы начало возникновения побочных эффектов, интоксикации или любых промежуточных заболеваний было зафиксировано и были приняты

соответствующие меры. Мониторинг здоровья волонтера до начала, в процессе и после исследования должно проводиться под наблюдением квалифицированного медицинского персонала, лицензированного в подведомственных органах, в которых проводится исследование.

Проект

Общие положения проекта исследования

Эти исследования должны быть спланированы таким образом, чтобы условия проведения испытаний позволили бы снизить вариабельность как в самом организме, так и между членами группы испытуемых, а также избежать тенденциозных результатов. Очень важную роль играет стандартизация физической нагрузки, диеты, потребления жидкости и положения тела, а также ограничения потребления алкоголя, кофеина, некоторых фруктовых соков, лекарственных препаратов, которые отличаются от используемых в исследовании в период до начала и в процессе изучения. Это делается для того, чтобы свести к минимуму вариабельность всех упомянутых факторов, за исключением того, что связано с фармацевтическим препаратом.

Перекрестные проекты с произвольным распределением волонтеров на каждом этапе — это определяющее направление при изучении биоэквивалентности. Однако план проведения исследования зависит от типа лекарственного препарата, и в некоторых случаях другие проекты могут больше соответствовать исследованиям, например, в случае очень вариабельных лекарственных препаратов и при длительном периоде полужизни. При перекрестных изучениях период вымывания лекарственного препарата из организма между введениями испытуемого препарата и между введением эталонного продукта обычно в пять раз превышает период полужизни доминантного препарата. Но при удлинении этого периода следует давать специальные разъяснения, если образуются активные метаболиты с более длинным периодом полужизни, а также при некоторых других особенных обстоятельствах.

Способ введения испытуемого препарата должен быть стандартизирован, т.е. следует четко определить время дня, когда будет вводиться препарат, и объем жидкости (обычно около 150 мл). Испытываемые препараты, как правило, вводятся на голодный желудок.

Параметры, которые должны оцениваться

При исследовании биоэквивалентности форма и площадь под кривой концентрации препарата в плазме или профиль кумулятивной экскреции почек и скорость выведения обычно оцениваются по длительности и скорости абсорбции. Время отбора проб или периоды позволяют адекватно определять профиль "время—концентрация" таким образом, чтобы было удобно рассчитывать соответствующие параметры. Из первичных результатов выводятся нужные параметры биоэквивалентности, например AUC_{∞} , AUC_t , $C_{\max}$, $t_{\max}$, Ae_{∞} , Ae_t , dAe/dt (см. дополнение 2). Метод расчета значений AUC должен иметь спецификацию. Считается, что значения AUC_{∞} и $C_{\max}$ наиболее полезны для проведения оценки биоэквивалентности. Данным по характеристике выведения лекарственного препарата с мочой соответствуют параметры Ae_{∞} и $dAe/dt_{\max}$. Для получения дополнительной информации могут рассчитываться значения $t_{1/2}$ и MRT, а для расчета стадии равновесия — AUC_t и процент пика через флюктуации. Для исключительного использования не рекомендуется применять модельные параметры, если не были утверждены фармакокинетические модели для активных веществ и препаратов.

Дополнительное рассмотрение сложных лекарственных препаратов

Для лекарственных препаратов, которые вызывают неприемлемые фармакологические эффекты (например, тяжелые побочные эффекты) у волонтеров, или в тех случаях, когда лекарственный препарат токсичен или обладает особенной силой, или необходимо его испытывать в высоких дозах, может потребоваться проведение перекрестных исследований или исследования параллельных групп больных.

Для лекарственных препаратов с длительным периодом полужизни иногда необходимо пользоваться параллельными проектами или использовать для расчета очерченную площадь под кривой (AUC_t) или проводить исследования с множеством доз лекарственного препарата. Очерченная поверхность должна покрывать фазу абсорбции.

Для лекарственных препаратов, для которых важна скорость при введении его в системное кровообращение, следует отбирать большее количество проб в период $t_{\max}$.

Исследования множественных доз могут помочь в оценке биоэквивалентности в следующих случаях:

- лекарственный препарат имеет нелинейную кинетику (включая насыщающее связывание этих препаратов с белками плазмы);
- лекарственные препараты, у которых пробы на чувствительность слишком низки, чтобы покрыть достаточно большой участок площади AUC_{∞} ;
- комбинации лекарственных веществ, если отношения концентраций в плазме каждого из них играют весьма важную роль;
- исследования связаны с лекарственными формами с контролируемым высвобождением;
- лекарственные препараты обладают высокой вариабельностью.

Число участников группы волонтеров

Число лиц, необходимых для достоверного изучения биоэквивалентности, определяется расхождением в ошибках, связанных с исходными параметрами изучения (как выяснено из вспомогательных экспериментов, из предыдущих исследований или из опубликованных данных), путем обозначения желаемых параметров и путем отклонения от эталонного препарата, с которым проводят сравнение на биоэквивалентность, безопасность и эффективность. Это рассчитывается с помощью соответствующих методов (см. с. 174), и обычно число участников не должно быть меньше 12. В большинстве исследований необходимо проводить опыты на 18—24 лицах [7, 9]. Число лиц, занятых в исследовании, всегда должно быть обосновано.

Исследуемые продукты

Продукты (пробы), которые используют в исследованиях по биоэквивалентности для регистрационных целей, должны быть идентичны запланированному коммерческому фармацевтическому препарату. По этой причине не только состав и качественные характеристики (включая стабильность), но также и методы производства должны быть теми же, что и будут в дальнейшем использованы в рутинном производстве.

Пробы должны быть отобраны из партий индустриального масштаба. Когда это невозможно, то отбирают образцы из вспомогательных или небольших по масштабу партий продукции, которая составляет не менее одной десятой (10 %) размера ожидаемой полномасштабной партии продукта.

Рекомендуется, чтобы эффективность и разрешающие ха-

рактеристики тестируемых *in vitro*, а также эталонных фармацевтических препаратов должны определяться перед проведением изучения эквивалентности. Содержание активного лекарственного вещества (веществ) в двух исследуемых препаратах не должно различаться более чем на $\pm 5\%$. Если эффективность эталонного препарата расходится более чем на 5% от того, что заявлено как содержание в 100% , то эта разница может быть использована впоследствии для получения дозунормализующей определенной биодоступности. Это облегчит сравнение между испытуемым и эталонным фармацевтическим препаратом.

Изучение метаболитов

Использование данных, касающихся метаболитов, в этих исследованиях требует особого рассмотрения. Оценка биоэквивалентности в общем оценивается на основе измерения концентрации фармакологически активного лекарственного вещества и его активных метаболитов, если таковые присутствуют. Если возможно, то следует измерить концентрацию активного лекарственного вещества либо измерить большую часть продукта биотрансформации, измерение концентрации которого становится существенным, если изучаемый препарат представляет собой пролекарственное вещество. Если измеряется скорость выведения лекарственного препарата с мочой, то определяемый продукт должен составлять основную фракцию дозы. Хотя измерение главного активного метаболита обычно допускается, то измерение неактивных метаболитов оправдано только в редких случаях.

Измерение отдельных изомеров хиральных лекарственных веществ

Нестереоизбирательные пробы в настоящее время пригодны для изучения биоэквивалентности. Однако при определенных обстоятельствах могут быть уместны постановки проб, которые различаются для энантиомеров хиральных лекарственных веществ.

Утверждение аналитических процедур

Все аналитические процедуры должны быть четко охарактеризованы, полностью утверждены и документированы, а также должны удовлетворять соответствующим требова-

ниям специфичности, аккуратности, чувствительности и точности. Сведения о стабильности активного вещества и/или продукта его биотрансформации в пробном материале — необходимое условие для получения надежных результатов [10]. Следует заметить, что:

- утверждение включает как фазу перед началом исследования, так и в процессе него;
- утверждение должно охватывать предполагаемое число проб;
- параметры калибровки должны соответствовать изучаемым образцам;
- если пробы исследуются в различных участках, то следует иметь утверждение на каждый участок и проводить перекрестное сравнение;
- пробы, которые регулярно не используются, требуют существенного переутверждения, для того чтобы показать, что все проведено в соответствии с оригинальной процедурой утверждения; документация переутверждения обычно представляется в дополнении к докладу об исследовании;
- в процессе определенного исследования применение двух или более методов к анализируемым образцам в том же самом материале в пределах подобного диапазона калибровки не приветствуется;
- если различные исследования сравниваются, то образцы из таких исследований следует анализировать различными методами; эти методы должны охватывать аналогичные диапазоны концентраций и тот же самый материал, что требует перекрестного утверждения.

Результаты утверждения должны сообщаться.

Резервные образцы

В исследовании следует использовать достаточное количество фармацевтического продукта из каждой партии, помимо записей проводимых анализов и их характеристик, чтобы сохранить этот препарат для эталонных целей при соответствующих условиях хранения, которые определяются национальными регламентирующими документами. При специальных запросах компетентных органов резервные образцы могут быть переданы им для перепроверки данного продукта.

Общие соображения

Первостепенную роль в оценке биоэквивалентности играет ограничение опасности (α) ложной декларации об эквивалентности, которую регламентирующие органы охотно принимают.

Статистические методы выбора в настоящее время представляют собой две односторонние испытательные процедуры [11] и определение параметрического и непараметрического $100(1-2\alpha)$ % доверительного интервала для отношения μ_T/μ_R испытуемых и эталонных фармацевтических продуктов. Значения α укладываются в 5 %, приводя в параметрических случаях к самому короткому (условному) 90 % доверительному интервалу, основанному на анализе вариантности, или в непараметрических случаях к 90 % доверительному интервалу [12, 13].

Статистический анализ должен быть специфицирован до начала сбора данных (см. дополнение 3) и приводить к разрешающим схемам, одинаковым по отношению к двум лекарственным формам, т.е. он должен приводить к одному и тому же разрешению, когда новый препарат сравнивается с эталонным продуктом и наоборот.

Концентрация и связанные с концентрацией количества, например AUC и $C_{\max}$, должны анализироваться в логарифмической шкале, однако $t_{\max}$ обычно вводятся в анализ в обычной шкале.

Обычно для значений $t_{\max}$ следует давать наглядную статистику. Если $t_{\max}$ представляет собой предмет статистического анализа, то следует основываться на непараметрических методах. Другие параметры также можно оценивать непараметрическими методами, когда приводится наглядная статистика, что не требует специфических распределительных допущений, например, медианы вместо средних значений.

Допущения, заложенные в проекте или в анализе, должны быть адресные, и возможности различных вариаций в лекарственной форме необходимо исследовать. Сюда относятся изучение периодических эффектов, последовательного или избыточного эффектов, а также равномерности вариантности.

Следует обращать внимание на влияние описательных наблюдений на заключение. Должны быть найдены медицинские и фармакокинетические объяснения таким наблюдениям.

Диапазоны приемлемости

Для AUC 90 % доверительный интервал, как правило, должен располагаться внутри диапазона приемлемости 80—125 %. Для лекарственных препаратов с особо узкими терапевтическими пределами необходимо, чтобы AUC-диапазон приемлемости был немного меньше. Это клинически оправдано.

$C_{\max}$ во многих случаях недостаточно характеризует скорость поглощения, однако нет согласованности и с другими, связанными с концентрацией параметрами, которые могут оказаться более пригодными. Установленные пределы для $C_{\max}$ обычно шире, чем для AUC (см. дополнение 3).

Сообщение о результатах

Сообщение об исследованиях, касающихся биоэквивалентности, должно содержать полную документацию протоколов проведения и оценок в соответствии с руководствами по надлежащей клинической практике (Н КП), предложенной для испытаний фармацевтических продуктов [5]. Ответственный исполнитель должен поставить подпись в соответствующем разделе сообщения. Имена и участие ответственных исполнителей, места проведения исследований и период их исполнения следует указывать. Необходимо приводить наименования и номера партий фармацевтических продуктов, используемых в исследовании, так же как и состав изучаемого продукта. Должны быть приложены аналитическое утвержденное сообщение и результаты разрешающих тестов *in vitro*. Кроме того, претендент на регистрацию должен представить подписанное заявление, подтверждающее, что испытуемый продукт идентичен с представленным фармацевтическим продуктом.

Все результаты должны быть ясно изложены. Должен быть указан используемый способ расчета параметров (например, AUC). Изъятие данных следует обосновывать. Если результаты рассчитываются с использованием фармакокинетических моделей, то этот метод и использование компьютерных процедур также следует обосновывать. Отдель-

ные кривые “концентрация препарата в плазме — время” обычно изображают в линейно/линейных координатах или могут быть также представлены в линейно/логарифмической шкале. Должны быть приведены все индивидуальные данные и результаты, включая эти сведения относительно отдельных лиц и волонтеров, которые участвовали в испытаниях. О выбывших или исключенных лицах следует сообщать и принимать их в расчет. Также должны быть включены результаты тестирования предоставляемых образцов.

Статистический отчет должен быть достаточно подробным, для того чтобы предоставить возможность повторить статистический анализ, если это необходимо. В случае отклонений статистических методов в протоколе испытаний от специфицированных следует заявить о причинах этих отклонений.

11. **Фармакодинамические исследования**

Фармакодинамические измерения, проводимые на здоровых волонтерах или больных, могут быть использованы для установления эквивалентности между двумя фармацевтическими препаратами. Это может быть необходимо в тех случаях, когда лекарственный препарат и/или его метаболиты в плазме или в моче не могут быть количественно определены с достаточной степенью точности и чувствительности. Кроме того, необходимо проводить фармакодинамические исследования, если измерение концентрации лекарственного препарата не может быть использовано в качестве заменителя конечной точки для того, чтобы показать эффективность и безопасность определенного фармацевтического продукта. Это применимо, например, к препаратам местного применения, когда не нужно, чтобы лекарственный препарат абсорбировался в системный кровоток.

Если проводятся фармакодинамические исследования, то условия их проведения должны быть строго контролируемы, так же как и при изучении биоэквивалентности, и требования руководства по надлежащей клинической практике (НКП) при испытаниях фармацевтических продуктов [5] должны быть удовлетворены.

При планировании, проведении и оценке результатов, предназначенных для демонстрации эквивалентности по-

средством измерения фармакодинамических реакций, в расчет должны приниматься следующие требования:

- измеряемая реакция должна вызывать фармакологический и терапевтический эффекты, отвечающие требованиям эффективности и/или безопасности;
- методология должна быть утверждена с точки зрения точности, аккurateности, воспроизводимости и специфичности;
- ни испытуемое вещество, ни эталонный продукт не должны вызывать максимальную реакцию в процессе изучения, так как иногда невозможно определить разницу между лекарственными формами, которые назначают в дозах, вызывающих максимальный или почти максимальный эффект; изучение взаимосвязи “доза—эффект” должно быть неотъемлемой частью проекта;
- реакцию следует измерять количественно в условиях двойного слепого контроля и регистрировать с помощью соответствующих измерительных приборов на основе повторяемости, для того чтобы обеспечить запись фармакодинамических событий, которые протекают при изменении концентрации препарата в плазме; в тех случаях, когда нет возможности использовать подходящую аппаратуру, следует проводить запись визуальной аналоговой шкалы, а когда данные ограничены в количественных измерениях, то требуется проведение специального статистического анализа;
- испытуемые, которые не реагируют, должны быть исключены из предварительного отбора, и критерии, предъявляемые к волонтерам, отвечающим и не отвечающим требованиям, должны быть идентифицированы и занесены в протокол;
- в тех случаях, когда отмечена важная реакция на введение плацебо, вероятность такого эффекта должна быть заложена в проект изучения как использование лечения с применением плацебо в виде третьей фазы такого проекта;
- патологии и естественные причины состояния должны рассматриваться в проекте исследования, и информация о воспроизводимости состояний, лежащих в основе, должна быть представлена;
- когда перекрестные проекты не предусмотрены, следует выбрать исследовательский проект с параллельной группой.

В исследованиях, в которых постоянные переменные могут быть записаны, время силы действия лекарственно-

го препарата может быть описано так же, как и при изучении измерения концентрации лекарственного препарата в плазме; параметры могут быть рассчитаны из размера площади под кривой “эффект—время”, а также максимальной реакции и времени, когда развивается этот ответ.

Статистические методы оценки результатов исследования обычно те же самые, что и для оценки исследований биоэквивалентности. Однако следует провести коррекцию возможной нелинейности взаимоотношений между дозой и поверхностью, расположенной под кривой “эффект—время”, основанных на результатах изучения “доза—ответ”. Но следует заметить, что принятый и согласованный диапазон, который приложим к оценке биоэквивалентности, обычно очень широк и поэтому может быть несоответствующим. По этой причине этот диапазон следует определить на постепенной основе (от случая к случаю) и внести в протокол.

12. Клинические испытания

Для некоторых лекарственных препаратов и лекарственных форм (см. пример (д), с. 161) данные, касающиеся кривой “концентрация препарата в плазме — профиль времени”, не пригодны для оценки эквивалентности между двумя лекарственными формами. Хотя фармакодинамические исследования в некоторых случаях могут быть подходящим инструментом для определения эквивалентности (см. раздел 11), в других условиях этот тип изучения неприемлем, потому что недостаточно значимых и измеряемых фармакодинамических параметров. Поэтому необходимо проводить сравнительные клинические испытания, для того чтобы показать эквивалентность между двумя лекарственными формами. В подобных клинических испытаниях применяются те же самые статистические принципы, что и в исследованиях биоэквивалентности. Число включенных в испытания больных зависит от вариабельности изучаемых параметров и выбранного диапазона, который обычно несколько выше, чем требуется при исследовании биоэквивалентности.

Методология, применяемая при оценке эквивалентности двух фармацевтических препаратов в процессе клинических испытаний с терапевтической целью у больных, не будет обсуждаться так интенсивно, как это делается при исследованиях биоэквивалентности. Однако следующие

положения играют важную роль, и они должны быть определены в протоколе:

- а) изучаемые параметры; обычно существуют определенные клинические цели, из которых можно получить ответ об интенсивности и начале исследования, если эти цели подходят и уместны;
- б) размеры диапазона приемлемости; это определяется в основном на основе последовательности случаев, принимая во внимание специальные клинические условия, например естественное течение заболевания, эффективность доступного лечения и выбранные параметры исследования. В отличие от исследования биоэквивалентности (при котором применяют заранее оговоренный установленный диапазон) размеры диапазона приемлемости при клинических испытаниях не могут основываться на общей согласованности всех терапевтических классов и показаний;
- в) используемые статистические методы; когда достигается достоверный интервал, то основной задачей будет исключение возможности того, что исследуемый препарат хуже по сравнению с эталонным фармацевтическим продуктом более чем в установленных количествах. Односторонний доверительный интервал (для эффективности и/или безопасности) поэтому может быть пригодным. Доверительный интервал может быть получен с помощью параметрических и непараметрических методов.

Там, где это уместно, следует вводить в проект этап изучения с использованием плацебо. Иногда уместно ввести результаты исследования безопасности в конечные сравнительные оценки.

13. **Исследования разрушения препарата в опытах *in vitro***

Сравнительные исследования разрушения препарата в опытах *in vitro* могут быть полезны для документирования эквивалентности между двумя фармацевтическими препаратами, получаемыми из различных источников. Однако в связи с тем, что существует множество ограничений, связанных с использованием результатов таких опытов *in vitro* в документировании эквивалентности, в этих руководствах рекомендуется сводить применение такого способа к минимуму. Тестирование препаратов на основе их

разрушения в опытах *in vitro* как единственное доказательство эквивалентности поэтому не применимо к лекарственным препаратам и лекарственным формам, перечисленным в качестве примеров от (а) до (д) на с. 162—163, но его следует держать в качестве резерва для быстроразрушающихся лекарственных препаратов¹.

Часть IV. Исследования растворения в опытах *in vitro* при разработке препаратов и контроле качества

Исследование растворения в опытах *in vitro* может быть полезным при разработке препарата и контроле постоянства препарата от партии к партии фармацевтического продукта в процессах производства с последующим разрешением торговли. Такие тесты также используются для проверки постоянства характеристик высвобождения препарата из лекарственной формы в процессе хранения. Исследование растворения препарата также обеспечивает нужную проверку целого ряда характеристик лекарственной формы, которые включают:

- распределительные размеры частиц, состояние гидратации, кристаллическую форму и другие свойства твердого состояния активных ингредиентов;
- механические свойства лекарственной формы самой по себе (содержание воды, сопротивление разрушению таблетки, целостность оболочки капсул и покрытых таблеток и т.д.).

¹ В тех случаях, когда препарат не разлагается достаточно быстро, как говорилось выше, методы разложения препарата в опытах *in vitro* еще используются для доказательства эквивалентности с применением утвержденной методологии разрушения, включающей коррекцию на основании соотношения результатов опытов *in vitro/in vivo*. Такая методология вытекает из разработки и применения спецификации и статистических методов для определения отсутствия эквивалентности. Это же требуется для тех лекарственных форм, у которых в опытах *in vivo* представлены различные характеристики. Для таких лекарственных форм могут быть разработаны отличительные тесты разрушения в опытах *in vitro*, которые будут использованы для изучения эквивалентности. Однако, помимо этих дополнительных требований, желательно проведение стандартных исследований биоэквивалентности в опытах *in vivo*, как описано в разделе 7.

Если отработано контролирование качества препарата, то сведения о растворении в опытах *in vitro* должны быть отражены в документации, представляемой на рассмотрение для разрешения проводить торговые операции. Тесты на растворение в опытах *in vitro* и спецификации контроля качества должны быть основаны или на соответствующих данных компендиума по спецификации, или на предоставлении партий, тестирование которых было проведено в опытах *in vitro* и которые были предназначены для получения материала для исследований эквивалентности. Когда партии с утвержденным полномасштабным процессом не подготовлены сразу же в постутвержденный период, то следует получить на производстве несколько партий (две или три, как рекомендовано) исследуемого препарата в период перед утверждением в соответствии со стандартной, устойчивой и хорошо документированной процедурой. Две из этих партий должны содержать по крайней мере 100 000 единиц или 10 % от намеченной к производству партии, какой бы большой она ни была. В-третьих, если партия уже получена, то можно отобрать меньшее количество (например, 25 000 единиц). Использование меньших партий следует обосновывать. Материалы из этих партий должны пойти как для исследования растворения, так и для исследования эквивалентности. Для испытаний по растворению необходимо использовать физиологически уместные среды и подходящие условия испытаний для этих партий. Когда проводят отбор методов тестирования, то рекомендуется использовать прежде всего, широко применяемые методы, представленные в компендиумах ("палка" и "корзина"), или попробовать другие методы ("проток через ячейку" и т.д.), если нет возможности продемонстрировать достаточную разрешающую способность. Рекомендуется получать профили растворения, даже в тех случаях, когда, согласно компендиуму, можно обойтись тестированием на основании одной точки определения. Для препаратов, которые высвобождаются сразу же, тестирование по одной точке определения может быть использовано для целей проверки контроля качества. Спецификации для представления результатов растворения препаратов данных партий, которые производят последовательно, должны будут основываться на результатах изучения растворения, предоставленных для испытываемых партий. Бесспорно, что значимость тестирования растворения будет повышена, если могут быть представлены результаты испытаний в опытах *in vivo*, для того чтобы отразить важные изменения в составе лекарственной формы и/или в производственном процессе. В то

же время практические проблемы еще находятся в состоянии обсуждения. Не рекомендуется спецификации растворения делать менее точными на основе представления испытуемой партии далеко от той точки, где испытательный материал используется в исследовании эквивалентности препарата, и времени получения тех партий, производство которых в дальнейшем может и не предполагаться.

Следующие данные должны быть записаны и внесены в документацию, представленную на рассмотрение в связи с получением разрешения на торговлю:

- а) сравнительные результаты по растворению исследуемого и эталонного фармацевтических препаратов после интервалов, соответствующих для препарата и условий исследования (в норме этот минимум трехразовый отбор проб);
- б) для каждого отбора проб, полученные данные, отдельные величины, пределы и коэффициент вариаций (относительное стандартное отклонение).

Часть V. Клинически важные вариации в биодоступности, ведущие к неутверждению препарата

Новая технология получения лекарственного препарата с изменением биодоступности, которая лежит вне установленных параметров, при сравнении с существующим фармацевтическим продуктом по определению не должна быть взаимозаменяемой. Торговое разрешение для лекарственной формы со сниженной биодоступностью может быть и не утверждено, так как это связано с эффективностью действия препарата. И наоборот, лекарственная форма с более высокой биодоступностью ("сверхбиодоступность") также может быть не утверждена в интересах безопасности. Следовательно, существуют два следующих выбора:

1. Сверхбиодоступная лекарственная форма, если ее перестраивают таким образом, чтобы ее биоэквивалентность соответствовала существующему фармацевтическому препарату, может быть принята в качестве взаимозамены уже существующему препарату. Тем не менее это не идеальный вариант, так как лекарственные

формы с более низкой биодоступностью при использовании различаются.

2. Лекарственная форма с повышенной биодоступностью, в которой содержание активного вещества было соответствующим образом уменьшено, может быть принята в качестве новой (улучшенной) лекарственной формы, но обычно это решение нуждается в подтверждении данными клинических испытаний. Такой фармацевтический препарат не может быть принят в качестве взаимозаменяемого с уже существующим препаратом и обычно становится эталонным препаратом для дальнейших взаимозаменяемых фармацевтических препаратов. Наименование нового фармацевтического продукта должно быть таким, чтобы не путать его с более старым одобренным фармацевтическим препаратом.

Часть VI. Исследования, необходимые для поддержания новых условий производства в постмаркетинговый период

Для всех фармацевтических препаратов, для которых вводятся какие-то изменения в период после поступления на рынок, необходимо проводить обширное тестирование в опытах *in vitro* и/или *in vivo*. Такие изменения могут быть в: 1) составе лекарственной формы, 2) помещении производства, 3) процессе производства и 4) производственном оборудовании. Типы и объемы необходимых дальнейших исследований будут зависеть от размеров внесенных изменений. В случае больших изменений продукт должен превратиться в новый фармацевтический препарат, если национальные регламентирующие органы придут к такому решению.

Часть VII. Выбор эталонного продукта

Обновленный фармацевтический продукт, как правило, более логично выбирается в качестве эталонного препарата для родственных по происхождению препаратов, пото-

му что обычно его качество будет оцениваться как лучшее и его эффективность и безопасность четко установлены в клинических испытаниях и в период постмаркетинговой контролирующей схемы. Однако в мировом масштабе сейчас нет единого соглашения, что считать эталонным продуктом, который выбирается на национальном уровне регламентирующими органами в области лекарственных средств. Безусловно, будут выбирать наиболее широко применяемый “ведущий” препарат по сравнению с препаратом, который впервые утвержден и предложен рынку. Именно поэтому возможны существенные различия между эталонными продуктами, принятыми в разных странах.

В связи с этим необходимо рассмотреть возможность разработки эталонных продуктов на глобальной основе. Органы, представляющие фармацевтическую промышленность и другие заинтересованные стороны, должны быть приглашены к сотрудничеству по подготовке, поддержанию и международному утверждению системы международных эталонных стандартов для фармацевтических продуктов определенного качества и биодоступности.

Коллектив авторов

Данное руководство было разработано во время 3 заседаний, созванных Отделом управления и политики в области лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, Женева, Швейцария, состоявшихся 18—19 февраля 1993 г., 23—27 августа 1993 г. и 23—26 августа 1994 г., на которых присутствовали следующие лица:

Проф. J.-M. Aiache, Университет Клермон-Феррана, Клермон-Ферран, Франция

Д-р Andayaningsih, Министерство здравоохранения, Джакарта, Индонезия

Д-р N. Aoyagi, Национальный институт наук в области здравоохранения, Токио, Япония

Д-р E. Beysac, Университет Клермон-Феррана, Клермон-Ферран, Франция

Проф. D. Birkett, Флиндерский медицинский центр, Бедфорд Парк, Австралия

Д-р D. Blois, Международная федерация ассоциаций фирм-изготовителей фармацевтических препаратов (МФАФИП), Женева, Швейцария

Проф. H. Blume, Международная фармацевтическая федерация (МФФ), Эшборн, Германия

- Проф. А. Bondani, Генеральный директорат по контролю инвестиций в здравоохранение, Мехико, Мексика
- Г-жа М. Сопе, Международная федерация ассоциаций производителей фармацевтических препаратов (IFPMA), Женева, Швейцария
- Г-н М. N. Dauramanzi, Совет по контролю над лекарственными средствами, Хараре, Зимбабве
- Г-н Т. Fushimi, Министерство здравоохранения и благосостояния, Токио, Япония
- Проф. U. Gundert-Remy (*председатель*), кафедра клинической фармакологии, Университет Геттингена, Геттинген, Германия
- Д-р С. G. Guyer, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Роквилль, шт. Мэриленд, США
- Проф. F. D. Juma, Университет Найроби, Найроби, Кения
- Проф. G. Kreutz, Федеральный институт лекарственных средств и медицинских приборов, Берлин, Германия
- Д-р L. Lasy, Международная федерация ассоциаций фирм-изготовителей фармацевтических препаратов (IFPMA), Женева, Швейцария
- Д-р I. J. McGilveray, Директорат по лекарственным средствам, Оттава, Канада
- Д-р O. Morin, Международная федерация ассоциаций фирм-изготовителей фармацевтических препаратов (IFPMA), Женева, Швейцария
- Д-р R. Nedich, Ассоциация фирм-изготовителей непатентованных (родовых) фармацевтических препаратов, Вашингтон, округ Колумбия, США
- Д-р A. Nijkerk, Европейская ассоциация непатентованных (родовых) фармацевтических препаратов, Брюссель, Бельгия
- Д-р H. P. Osterwald, Европейская ассоциация непатентованных (родовых) фармацевтических препаратов, Брюссель, Бельгия
- Проф. T. L. Paál, Национальный институт фармации, Будапешт, Венгрия
- Д-р R. N. Patnaik, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Роквилль, шт. Мэриленд, США
- Д-р J. M. Peón, Генеральный директорат по контролю инвестиций в здравоохранение, Мехико, Мексика
- Г-жа М. -С. Piskaert, Международная федерация ассоциаций фирм-изготовителей фармацевтических препаратов (IFPMA), Женева, Швейцария
- Проф. L. Rago, Государственное агентство лекарственных средств, Тарту, Эстония
- Д-р B. Rosenkranz, Международная федерация ассоциаций фирм-изготовителей фармацевтических препаратов (IFPMA), Женева, Швейцария
- Д-р H. Scheinin, Центральная больница Университета Турку, Турку, Финляндия

Г-н N. Uemura, Министерство здравоохранения, Токио, Япония
Проф. B. Vrhovac, Медицинская школа университетской больницы,
Загреб, Хорватия
Д-р R.L. Williams, Управление по санитарному надзору за качеством
пищевых продуктов и медикаментов, шт. Мэриленд, США.

Секретариат (ВОЗ, Женева, Швейцария)

Д-р J.F. Dunne, директор, Отдел управления и политики в области
лекарственных средств

Д-р J. Idänpää-Heikkilä, помощник директора, Отдел управления и
политики в области лекарственных средств.

Список литературы

1. Annex 1C, Article 39. In: *Marrakesh Agreement Establishing the World Trade Organization*. Marrakesh, GATT, 1994.
2. Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов. В: "Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995: 18—116 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).
3. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first report*. Geneva, World Health Organization, 1990: 64—79 (WHO Technical Report Series, No. 790).
4. *Использование основных лекарственных средств. Примерный перечень основных лекарственных средств (Седьмой перечень). Пятый доклад Комитета экспертов ВОЗ*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1993 (Серия технических докладов ВОЗ, № 825).
5. Руководящие принципы надлежащей клинической практики (НКП) при испытаниях фармацевтических препаратов. В: *Использование основных лекарственных средств. Шестой доклад Комитета экспертов ВОЗ*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1996: 133—191 (Серия технических докладов ВОЗ, № 850).
6. Good laboratory practices in governmental drug control laboratories. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirtieth report*. Geneva, World Health Organization, 1987: 20—35 (WHO Technical Report Series, No. 748).
7. **Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW**. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology*, 1991, **29**: 1—8.

8. **Häuschke D et al.** Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1992, **20**: 559—563.
9. **Phillips KE.** Power of two one-sided tests procedure in bioequivalence. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1990, **18**: 137—144.
10. Conference report on analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1992, **81**: 309—312.
11. **Schuirmann DJ.** A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1987, **15**: 657—680.
12. **Hauschke D et al.** A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology*, 1990: **28**: 72—78.
13. **Hollander M, Wolfe DA.** *Nonparametric statistical methods*. New York, John Wiley, 1973: 35—38.

Примеры национальных требований к изучению эквивалентности в опытах *in vivo* лекарственных препаратов, включенных в принятый ВОЗ Примерный перечень основных лекарственных средств (Канада, Германия и США, декабрь, 1994 г.)

Общие положения

Национальные требования, предъявляемые к изучению эквивалентности специфических лекарственных продуктов, отличаются в зависимости от страны. Эти требования основаны на следующем:

- последовательное изучение случай за случаем;
- критерии, установленные национальным консультативным комитетом или
- использование национальных регламентирующих руководств.

Перечень примеров представлен в табл.1. Эта таблица предназначена только для иллюстрирования в соответствии с руководствами и не представляет собой официальные рекомендации.

Основу этого перечня составили лекарственные вещества и препараты, включенные в принятый ВОЗ Примерный перечень основных лекарственных препаратов [1], но включены только те основные препараты, для которых требовалось проведение исследований в опытах *in vivo* вследствие природы лекарственных форм. Некоторые лекарственные формы, такие как растворы и препараты для инъекций, были исключены из списка, потому что они не были идентифицированы, согласно требуемым исследованиям в одной из трех упомянутых стран.

Примеры подбора критериев, предложенные национальными органами

Канада

В настоящее время доказательство биоэквивалентности требуется для тех лекарственных препаратов, которыми не предполагалось торговать в Канаде в связи с их определенным назначением в течение длительного времени и в достаточных количествах, которые позволяют определить их безопасность и эффективность (новые лекарственные препараты). Биоэквивалентность может быть продемонстрирована путем сравнительных исследований биоэквивалентности или в процессе клинических испытаний, включающих подходящие и приемлемые замещающие модели. Научные критерии, подобные тем, которые существуют в Европейском Сообществе и Австралии, разрабатываются для решения, в какой ситуации необходимы свидетельства биоэквивалентности *in vivo* для лекарственных препаратов, которые уже не новые.

Германия

В течение прошлых лет Национальный консультативный комитет принял решение о необходимости проведения исследований по биодоступности/биоэквивалентности в соответствии с требованиями получения разрешения на продажу фармацевтических продуктов. Эти решения были основаны на опубликованных данных, касающихся лекарственных препаратов и лекарственных форм, и на использовании алгоритма. Детали этого алгоритма, критерии и результаты принятых решений были опубликованы в Федеральном регистре Германии. При определенных обстоятельствах регламентирующие органы принимают решение на основе конкретных случаев.

США

Для лекарственных препаратов, разработанных до 1938 г., не требуется разрешения на торговлю, и поэтому нет надобности проводить исследования эквивалентности в опытах *in vivo*. Большинство лекарственных препаратов в отличие от лекарственных форм в растворах одобрены между 1938 и 1962 г., и известно, что существуют возможные проблемы, связанные с их биодоступностью, и требуется изучение эквивалентности в опытах *in vivo*. Как правило, лекарственные препараты, утвержденные после 1962 г., за исключением лекарственных форм в растворах, также подлежат проверке на эквивалентность в опытах *in vivo*.

Таблица 1

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Канада	Германия	США
ацетазоламид	таблетки, 250 мг	+б	+б	+б
ацетилсалициловая кислота	суппозитории, 50—150 мг таблетки, 100—500 мг	? —	+б +б	— —
альбендазол	таблетки, 200 мг	о	+б	о
аллопуринол	таблетки, 100 мг	+б	+б	+б
алюминия гидроксид	суспензия внутрь, 320 мг/5 мл таблетки, 500 мг	— —	+ф +ф	— —
амилорида гидрохлорид	таблетки, 5 мг	+б	—	+б
аминобензойная кислота	паста гель примочка	? ? ?	+ф+к +ф+к +ф+к	— — —
аминофиллин	таблетки, 100 мг, 200 мг	?	о	+б
амитриптилина гидрохлорид	таблетки, 25 мг	?	+б	+б
амоксциллин	капсулы, 250 мг, 500 мг порошок для суспензии внутри, 125 мг/5 мл таблетки, 250 мг, 500 мг	+б +б +б	+б +б +б	+б +б +б
аскорбиновая кислота	таблетки, 50 мг	—	?	—
атенолол	таблетки, 50 мг, 100 мг	+б	—	+б
атропина сульфат	раствор (глазные капли), 0,1 %, 0,5 %, 1 % таблетки, 1 мг	о о	+к ?	— о
азатиоприн	таблетки, 50 мг	+б	+б	+б
бацитрацин цинка	мазь, 500 ME + неомицина сульфат, 5 мг/г	о	+к	—
беклометазона дипропионат	ингаляция, 50 мкг/доза	?	+ф+к	+ф

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Кана- да	Гер- мания	США
бензатина бензил пенициллин	порошок для инъекций, 1,44 г, о бензилпенициллин (=2,4 млн ME) в пузырь- ках по 5 мл	о	—	+б
бензнидазол	таблетки, 100 мг	о	+б	о
бензойная кислота	паста, 6 % + салициловая кислота, 3 %	—	+ф+к	о
	мазь, 6%+салициловая кислота, 3 %	—	+ф+к	—
бензоилпероксид	паста, 5 %	—	+ф+к	—
	примочка, 5 %	—	+ф+к	—
бензилбензоат	примочка, 25 %	—	+ф+к	о
бетаметазона	паста, 0,1 % бетаметазона	+ф	+ф+к	+ф
валерат	мазь, 0,1 % бетаметазона	+ф	+ф+к	+ф
биперидена гидро- хлорид	таблетки, 2 мг	+б	+б	+б
каламин	примочка	—	+ф+к	—
кальция фолинат	таблетки, 15 мг	+б	о	+б
каптоприл	таблетки, 25 мг	+б	—	+б
карбамазепин	таблетки, 100 мг, 200 мг	+б	+б	+б
карбидофа	таблетки, 10 мг + левадофа,	+б	+б	+б
100 мг	25 мг + левадофа, 250 мг	+б	+б	+б
хлорамфеникол	капсулы, 250 мг	?	+б	+б
хлорамфеникола пальмитат	суспензия внутрь, 150 мг хлорамфеникола/5 мл	?	+б	+б
хлорамфеникола сукцинат натрия	масляная суспензия, инъекции 0,5 г хлорам- феникола/мл в ампулах по 2 мл	о	+б	о
хлорохина гидро- хлорид	инъекции, 40 мг хлорохи- на/мл в ампулах по 5 мл	о	—	—

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Кана- да	Гер- мания	США
хлорохина фосфат	таблетки, 150 мг хлорохина	о	+б	—
хлорохина сульфат	таблетки, 150 мг хлорохина	о	+б	о
хлорфенамина водород малеат	таблетки, 4 мг	—	?	—
хлорпромазина гидрохлорид	таблетки, 100 мг	?	+б	+б
циклоспорин	капсулы, 25 мг	+б	+б	+б
циметидин	таблетки, 200 мг	+б	—	+б
ципрофлоксацина гидрохлорид	таблетки, 250 мг циклофло- ксацина	+б	+б	+б
клофацимин	капсулы, 50 мг, 100 мг	о	+б	+б
кломифенцитрат	таблетки, 50 мг	+б	+б	+б
кломипрамина гидрохлорид	капсулы, 10 мг, 20 мг	+б	о	+б
клоксациллин натрия	капсулы, 500 мг клоксацил- лина	?	+б	+б
кодеина фосфат	таблетки, 10 мг, 30 мг	о	—	—
колхицин	таблетки, 500 мкг	?	+б	—
циклофосфамид	таблетки, 25 мг	+б	+б	+б
дапсон	таблетки, 50 мг, 100 мг	?	+б	+б
десмопрессина ацетат	аэрозоль в нос, 10 мкг/ дозированный раствор	+б+ф	+ф+к	?
дексаметазон	таблетки, 500 мкг, 4 мг	?	?	+б
диазепам	помеченные таблетки, 2 мг, 5 мг	+б	—	+б
диэтилкарбамазин дигидрогенцитрат	таблетки, 50 мг	о	+б	+б
дигитоксин	таблетки, 50 мкг, 100 мкг	?	+б	—

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Канада	Германия	США
дигоксин	таблетки, 62,5 мкг, 250 мкг	?	+б	—
дилоксанида фуруат	таблетки, 500 мг	о	+б	о
димеркапрол	инъекции, в масле 50 мг/мл в ампулах по 2 мл	+б+к	+б ²	—
диоксибензон	паста	?	+ф+к	о
	примочка	?	+ф+к	о
	гель	?	+ф+к	о
дитранол	мазь, 0,1—2 %	—	+ф+к	—
доксциклина хиклат	капсулы, 100 мг доксициклина;	+б	+б	+б
	таблетки, 100 мг доксициклина	+б	+б	+б
эргокальциферол	капсулы, 1,25 мг (50 000 ME)	о	+б	—
	таблетки, 1,25 мг (50 000 ME)	о	+б	—
эргометрина гидроген-малеат	таблетки, 200 мкг	?	+б	—
эрготамина тартрат	таблетки, 2 мг	о	+б	—
эритромицина этилсукцинат	капсулы, 250 мг эритромицина	?	+б	+б
	порошок для суспензии внутри, 125 мг эритромицина	?	+б	+б
	таблетки, 250 мг эритромицина	?	+б	+б
эритромицина стеарат	капсулы, 250 мг эритромицина	?	+б	+б
	порошок для суспензии внутри, 125 мг эритромицина	?	+б	+б
	таблетки, 250 мг эритромицина	?	+б	+б
этамбутола гидрохлорид	таблетки, 100—400 мг	+б	+б	+б

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

² Депонированный препарат для инъекций.

Таблица 1 (продолжение).

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Кана- да	Гер- мания	США
этинилэстрадиол	таблетки, 50 мкг	+б	+б	+б
	таблетки, 30 мкг + левонор- гестрел, 150 мкг	+б	+б	+б
	50 мкг + левоноргестрел, 250 мкг	+б	+б	+б
	таблетки, 35 мкг + норэти- стерон, 1,0 мг	+б	+б	+б
этосуксимид	капсулы, 250 мг	?	+б	+б
этопозид	капсулы, 100 мг	+б	+б	+б
железа сульфат	таблетки, 60 мг Fe	-	о	-
	таблетки, 60 мг Fe + фоли- евая кислота, 250 мкг	-	о	-
флуцитозин	капсулы, 250 мг	+б	+б	+б
флудрокортизона ацетат	таблетки, 100 мкг	+б	+б	+б
фторурацил	мазь, 5 %	+к	+ф+к	?
флуфеназина деканоат	инъекции, 25 мг в ампулах по 1 мл	?	+б ²	-
флуфеназина энантат	инъекции, 25 мг в ампулах по 1 мл	?	+б ²	-
фолиевая кислота	таблетки, 5 мг, 1 мг	+б	+б	-
	таблетки, 250 мкг + сульфат железа, 60 мг Fe	-	+б	-
фуросемид	таблетки, 40 мг	+б	+б	+б
гентамицина сульфат	раствор (глазные капли); 0,3 %	+к	+ф+к	-
глицерилтринитрат	таблетки (под язык), 500 мкг	?	+б	-
гризеофульвин	капсулы, 125 мг, 250 мг	?	+б	+б
	таблетки, 125 мг, 250 мг	?	+б	+б
галоперидол	таблетки, 2 мг, 5 мг	+б	=	+б

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биосквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

² Депонированный препарат для инъекций.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Канада	Германия	США
гидралазина гидрохлорид	таблетки, 25 мг, 50 мг	о	+б	—
гидрохлортиазид	таблетки, 25 мг, 50 мг	?	—	+б
гидрокортизона ацетат	паста, 1 %	о	+ф+к	—
	мазь, 1 %	о	+ф+к	—
	суппозиторий, 25 мг	о	+ф+к	?
ибупрофен	таблетки, 200 мг	+б	—	+б
идоксуридин 0,1 %	глазная мазь, 0,2 %	о	+ф+к	+к
	раствор (глазные капли),	о	—	—
индометацин	капсулы, 25 мг	+б	—	+б
	таблетки, 25 мг	+б	—	о
инсулин: инсулин (растворимый)	инъекции, 40 МЕ/мл во флаконах по 10 мл	+б	—	+б+ф
	80 МЕ/мл во флаконах по 10 мл	+б	—	+б+ф
	100 МЕ/мл в флаконах по 10 мл	+б	—	+б+ф
инсулин-цинк суспензия	инъекции, 40 МЕ инсулина /мл во флаконах по 10 мл	+б	о	+б+ф
	80 МЕ инсулина/мл во флаконах по 10 мл	+б	о	+б+ф
инсулин (промежуточного действия)	100 МЕ инсулина/мл во флаконах по 10 мл	+б	—	+б+ф
изофан-инсулин	инъекции, 40 МЕ инсулина/мл во флаконах по 10 мл	+б	+б	+б+ф
	80 МЕ инсулина/мл во флаконах по 10 мл	+б	+б	+б+ф
	100 МЕ инсулина/мл во флаконах по 10 мл	+б	+б	+б+ф
йодированное масло	капсулы, 200 мг	?	о	о
иопановая кислота	таблетки, 500 мг	о	о	—

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Канада	Германия	США
железа декстран	инъекции, 50 мг Fe/мл в ампулах по 2 мл	+к	—	б+ф
изониазид	таблетки, 100—300 мг	+б	+б	—
	таблетки, 100 мг + рифампицин, 150 мг	о	+б	+б
	150 мг + рифампицин, 300 мг	о	+б	+б
	таблетки, 100 мг + тиацетазон, 50 мг	о	+б	о
	300 мг + тиацетазон, 150 мг	о	+б	о
изосорбид динитрат	таблетки (под язык), 5 мг	+б	+б	+б
ивермектин	помеченные таблетки, 6 мг	о	+б	о
кетоконазол	суспензия внутрь, 100 мг/5 мл	+б	+б	+б
	таблетки, 200 мг	+б	+б	+б
левамизол гидрохлорид	таблетки, 50 мг, 100 мг	+б	+б	+б
леводофа	таблетки, 100 мг+карбидофа, 10 мг	+б	+б	+б
	250 мг + карбидофа, 25 мг	+б	+б	+б
левоноргестрел	таблетки, 150 мкг + этинилэстрадиол, 30 мкг	+б	+б	+б
	250 мкг +этинилэстрадиол, 50 мкг	+б	+б	+б
левотироксин натрия	таблетки, 50 мкг, 100 мкг	?	+б	—
лития карбонат	капсулы, 300 мг	+б	+б	+б
	таблетки, 300 мг	+б	+б	+б
мебендазол	жевательные таблетки, 100 мг	+б	+б	+б+к
медроксипрогестерона ацетат (депо)	инъекции, 150 мг/мл во флаконах по 1 мл	?	+*б	+б
	50 мг/мл во флаконах по 3 мл	?	+*б	+б
мефлохина гидрохлорид	таблетки, 250 мг	+б	+б	+б

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Канада	Германия	США
меркаптопурин	таблетки, 50 мг	+к+б	+б	+б
метионин (DL-)	таблетки, 250 мг	?	?	—
метотрексат натрия	таблетки, 2,5 мг метотрексата	+б+к	+б	+б
метилдофа	таблетки, 250 мг	?	+б	+б
метоклопрамида гидрохлорид	таблетки, 10 мг метоклопрамида	+б	—	+б
метрифонат	таблетки, 100 мг	о	+б	о
метронидазол	суппозиторий, 500 мг, 1 г таблетки, 200—500 мг	о +б	+б +б	о +б
метронидазола бензоат	суспензия внутрь, 200 мг метронидазола/5 мл	о	+б	о
мексенон	паста примочка гель	о о о	+ф+к +ф+к +ф+к	о о о
миконазола нитрат	паста, 2 % мазь, 2 %	+к +к	+ф+к +ф+к	+к +к
морфина сульфат	таблетки, 10 мг	о	+б	—
налидиксовая кислота	таблетки, 500 мг	+б	+б	+б
неомицина сульфат	мазь, 5 мг + бацитрацин цинка, 500 МЕ/г	о	+ф+к	—
неостигмина бромид	таблетки, 15 мг	?	?	—
никлозамид	жевательные таблетки, 500 мг	о	+б	+б
никотинамид	таблетки, 50 мг	—	?	—
нифедипин	капсулы, 10 мг таблетки, 10 мг	+б +б	+б +б	+б о
нифуртимокс	таблетки, 30 мг, 120 мг, 250 мг	о	+б	о
нитрофурантоин	таблетки, 100 мг	?	+б	+б

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Кана- да	Гер- мания	США
норэтистерон	таблетки, 350 мкг, 5 мг	+б	+б	о
	таблетки, 1,0 мг + этинил-эстрадиол, 35 мкг	+б	+б	о
норэтистерон энантат	масляный раствор, 200 мг/мл в ампулах по 1 мл	?	+б	о
нистатин	лепешка, 100 000 МЕ	+	?	+б
	таблетки, 100 000 МЕ, 500 000 МЕ	о	—	—
оксамнихин	капсулы, 250 мг	о	+б	+б
оксибензон	паста	—	+ф+к	+к
	гель	—	+ф+к	+к
	примочка	—	+ф+к	+к
парацетамол	суппозиторий, 100 мг	+б	—	о
	таблетки, 100—500 мг	—	—	о
пеницилламин	капсулы, 250 мг	+б	—	+б
	таблетки, 250 мг	+б	—	+б
перметрин	примочка, 1 %	—	+ф+к	+к
петицина гидрохлорид	таблетки, 50 мг, 100 мг	о	+б	—
фенобарбитал	таблетки, 15—100 мг	—	о	—
феноксиметилпенициллин калия	порошок для суспензии внутрь, 250 мг феноксима- тилпенициллина/5мл	о	+б	+б
	таблетки, 250 мг феноксима- тилпенициллина	?	+б	+б
фенитоин натрия	капсулы, 25 мг, 100 мг	+б	+б	+б
	таблетки, 25 мг, 100 мг	+б	+б	о
фитоменадион	таблетки, 100 мг	+б	о	+б
пилокарпина гидрохлорид	раствор (глазные капли), 2 %, 4 %	о	+ф+к	—
пилокарпина нитрат	раствор (глазные капли) 2 %, 4 %	о	+ф+к	о

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Кана- да	Гер- мания	США
пиперазина адипат	таблетки, 500 мг пиперазин-гидрата	—	о	о
пиперазина цитрат	таблетки, 500 мг пиперазин-гидрата	—	о	+б
подофиллум (смола)	раствор, для местного применения, 10—25 %	о	+ф+к	—
калия йодид	таблетки, 60 мг	—	—	—
празиквантель	таблетки, 150 мг, 600 мг	о	+б	+б
преднизолон	раствор (глазные капли), 0,5 %	о	+ф+к	о
	таблетки, 1 мг, 5 мг	?	+б	+б
примахин дифосфат	таблетки, 7,5 мг примахина, 15 мг примахина	?	+б	—
прокаинамида гидро-хлорид	таблетки, 250 мг, 500 мг	+б	+б	+б
прокаин бензилпени-циллина	порошок для инъекций, 1 г (=1 млн МЕ), 3 г (=3 млн МЕ)	?	—	+б
		о	—	+б
прокарбазина гидро-хлорид	капсулы, 50 мг	+к+б	+б	+б
прогванила гидро-хлорид	таблетки, 100 мг	о	+б	о
прометазина гидро-хлорид	таблетки, 10 мг, 25 мг	?	+б	+б
пропранолола гидро-хлорид	таблетки, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг	+б	+б	+б
прорилиодон	масляная суспензия, 500—600 мг/мл в ампулах по 20 мл	о	о	—
пропилтиоурацил	таблетки, 50 мг	?	—	+б

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Канада	Германия	США
пирантела эмбонат	масляная суспензия, 50 мг пирантела/мл	о	+б	+б
	жевательные таблетки, 250 мг пирантела	о	+б	о
пиразинамид	таблетки, 500 мг	+б	+б	+б
пиридоистигмина бромид	таблетки, 60 мг	+б	?	+б
пиридоксина гидрохлорид	таблетки, 25 мг	—	?	—
пириметамин	таблетки, 25 мг+сульфадоксин, 500 мг	+б	+б	+б
хинидина сульфат	таблетки, 200 мг	?	+б	+б
хинина бисульфат	таблетки, 300 мг хинина	+б	+б	—
хинина сульфат	таблетки, 300 мг хинина	?	+б	—
резерпин	таблетки, 100 мкг, 250 мкг	?	+б	+б
ретинола пальмитат	капсулы, 200 000 МЕ (110 мг) ретинола	—	?	о
	покрытая сахаром таблетка 10 000 МЕ ретинола	—	?	о
рибофлавин	таблетка, 5 мг	—	?	—
рифампицин	капсулы, 150 мг, 300 мг	+б	+б	+б
	таблетки, 150 мг, 300 мг	+б	+б	+б
	таблетки, 150 мг + изониазид, 100 мг	о	+б	+б
	300 мг + изониазид, 150 мг	о	+б	+б
сальбутамола сульфат	ингаляция (аэрозоль), 100 мкг сальбутамола на дозу	?,+ф	+ф+к	+ф
	респираторный раствор для использования в распылителях, 5 мг/мл	?,+ф	+ф+к	—
	таблетки, 2 мг, 4 мг сальбутамола	+б	+б	+б

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Канада	Германия	США
салициловая кислота	паста, 3 % + бензойная	—	+ф+к	о
	мазь, 3 % + бензойная кислота, 6 %	—	+ф+к	—
	раствор для местного применения, 5 %	—	+ф+к	о
серебра нитрат	раствор (глазные капли), 1 %	о	+ф+к	—
серебра сульфадиазин	паста, 1 % в упаковках по 500 г	+к	+ф+к	+к
натрия хромогликат	ингаляция, 20 мг/доза	? или +к	+ф+к	+ф+к
натрия фторид	таблетки, 500 мкг	—	—	—
натрия вальпроат	кишечные покрытые оболочкой таблетки, 200 мг, 500 мг	+б	+б	+б
спиронолактон	таблетки, 25 мг	+б	+б	+б
сульфадимидин	таблетки, 500 мг	о	+б	о
сульфадоксин	таблетки, 500 мг + пириметамин, 25 мг	+б	+б	+б
сульфаметоксазол	суспензия внутрь, 200 мг + триметоприм, 40 мг/5 мл	+б	+б	+б
	таблетки, 100 мг + триметоприм, 20 мг	+б	+б	+б
	400 мг + триметоприм, 80 мг	+б	+б	+б
сульфасалазин	таблетки, 500 мг	+б	+б	+б
тамоксифена цитрат	таблетки, 10 мг тамоксифена, 20 мг тамоксифена	+б	+б	+б
тестостерона энантат	инъекции, 200 мг в ампулах по 1 мл	?	+б	—
тетракаина гидрохлорид	раствор (глазные капли), 0,5 %	о	+ф+к	—

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Таблица 1 (продолжение)

Примеры национальных требований по изучению эквивалентности¹

Лекарственное вещество	Лекарственная форма	Канада	Германия	США
тетрациклина гидрохлорид	капсулы, 250 мг	?	+б	+б
	таблетки, 250 мг	?	+б	+б
	глазная мазь, 1 %	?	+ф+к	—
тиамина гидрохлорид	таблетки, 50 мг	—	?	—
тиоацетазон	таблетки, 50 мг + изониазид, 100 мг	о	+б	о
	150 мг + изониазид, 300 мг	о	+б	о
толбутамид	таблетки, 500 мг	+б	+б	+б
триметоприм	суспензия внутрь, 40 мг + сульфаметоксазол, 200 мг/5 мл	+б	+б	+б
	таблетки, 100 мг, 200 мг	+б	+б	+б
	таблетки, 20 мг + сульфаметоксазол, 100 мг	+б	+б	+б
	80 мг + сульфаметоксазол, 400 мг	+б	+б	+б
тропикамид	раствор (капли для глаз), 0,5 %	о	+ф+к	—
верапамила гидрохлорид	таблетки, 40 мг, 80 мг	+б	+б	+б
варфарин натрия	таблетки, 1 мг, 2 мг, 5 мг	?	+б	+б
окись цинка	паста	—	+ф+к	—
	мазь	—	+ф+к	—

¹ + — требуется изучение *in vivo*; +б — изучение биоэквивалентности; +ф — фармакодинамические исследования; +к — клинические испытания; — — изучения *in vivo* не требуется; ? — решения о типе изучения в опытах *in vivo* окончательно рассматриваются; о — нет данных, не приняты окончательные решения или средств нет в наличии на национальном рынке. См. также с. 164—179.

Список литературы

1. Использование основных лекарственных средств: Шестой доклад Комитета экспертов ВОЗ. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1996 (Серия технических докладов ВОЗ, № 850).

Объяснение символов, используемых в проектах исследования биозквивалентности на людях и общепринятые сокращения фармакокинетических символов

$C_{\max}$	Наблюдаемый максимум или пик концентрации лекарственного препарата (или метаболита) в плазме, сыворотке или цельной крови.
$C_{\min}$	Минимальная концентрация лекарственного препарата в плазме.
$C_{\max}$ - отношение	Отношение геометрических значений $C_{\max}$ для испытуемых и эталонных препаратов.
C_{av}	Средние значения концентрации препаратов в плазме.
AUC	Площадь под кривой для концентрации лекарственного препарата (или метаболита) в плазме (или сыворотке, или цельной крови) по отношению ко времени. Значение AUC может определяться для конкретного периода, например AUC между 0 и 12 ч изображается как AUC_{12} .
AUC_t	AUC от 0 до последней определяемой концентрации.
AUC_{∞}	AUC от 0 до неопределенных значений, полученных в процессе экстраполяции.
AUC_{τ}	AUC в пределах одного дозированного интервала (τ) в условиях равновесной концентрации.
AUC- отношение	Отношение геометрических значений для AUC испытуемых и эталонных препаратов.
Ae	Совокупный выход исходного лекарственного препарата (или метаболита) с мочой. Значение Ae может быть для определенного периода, например Ae от нуля до 12 ч показывается как Ae_{12} .

Ae_t	Ae от нуля до последней определяемой концентрации.
Ae_∞	Ae от нуля до неопределенного времени, полученного путем экстраполяции.
Ae_τ	Ae в пределах одного дозированного интервала в условиях равновесной концентрации.
dAe/dt	Скорость выведения с мочой исходного препарата (или метаболита).
t_{max}	Время после введения лекарственного препарата, при котором отмечается C_{max} .
$t_{max-diff}$	Разность между среднеарифметическими значениями t_{max} для испытуемого и эталонного препаратов.
$t_{1/2}$	Период полужизни препарата в плазме (сыворотке, цельной крови).
MRT	Среднее значение длительности времени.
μ_T	Среднее значение биодоступности испытуемого продукта.
μ_R	Среднее значение биодоступности эталонного продукта.

Технические аспекты статистики биоэквивалентности

Для того чтобы определить фармакокинетические характеристики процедуры тестирования и нормы, следует прежде всего специфицировать в протоколе. *Post hoc* изменения в специфицированных методах для статистической оценки приемлемы, только если строгое соответствие протоколу мешает значимой оценке или если такие изменения в процедуре были полностью оправданы.

Данные, связанные с концентрацией, такие как AUC и $C_{\max}$, следует переводить в логарифмическую шкалу перед началом статистического анализа, для того чтобы они соответствовали основным допущениям, лежащих в основе анализа вариаций, с тем чтобы эффекты на моделях носили скорее аддитивный, чем множественный характер.

Допустимые пределы основных характеристик

AUC-отношение

Доверительный интервал 90 % для измерений относительной биодоступности должен располагаться внутри интервала биоэквивалентности от 80 до 125 % (см. с. 174). Если терапевтический диапазон довольно узкий, то допустимые пределы следует уменьшить. Расширенные пределы допустимости могут быть применимы, если они соответствуют клиническим показателям.

$C_{\max}$ -отношение

Эти измерения относительной биодоступности, которым свойственна большая вариабельность по сравнению, например, с AUC-отношением, и пределы достоверности могут быть соответственно шире. Используемые пределы должны быть обоснованы, принимая во внимание соображения безопасности и эффективности.

$t_{\max}$ -diff

Статистическая оценка $t_{\max}$ имеет смысл только при соответствующих клинических потребностях, возникающих при быстром высвобождении или действии препарата или при признаках побочного действия. Непараметрический 90 % доверительный интервал для таких измерений относительной биодоступности должен располагаться внутри клинически соответствующего диапазона.

Приложение 10

Руководства по использованию разработанной ВОЗ Системы удостоверения качества фармацевтических препаратов, поступающих на международный рынок

1. Условия и цели Системы	206
2. Возможность участия в Системе	208
3. Необходимость в сертификате	209
4. Выпуск сертификата	213
5. Уведомление о дефектах качества и их исследование	215
Список литературы	216
Дополнение 1	
Образец сертификата на фармацевтический продукт	217
Дополнение 2	
Образец заявления о лицензионном статусе фармацевтического продукта(ов)	223
Дополнение 3	
Образец сертификата на партию фармацевтического продукта	225
Дополнение 4	
Глоссарий и указатель (необязательно включается в официаль- ную часть Системы)	229

1. Условия и цели Системы

1.1. Всесторонняя система гарантии качества должна быть основана на надежной системе лицензирования¹ и неза-

¹ На протяжении всего этого документа лицензирование относят к установленной законом системе разрешения, действующей на национальном уровне, в качестве предварительного условия поступления фармацевтического продукта на рынок.

висимом анализе конечного продукта, так же как и на гарантии, полученной в результате независимой проверки того, что все операции производственного процесса проводятся в соответствии с установленными нормами, представленными в виде “надлежащей практики производства” (НПП).

1.2. В 1969 г. Двадцать вторая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения в резолюции WHA 22.50 определила требования НПП и контроля качества лекарственных препаратов [1] (с этого момента называемой “НПП, рекомендованной ВОЗ”). Они содержат известные и соблюдаемые на международном уровне стандарты, которые все государства — члены ВОЗ должны принимать и применять. Эти требования пересматривались дважды. Первый пересмотр был принят Ассамблеей здравоохранения в 1975 г. в резолюции WHA 28.65 [2]. Второй пересмотр этих требований был включен в Тридцать второй доклад Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов [3].

1.3. Эти стандарты полностью согласуются с теми действующими стандартами стран, подписавших Конвенцию по взаимному оповещению результатов проверки, касающейся производства фармацевтических препаратов, а также многих других индустриальных стран. Они также создают основу Системы удостоверения качества ВОЗ, связанной с качеством фармацевтических продуктов, поступающих на международный рынок (впредь называемую “Системой”), изначально рекомендованной в резолюции WHA 22.50 [1]. Эта Система представляет собой административный инструмент, который требует, чтобы каждое участвующее государство-член на запрос, сделанный заинтересованными коммерческими компаниями, подтвердило компетентным органам других государств-членов, что:

- особый продукт утверждается, для того чтобы поставлять его на рынок в пределах этой юрисдикции или, если он не утвержден, необходимо указать причину, почему это разрешение не было согласовано;
- предприятие, на котором производится этот продукт, служит объектом проверки в подходящие интервалы времени, для того чтобы установить, следует ли производитель НПП, рекомендованной ВОЗ;
- вся представленная на рассмотрение информация, включая маркировку, в настоящее время утверждена в странах, выпускающих сертификаты.

1.4. Система с поправками в 1975 [2] и 1988 гг. [4] в резолюциях WHA 28.65 и WHA 41.18 применима к конечной лекарственной форме фармацевтического продукта, предназначенной для введения человеку или животным, используемым в пищу человека.

1.5. Условия для сертификации активных ингредиентов также включены в сферу действия Системы. Это будет предметом отдельных руководств и сертификатов.

2. **Возможность участия в Системе**

2.1. Любое государство-член, намеревающееся участвовать в Системе, может сделать это путем уведомления Генерального директора ВОЗ, сообщив ему:

- о своем желании участвовать в Системе;
- о том, что оно намерено соблюдать любые значительные ограничения, связанные с этим участием;
- название и адрес его национальных органов в области лекарственных средств или других компетентных органов.

2.2. Эти уведомления впоследствии сообщаются в ежегодных *фармацевтических бюллетенях ВОЗ*. Улучшенный объединенный перечень будет печататься ежегодно в бюллетенях и будет предоставляться правительствам и в другое время Отделом управления и политики в области лекарственных средств, ВОЗ, 1211 Женева, 27, Швейцария. (См. также раздел 3.3.)

2.3. Государство-член может выбирать, участвовать ли в одиночку в контролировании *импорта* фармацевтических продуктов и активных веществ. Об этом намерении следует четко заявить в своем уведомлении ВОЗ.

2.4. Государство-член, которое намерено использовать Систему для поддержки *экспорта* фармацевтических продуктов, должно прежде всего удостовериться, что оно обладает:

- эффективной национальной лицензионной системой, не только для фармацевтических продуктов, но также и для производителей и распространителей;
- требованиями НПП, соответствующим тем рекомендациям ВОЗ, которые все производители конечных фармацевтических продуктов обязаны подтвердить;

- эффективным контролем для отслеживания качества фармацевтических продуктов, зарегистрированных или производимых в стране, включая доступ независимой лаборатории по контролю качества;
- национальным инспектором фармацевтов, действующим как отделение национальных регламентирующих органов в области лекарственных средств, обладающим технической компетенцией, опытом и ресурсами для оценки эффективного использования НПП или другого контроля, а также юридической властью для проведения соответствующих исследований, подтверждающих, что производители придерживаются этих требований, например, путем обследования помещений, изучения протоколов и взятия проб;
- административной возможностью выпускать требуемые сертификаты, для того чтобы обосновывать требования в случае поступления жалоб и быстро уведомлять как ВОЗ, так и компетентные органы любого государства-члена, о котором известно, что оно импортирует определенный продукт, который потом будет ассоциироваться с возможным серьезным дефектом качества или другими опасностями.

2.5. Каждое государство-член несет ответственность за определение в процессе самооценки, удовлетворяет ли оно этим предпосылкам. Система не содержит ни условий для внешней инспекции или оценки при каких-либо обстоятельствах, ни компетентных национальных органов, ни производственных помещений. Однако если этого хотят государства-члены, то они могут связываться с ВОЗ или с хорошо известными регламентирующими органами в области лекарственных средств, для того чтобы время от времени отправлять консультантов в качестве советников в ходе национальных инспекций и при обучении инспекторов.

3. **Необходимость в сертификате**

3.1. Могут потребоваться три документа в рамках действия Системы:

- сертификат на фармацевтический продукт;
- подтверждение лицензионного статуса фармацевтического продукта;
- сертификат на партию фармацевтического продукта.

3.2. Предложенные форматы этих документов даны в дополнении 1, 2 и 3 этого руководства. Для облегчения их использования они представлены в форме, пригодной для

компьютерного воспроизведения. С этого времени все участвующие в Системе страны обязаны принять эти форматы для облегчения интерпретации сертифицированной информации. Требования, предъявляемые к условиям сертификатов, предлагающие более ограниченную аттестацию, например, при выполнении производителем требований НПП или для разрешения на “беспошлинную торговлю” продуктом внутри страны экспорта, не поощряются. Также не должны подаваться заявки на сертификацию информации, не входящей в сферу деятельности Системы. Когда продукт производят в одной стране, а сертификат выпущен в другой, то аттестация того, что производство соответствует требованиям ННП, может быть получена как приложение к сертификату на продукт на основе проверки, проведенной с регистрационными целями. Объяснительные замечания, касающиеся этих трех документов, приведены ниже и играют очень важную роль. Хотя они не часть этих документов, они всегда должны быть приложены к ним.

3.3. Список адресов компетентных национальных регламентирующих органов, участвующих в Системе и отвечающих за регистрацию фармацевтических и/или ветеринарных продуктов, вместе с деталями любых их положений, о которых они заявляли при регистрации своего участия в Системе, можно получить через ВОЗ, как указано в разделе 2.2.

3.4. Компетентные органы каждой страны, участвующей в Системе, должны издавать руководства всем агентам, ответственным за импортирование фармацевтических продуктов, предназначенных для человека и/или ветеринарии, попадающих под их юрисдикцию, включая ответственность за сектор общественной торговли. Это необходимо для того, чтобы объяснить вклад сертификации в регулирующий процесс движения лекарственного препарата, а также обстоятельства, когда требуется каждый из этих трех типов документов.

Сертификат на фармацевтический продукт

3.5. Сертификат на фармацевтический продукт (дополнение 1), выпущенный экспортирующей страной, предназначен для использования компетентными органами в импортирующей стране в двух случаях:

- когда лицензия на продукт проходит стадию обсуждения на предмет разрешения импорта и продажи;
- когда административным органам необходимо обновить, расширить, изменить или пересмотреть такую лицензию.

3.6. Все запросы на получение сертификата должны проходить через агента в импортирующей стране (см. раздел 3.4) и держателя лицензии на продукт или иные заинтересованные в коммерции компании в экспортирующей стране (“заявитель”). Заявитель должен представить следующую информацию о каждом продукте органам, выпускающим сертификат:

- наименование и лекарственная форма продукта;
- наименование и количество активного ингредиента (ингредиентов) на единицу дозы (следует использовать по возможности международные патентованные наименования);
- фамилия и адрес держателя лицензии на продукт и/или адрес производства;
- формула (полный качественный состав, включая все наполнители); это особенно важно, когда нет лицензии на продукт или когда лекарственная форма отличается от таковой лицензируемого продукта;
- информация о продукте для профессионалов здравоохранения и общества (информационный вкладыш для больного), как утверждено в экспортирующей стране.

Информация о продукте, касающаяся сертификата, представлена в разделе 4.7.

3.7. Сертификат — это документ, пользующийся доверием. Как таковой он может быть выпущен компетентными органами в экспортирующей стране (“сертификационные органы”) только с разрешения заявителя или, в ином случае, держателем лицензии на продукт.

3.8. Сертификат следует включать в заявку на лицензию на продукт в импортирующей стране. Будучи однажды сделанным, он передается запрашивающим органам через заявителя и, когда нужно, агенту в импортирующей стране.

3.9. В тех случаях, когда возникают какие-то сомнения относительно статуса или утверждения сертификата, компетентные органы в импортирующей стране должны за-

просить копии непосредственно у сертификационных органов, как указано в разделе 4.9 этого руководства.

3.10. В отсутствие особого соглашения каждый сертификат должен быть подготовлен исключительно на рабочем языке (языках) сертификационных органов. Заявитель несет ответственность за обеспечение любого нотариально заверенного перевода, что может быть потребовано запрашивающими органами.

3.11. Так как подготовка сертификата связана со значительной административной нагрузкой на сертификационные власти, эта служба может нуждаться в финансировании, что ложится на плечи заявителя.

3.12. Данные о дополнительных аттестациях могут быть получены только по усмотрению сертификационных органов и с разрешения заявителя. Сертификационные власти не обязаны обеспечивать дополнительной информацией. Следовательно, запрос должен быть адресован заявителю и только в исключительных случаях сертификационным органам.

Утверждение лицензионного статуса

3.13. Утверждение лицензионного статуса фармацевтического продукта (продуктов) (дополнение 2) подтверждает только, что лицензия была выпущена на определенный продукт или продукты для использования в экспортирующей стране. Оно предназначено для использования импортирующими агентами, когда были сделаны большие заявки в ответ на международный тендер, в случае которых это утверждение может быть затребовано агентами как условие заявки. Оно также предназначено для облегчения отбора и подготовки информации. Импортирование любого продукта, отбор которого профессионально проводится с помощью этой процедуры, следует определять на основании Сертификата на фармацевтический продукт.

Сертификат на партию фармацевтического продукта

3.14. Сертификат на партию фармацевтического продукта (дополнение 3) относится к индивидуальной партии фар-

мацевтического продукта и служит жизненно необходимым инструментом при поставках лекарственных препаратов. Наличие сертификата партии обычно бывает обязательным требованием в тендере и документах поставок.

3.15. Обычно сертификат на партию выпускается производителем и только в *исключительных случаях*, например в случаях вакцин, сывороток и некоторых других биологических продуктов, компетентными органами экспортирующей страны. Сертификат на партию предназначен для того, чтобы сопровождать и обеспечивать аттестацию продукта, связанную с качеством и сроком годности отдельной партии или партии товаров, которые уже были лицензированы в импортирующей стране. Сертификат на партию содержит спецификации на конечный продукт, во время его выпуска и результаты полного анализа, проведенного для данной партии. В большинстве случаев такие сертификаты направляются производителем импортирующему агенту (например, держателю лицензии продукта в импортирующей стране), но они могут быть подготовлены и по требованию или в процессе любой проверки для компетентных национальных органов.

4. **Выпуск сертификата**

4.1. Сертификационные власти несут ответственность за подлинность данных сертификата. Сертификаты не должны нести эмблем ВОЗ, но включенное утверждение всегда должно подтверждать, выпущен или нет документ в формате, рекомендованном ВОЗ.

4.2. Когда заявитель является производителем конечной лекарственной формы, сертификационные власти должны удостовериться еще до определения соответствия НПП, что заявитель:

- а) использует стандарты, идентичные НПП, для получения *всех* партий фармацевтического продукта, производимого в помещениях, куда входят и те помещения, которые предназначены для выпуска продукта *исключительно на экспорт*;
- б) разрешает, в случаях обнаружения дефектов качества, о которых говорится в разделе 5.1, выпускать соответствующие проверочные отчеты, доверяя компетентным органам в стране-импортере, согласно требованиям этой страны.

4.3. Если заявитель не производит конечной лекарственной формы, то сертификационные органы также должны удостовериться (это касается возможности органов проверять записи и соответствующую деятельность заявителя), что заявитель согласен выпустить соответствующее сообщение, так как указано выше в разделе 4.2 (б).

4.4. НПП по рекомендации ВОЗ накладывает на производителя конечной лекарственной формы ответственность, касающуюся гарантии качества активных ингредиентов. Национальные регламентирующие органы могут потребовать, чтобы поставщик активных ингредиентов был указан в лицензии продукта, но компетентные органы могут не иметь возможности проверять их.

4.5. Вопреки этой ситуации, сертификационные органы могут согласиться на добровольной основе или по собственному усмотрению на требования производителя провести проверку производителя активных ингредиентов, чтобы удовлетворить определенные требования запрашивающих органов. Напротив, в продолжение разработки специальных руководств по активным фармацевтическим ингредиентам сертификационные органы могут подтвердить, что производитель служит установленным поставщиком рассматриваемого вещества производителю конечной лекарственной формы, которая лицензирована для продажи под этой юрисдикцией.

4.6. Всякий раз, когда продукт покупается через брокера или другого посредника или когда в производство и в расфасовку включены более чем один комплекс помещений, сертификационные органы должны удостовериться, получили ли они достаточно информации, чтобы быть уверенными, что все те аспекты производства продукта, за который заявитель несет косвенную ответственность, соответствуют НПП, как рекомендовано ВОЗ.

4.7. Сертификационные органы должны официально заверить печатью и датировать все копии рассматриваемой информации, касающейся продукта, в приложении к сертификату, которые предназначены дополнять сертификат. Необходимо приложить все усилия, чтобы удостовериться в соответствии сертификата и всех прилагаемых документов тому варианту лицензии на продукт, который указан в данных выпуска. Если таковые имеются, то сертификационные власти добавляют обобщенные основы утверждения или любые другие материалы, которые могут счи-

таться уместными. Перевод заявителем этих материалов на широко распространенные языки, преимущественно на английский, должен удовлетворять требованиям, изложенным в разделе 3.10.

4.8. Любые другие дополнения, связанные с сертификатом, представленные на рассмотрение заявителем, такие как перечень цен фармацевтических продуктов для каждой заказанной партии, следует четко определить как не входящую в состав аттестации, сделанной сертификационными властями.

4.9. Для того чтобы предотвратить неправильное толкование Системы, сделать бесполезными попытки фальсификации, превратить рутинную идентификацию сертификатов независимыми властями в ненужную и сделать способными сертификационные власти поддерживать всесторонние отчеты стран, куда экспортируется рассматриваемый продукт, каждый сертификат должен указать импортирующую страну, каждая страница должна быть заверена официальной печатью сертификационных властей. По требованию импортирующей страны может быть изготовлена идентичная копия, ясно помеченная как дубликат, и направлена сертификационными властями прямо властным структурам этой страны.

5. **Уведомление о дефектах качества и их исследование**

5.1. Каждый сертификационный орган берет на себя обязательство начинать расследование по заявленным дефектам качества продукта, экспортируемого в соответствии с положениями Системы, при условии, что:

- жалоба передается вместе с соответствующими фактами компетентным органам в импортирующей стране;
- рассматриваемая властями жалоба должна быть серьезной и
- дефект, если он обнаружен после доставки продукта в импортирующую страну, не связан с местными условиями.

5.2. В случае выраженных сомнений, национальные органы государства-члена могут запросить у ВОЗ помощи в идентификации при участии независимой лаборатории качества, которая проводит тесты на контроль качества.

5.3. Каждый сертифицирующий орган берет на себя обязательство информировать ВОЗ и, если возможно, все компетентные национальные органы о серьезных дефектах, возникших в препаратах, которые экспортируются с учетом положений Системы, или о криминальных злоупотреблениях Системы, связанных в основном с экспортом фальшиво маркированных, поддельных или нестандартных фармацевтических продуктов. При получении таких уведомлений ВОЗ немедленно передаст послание компетентным национальным органам в каждом государстве-члене.

5.4. Подготовлены стенды ВОЗ для того, чтобы можно было бы получить советы, касающиеся возникающих трудностей по любым аспектам Системы или по разрешению жалоб, однако Организация не может быть участником какого-либо судебного разбирательства или арбитража.

Список литературы

1. Контроль качества лекарственных средств. В: *Двадцать вторая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Бостон, шт.Массачусетс, 8—25 июля 1969 г. Часть 1: Резолюции и решения, приложения*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1969: 99—105 (Официальные документы Всемирной организации здравоохранения, № 176).
2. Система удостоверения качества фармацевтических препаратов, поступающих на международный рынок. В: *Двадцать восьмая сессия Всемирной организации здравоохранения, Женева, 13—30 мая 1975 г. Часть 1. Резолюции и решения, приложения*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1975: 94—95 (Официальные документы Всемирной организации здравоохранения, № 226).
3. Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов. В: *Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995: 18—116 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).
4. Принятая ВОЗ Система удостоверения качества фармацевтических препаратов, поступающих на международный рынок. В: *Сорок первая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Женева, 2—13 мая 1988 г. Резолюции и решения, приложения*. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1988: 53—55 (документ WHA 41/1988/REC/1).

Образец сертификата на фармацевтический продукт

Сертификат на фармацевтический продукт¹

Этот сертификат согласуется с форматом, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения (*общие указания и пояснения прилагаются*).

Номер сертификата: _____

Экспортирующая (сертифицирующая) страна: _____

Импортирующая (запрашивающая) страна: _____

1. Наименование и лекарственная форма продукта:

1.1. Активный ингредиент(ы)² и количество на единицу дозы³:

Относительно полного качественного состава, включая наполнители, см. пояснения⁴.

1.2. Поставлялся ли лицензированный продукт на рынок в экспортирующей стране⁵? да/нет (*укажите нужное*)

1.3. Есть ли этот продукт действительно на рынке экспортирующей страны? да/нет/неизвестно (*укажите нужное*)

Если ответ на вопрос 1.2 — “да”, то переходите к разделу 2А и пропустите раздел 2Б.

Если ответ на вопрос 1.2 “нет”, то пропустите раздел 2А и переходите к разделу 2Б⁶.

2А.1. Номер лицензии на продукт⁷ и дата выпуска:

2А.2. Держатель лицензии на продукт (фамилия и адрес):

2А.3. Статус держателя лицензии на продукт⁸: а/б/в
(укажите соответствующую категорию, как определено в пояснении 8)

2А.3.1. Для категорий “б” и “в” укажите фамилию и адрес производителя, выпускающего лекарственную форму⁹:

2А.4. Прилагаются ли сокращенные основные положения утверждения¹⁰? да/нет (укажите нужное)

2А.5. Полная ли приложенная официально зарегистрированная информация о продукте и соответствует ли она лицензии¹¹? да/нет/не представлена (укажите нужное)

2А.6. Заявитель на сертификат, если он не является держателем лицензии (фамилия и адрес)¹²:

2Б.1. Заявитель на сертификат (фамилия и адрес):

2Б.2. Статус заявителя: а/б/в (укажите категорию, как определено в пояснении 8)

2Б.2.1. Для категорий “б” и “в” укажите фамилию и адрес производителя, выпускающего лекарственную форму⁹:

2Б.3. Почему отсутствует разрешение на торговлю?

Не требуется/не запрошено/в стадии рассмотрения/отклонено (*укажите нужное*)

2Б.4. Примечания¹³: _____

3. Устраивают ли органы, выдающие сертификат, периодические проверки заводов-производителей, которые выпускают лекарственные формы?

Да/нет/не сообщается¹⁴ (*укажите нужное*)

Если "нет" или "не сообщается", то переходите к вопросу 4.

- 3.1. Периодичность обычных проверок (годы): _____

- 3.2. Проводилась ли проверка производства этого типа лекарственной формы?

Да/нет (*укажите нужное*)

- 3.3. Соответствуют ли производственные помещения и процессы НПП, как рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения¹⁵?

Да/нет/не сообщается¹⁴ (*укажите нужное*)

4. Удовлетворяет ли представленная заявителем информация орган, выдающий сертификат, по всем аспектам производства продукта¹⁶?

Да/нет (*укажите нужное*)

Если нет, то объясните почему? _____

Адрес органа, выдавшего сертификат: _____

Номер телефона: _____ Номер факса _____

Фамилия уполномоченного лица: _____

Подпись:

Печать и дата:

Общая инструкция по заполнению

Просьба обращаться к руководствам для получения полной инструкции по заполнению этой формы и информации по претворению в жизнь системы.

Эта форма пригодна для воспроизведения на компьютере. Она всегда должна быть в виде копии на твердом диске с ответами предпочтительнее распечатанными на машинке, чем написанными от руки.

Если необходимо, то могут быть приложены дополнительные листы с замечаниями и пояснениями.

Пояснения

- 1 Этот сертификат, который выполнен в формате, рекомендованном ВОЗ, устанавливает статус фармацевтического продукта и заявителя на сертификат в экспортирующей стране. Он предназначен только для единственного фармацевтического препарата, так как производственные условия и утвержденная информация для различных лекарственных форм с разной активностью могут изменяться.
- 2 Используйте по возможности Международные непатентованные наименования (МНН) или национальные непатентованные наименования.
- 3 Формула (полный состав) лекарственной формы должна быть указана в сертификате или в виде дополнения.
- 4 Предпочтительно давать подробности количественного состава, но это должно быть согласовано с держателем лицензии на продукт.
- 5 При необходимости дополнительные подробности без ограничений, касающиеся продаж, распространения и назначения этого продукта, включаются в лицензию на продукт.
- 6 Разделы 2А и 2Б взаимно исключают друг друга.
- 7 Указывайте, когда требуется, является ли лицензия временной или продукт еще не утвержден.

- 8 Специфицируйте, является ли лицо, ответственное за размещение продукта на рынке:
- а) производителем лекарственной формы;
 - б) упаковка и маркировка лекарственной формы выпускаются независимой компанией или
 - в) не связано ни с одним из них, перечисленным выше.
- 9 Эта информация может быть получена только с согласия держателя лицензии на продукт или, в случае незарегистрированных продуктов, заявителя. Незаполнение этого раздела свидетельствует о том, что заинтересованная сторона не соглашается на включение этой информации.
- Следует заметить, что информация, касающаяся места производства, входит как составная часть в лицензию. Если место изготовления продукта изменяется, то лицензию следует обновить или изъять.
- 10 Это относится к документу, подготовленному некоторыми национальными регламентирующими органами, суммирующими технические основы, в соответствии с которыми лицензируется продукт.
- 11 Это относится к информации о продукте, предоставленной компетентными национальными регламентирующими органами, такой как Краткие характеристики продукта (КХП).
- 12 В этих обстоятельствах требуется разрешение на выпуск сертификата от держателя лицензии продукта. Это разрешение должно быть предоставлено заявителем соответствующим органам.
- 13 Желательно указывать причину, по которой заявитель не запросил регистрацию:
- а) продукт был разработан исключительно для лечебных целей, особенно тропических болезней, неземических для экспортирующей страны;
 - б) продукт был переформулирован с учетом улучшения его стабильности в тропических условиях;
 - в) продукт был переформулирован в связи с исключением наполнителя, не пригодного для использования в фармацевтических продуктах в стране-импортере;
 - г) продукт был переформулирован, чтобы соответствовать различным максимальным пределам доз активного ингредиента;
 - д) обязательно определите иные причины.
- 14 "Не приемлемо" означает, что производство размещалось не в той стране, где выпускается сертификат и инспекция проводилась под эгидой страны производителя.
- 15 Требования, предъявляемые к НПП и контролю качества лекар-

ственных средств, на которые ссылается сертификат, включены в Тридцать второй доклад Комитета экспертов по спецификациям для фармацевтических препаратов (Серия технических докладов ВОЗ, № 823, 1995, приложение 1). Рекомендации, специально предназначенные для биологических продуктов, были разработаны Комитетом экспертов ВОЗ по биологической стандартизации (Серия технических докладов ВОЗ, № 822, 1992, приложение 1).

- 16 Этот раздел заполняется, когда держатель лицензии соответствует требованиям, предъявляемым к статусу держателя (б) или (в), как изложено выше в пояснении 7. Это становится особенно важным, когда иностранные участники контрактов включаются в производство продукта. В этих условиях заявитель обязан предоставить сертифицирующим органам информацию о сторонах, участвующих в контракте, которые несут ответственность за каждую стадию производства конечной лекарственной формы, объем и основы любого контроля, проводимого каждой из этих сторон.

План образца сертификата имеется на дискете программы Word Perfect в Отделе управления и политики в области лекарственных средств, Всемирная организация здравоохранения, 1211 Женева, 27, Швейцария.

Дополнение 2

Образец заявления о лицензионном статусе фармацевтического продукта(ов)

№ утверждения _____ Экспортирующая (сертифицирующая) страна:
Импортирующая (запрашивающая) страна:

Утверждение лицензионного статуса фармацевтического продукта(ов)¹

Настоящее утверждение указывает только на то, лицензированы или нет перечисленные ниже продукты для размещения на рынке экспортирующей страны.

Заявитель (фамилия/адрес):

Наименование продукта	Лекарственная форма	Активный ингредиент(ы) ² и количество на единицу дозы	Номер лицензии и дата ее выпуска ³

Сертификационные органы берут на себя обязательства обеспечить по просьбе заявителя (или держателя лицензии продукта, если это другое лицо) отдельным или полным сертификатом на фармацевтический продукт в формате, рекомендованном ВОЗ, для каждого из продуктов, перечисленных выше.

Адрес сертифицирующих органов:

Номер телефона/факса:

Фамилия уполномоченного лица:

Подпись:

Печать и дата:

Утверждение соответствует формату, рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения (общие инструкции и пояснения см. ниже).

Общие инструкции

Просьба ссылаться на руководство по полной инструкции заполнения этой формы и информацию по использованию Системы.

Предложенная форма пригодна для воспроизведения компьютером. Всегда следует иметь копию на твердом диске с ответами, предпочтительнее напечатанными на машинке, чем написанными от руки.

Могут быть добавлены дополнительные листы, если необходимо, с замечаниями и объяснениями.

Пояснения

¹ Утверждение предназначено для использования агентами в импортирующей стране, которым необходимо просматривать заявки, поступившие на международный тендер, и может быть затребовано заявителем или держателем лицензии на продукт, если это другое лицо, на каждый перечисленный препарат.

² Когда возможно, используйте Международные непатентованные наименования (МНН) или национальные непатентованные наименования.

³ Если лицензия на продукт не представлена, то отвечают "не требуется", "не запрашивается", "в стадии рассмотрения" или "отказано" соответственно.

План для образца утверждения доступен на дискете в программе WordPerfect в Отделе управления и политики в области лекарственных средств, Всемирная организация здравоохранения, 1211 Женева, 27, Швейцария.

Образец сертификата на партию фармацевтического продукта

Сертификат производителя/официальный¹ на партию фармацевтического продукта

Этот сертификат соответствует формату, рекомендованно-
му Всемирной организацией здравоохранения (*общие ин-
струкции и пояснения прилагаются*).

1. Номер сертификата: _____

2. Импортирующие (запрашивающие) органы: _____

3. Наименование продукта: _____

3.1. Лекарственная форма: _____

3.2. Активный ингредиент(ы)² и количество(а)
на единицу дозы: _____

3.2.1. Идентичен ли состав продукта зарегистрированной
форме в стране экспорта? Да/нет/не сообщается³
(укажите нужное)

Если нет, то просьба указать формулу (включая
наполнитель) обоих продуктов.

4. Держатель лицензии на продукт⁴ (фамилия и адрес):

4.1. Номер лицензии на продукт⁴: _____

4.2. Дата выпуска лицензии⁴: _____

- 4.3. Лицензия на продукт, выпущенная кем⁴: _____
- 4.4. Номер сертификата на продукт^{4,5}: _____
- 5.1. Номер партии: _____
- 5.2. Дата производства: _____
- 5.3. Срок годности (лет): _____
- 5.4. Содержание упаковки: _____
- 5.5. Химический состав первичной упаковки: _____
- 5.6. Химический состав вторичной упаковки/обертки: _____
- 5.7. Особенности условий хранения: _____
- 5.8. Температурный интервал: _____
6. Замечания⁶: _____
7. Анализ качества
- 7.1. Какая спецификация применима к лекарственной форме? Эта фармакопейная спецификация или спецификация сопутствующих компаний⁷. _____
- 7.1.1. Если продукт зарегистрирован в стране экспортера, имеются ли у компании спецификации⁷, выданные компетентными органами? Да/нет (*укажите нужное*)
- 7.2. Отвечает ли вся партия вышеупомянутой спецификации? Да/нет (*укажите нужное*)
- 7.3. Приложите сертификат анализа⁸.

Настоящим утверждается, что вышеупомянутые заявления правильны. Те результаты анализов и испытаний, на которых основаны результаты этих анализов, будут служить ответом компетентным органам на их запросы, как в стране импортера, так и в стране экспортера.

Фамилия и адрес уполномоченного лица:

Номер телефона: _____ Номер факса: _____

Подпись уполномоченного лица: _____

Печать и дата: _____

Общие инструкции

Просьба обращаться к руководству для получения полной инструкции по заполнению этой формы и получения информации применительно к Системе.

Эти формы пригодны для воспроизведения на компьютере. Они всегда должны сохраняться в виде копий на твердом диске, а ответы желательно представлять в виде машинописного, а не рукописного текста.

Дополнительные листы в случае необходимости представить замечания и разъяснения идут в виде приложения.

Пояснения

Сертификация отдельных партий фармацевтического продукта проводится исключительно компетентными органами экспортирующей страны. Это делается даже в редких случаях, ~~не~~ связанных с вакцинами, сыворотками и биологическими препаратами. Что касается других продуктов, то ответственность на любое требование предоставления сертификата на партию несет держатель лицензии на продукт в экспортирующей стране. Ответственность за направление сертификата компетентным органам в импортирующей стране лежит в основном на импортирующем агенте.

Любые запросы или жалобы относительно сертификата на партию продукта следует направлять компетентным органам в стране-экспортере. Копии необходимо отослать держателю лицензии на продукт.

- 1 Вычеркните, что не требуется.
- 2 Используйте по возможности Международные непатентованные наименования (МНН) или национальные непатентованные наименования.
- 3 "Не применимо" означает, что продукт не зарегистрирован в стране экспорта.
- 4 Все пункты под грифом 4 относятся к лицензии на продукт или к сертификату, выданному на фармацевтический продукт в экспортирующей стране.
- 5 Это относится к Сертификату на фармацевтический продукт как на рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения.
- 6 Укажите любые специальные условия хранения, рекомендованные для этого продукта.
- 7 Для каждого измеренного параметра спецификации дают значения, которые были приняты при выпуске партии во время регистрации продукта.
- 8 Определите и объясните любые расхождения со спецификациями. Сертификаты на основную партию, выпущенные определенными правительственными органами для определенных биологических продуктов, дают дополнительное подтверждение, что данная партия уже была выпущена, и нет необходимости проводить тестирование. Такие результаты содержатся в сертификате на анализ, проводимый производителем.

План образца сертификата доступен на дискете в программе Word Perfect в Отделе управления и политики в области лекарственных средств, Всемирная организация здравоохранения, 1211 Женева, 27, Швейцария.

Глоссарий и указатель

Для облегчения понимания используемых в этом руководстве терминов здесь приводятся объяснения их содержания и ссылки на соответствующие разделы. В этом дополнении приводится дополнительная информация, которая не входит в Систему как ее официальная часть.

Для ясности все определения, взятые из глоссария в НПП фармацевтических продуктов [Л], помечены звездочкой.

нарушение Системы

См. разделы 4.9 и 5.2 этого руководства.

активные ингредиенты

См. разделы 1.5, 4.4 и 4.5 этого руководства.

адреса компетентных органов

См. разделы 2.2. и 3.3 этого руководства.

заявитель

Сторона, подающая заявку на Сертификат на продукт. Обычно это держатель лицензии на продукт. Так как некоторые данные носят конфиденциальный характер из коммерческих соображений, компетентные органы экспортирующей страны всегда должны получать разрешение на получение этих сведений от держателя лицензии или, при отсутствии лицензии, от производителя.

идентификация сертификатов

См. раздел 4.9 этого руководства.

** партия (или серия)*

Определенное количество исходного материала, упаковочного материала или продукта, полученного в одном процессе или серии процессов таким образом, что он, как предполагается, гомогенен. При непрерывном производстве партия должна соответствовать определенной фракции продукта, которая характеризуется подразумеваемой гомогенностью. В некоторых случаях необходимо разделить партию на ряд составных частей, которые затем будут собраны вместе, чтобы образовать гомогенную конечную партию.

сертификат на партию

Документ, содержащий информацию, как видно из Дополнения 3 этого руководства, как правило, выпускается для каждой партии производителем. Более того, в исключительных случаях сертификат на партию может быть утвержден или выпущен компетентным органом экспортирующей страны. Особенно это относится к вакцинам, сывороткам и другим биологическим продуктам. Сертификат на партию сопровождает каждую большую партию товара (см. также раздел 3.14 этого руководства).

*** номер партии**

Различное сочетание цифр или/и букв, специфически идентифицирующее партию продукта на этикетке, в записях о партии, сертификатах анализов и т.д.

*** нерасфасованный продукт**

Продукт, который прошел все стадии производственного процесса, не включая конечную расфасовку.

сертификационный орган

Компетентный орган, который выпускает сертификат на продукт. Он должен гарантировать, что обладает возможностями, перечисленными в разделе 2.4 этого руководства.

финансовое обеспечение сертификата на продукт

См. раздел 3.11 данного руководства.

компетентный орган

Национальный орган, как определено в официальном письме о приеме, в котором каждое государство-член заявило ВОЗ о своем намерении принимать участие в Системе. Степень участия должна быть указана в письме о приеме (см. раздел 2.1 данного руководства). Компетентный орган может выпускать или получать сертификаты.

ВОЗ в ответ на запросы предоставляет постоянно обновляемый перечень адресов компетентных органов и, когда необходимо, специальные условия для участия в Системе.

компетентность и оценка национальных органов

См. раздел 2.4, 2.5 и 4.2 данного руководства.

лекарственная форма

Форма полного фармацевтического препарата, например таблетки, капсула, эликсир, суппозиторий.

Регламентирующие органы в области лекарственных средств

Органы, уполномоченные правительствами государств-членов давать разрешения на торговлю фармацевтическими продуктами в этой стране.

*** конечный продукт**

Продукт, который прошел все стадии производства, включая расфасовку в окончательную тару и маркировку.

сертификат на беспошлинную торговлю

См. раздел 3.2 данного руководства.

сертификат НПП

См. раздел 3.2 данного руководства.

агенты по импорту, руководство

См. раздел 3.4. данного руководства.

язык сертификата на продукт

См. раздел 3.10 данного руководства.

держатель лицензии

Лицо или корпоративная организация, обладающая разрешением на торговлю фармацевтическим продуктом.

лицо или организация, имеющие лицензию

Лицо или корпоративная организация, ответственные за информацию и гласность, фармакобдительность и надзор над фармацевтическим продуктом и, если необходимо, за его изъятие, независимо от того, является ли это лицо или корпоративная организация держателем разрешения на торговлю.

ограничение действия сертификата компетентным органом

См. разделы 3.12 и 4.8 данного руководства.

серия

См. партия.

*** производство**

Все операции, включая покупку материалов и продуктов, производство, контроль качества, выпуск, хранение, транспортировку конечного продукта и, наконец, сопровождающий контроль.

*** производитель**

Компания, которая принимает участие по крайней мере в одном этапе производства продукта. (Относительно различных категорий производителей см. дополнение 1, пояснение 7.)

разрешение на торговлю

См. *лицензию на продукт*.

фармацевтический продукт

Любое медикаментозное средство, предназначенное для человека или вводимое животным, предназначенным в пищу человеку, представленное в виде конечной лекарственной формы или в виде активного ингредиента для такой лекарственной формы, которое представляет собой объект контроля в рамках фармацевтического законодательства как в стране экспорта, так и в стране импорта.

продукт

См. *фармацевтический продукт*.

сертификат на продукт

Документ, содержащий информацию, как изложено в дополнении 1 этого руководства, который утверждается и выпускается для определенного продукта компетентным органом экспортирующей страны и предназначен для использования компетентным органом и в стране импорта или, при отсутствии такого органа, организацией, участвующей в закупке лекарственных препаратов (см. также раздел 3.5 данного руководства).

Передача сертификата на продукт: см. также разделы 3.8 и 4.9 этого руководства.

Утверждение сертификата на продукт: см. раздел 3.9 этого руководства.

В каких случаях требуется сертификат на продукт: см. раздел 3.5 этого руководства.

информация о продукте

Одобренная информация о продукте, о которой сообщается в разделе 4.7 этого руководства и параграфе 2A.5 Сертификата на продукт. Обычно в этой информации содержатся сведения для профессиональных работников здравоохранения или общественности (информационный вклад для больных), одобренные в стране-экспортере,

и когда имеются листок с данными или краткие характеристики продукта, одобренные регламентирующими органами.

лицензия на продукт

Официальный документ, выпущенный компетентными регламентирующими органами в области лекарственных средств, для продажи на рынке или свободного распространения продукта. Она должна, *между прочим*, содержать наименование продукта, фармацевтическую лекарственную форму, количественную формулу, включая наполнители на единицу дозы (с использованием Международных непатентованных наименований или национальных родовых названий, если таковые существуют), срок и условия хранения, фасовочные характеристики. В лицензии также содержатся вся информация для профессиональных работников здравоохранения и для общества (исключая рекламную информацию), категория продажи, фамилия и адрес держателя лицензии, сроки действия лицензии.

держатель лицензии на продукт

См. *держатель лицензии*.

** производство*

Все операции, которые включены в получение фармацевтического продукта, от получения материалов, производства и расфасовки до получения конечного продукта.

регистрация

Установленная законодательством система разрешения, необходимого на национальном уровне как предварительное условие для представления фармацевтического продукта на рынок.

регистрационный сертификат

См. *лицензию на продукт*.

спецификации

См. приложение 3, пояснение 7.

заявление о лицензионном статусе

См. раздел 3.13 этого руководства и приложение 3.

основные положения утверждения

Документ, подготовленный некоторыми регламентирующими органами в области лекарственных средств, которые

суммируют технические положения, на которых основано лицензирование продукта (см. раздел 4.7 этого руководства и пояснение 9 Сертификата на продукт, содержащееся в дополнении 1).

краткие характеристики продукта (КХП)

Информация о продукте, выпускаемая регламентирующими органами. Эти характеристики служат основой для получения информации как для профессиональных работников здравоохранения, так и для потребителей на маркировках и вкладышах, а также для контроля над рекламой (см. также *Информацию о продукте*).

тендеры и брокеры

См. раздел 4.6 этого руководства.

ответственность ВОЗ

См. раздел 5.4 этого руководства.

Список литературы

1. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995, 23—29 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).

Приложение 11

Руководство по оценке препаратов из лекарственных растений^{1,2}

Введение

Для целей этого руководства введены следующие определения препаратов из лекарственных растений:

Конечные, маркированные медикаментозные препараты, которые содержат активные ингредиенты из наземных и подземных частей растений или другой растительный материал или их комбинацию в виде грубого препарата или после его обработки. К растительным материалам относятся соки, смолы, жирные масла, эфирные, любые другие вещества этой природы. Препараты из лекарственных растений могут содержать наполнители, помимо активных ингредиентов. Лекарственные препараты в комбинации с определенными химически активными веществами, включая химически определенные, изолированные составляющие компоненты растений как медикаментозные средства из лекарственных растений, не рассматриваются.

Однако в некоторых странах медикаментозные средства из лекарственных растений могут также содержать по традиции натуральные органические и активные неорганические ингредиенты нерастительного происхождения.

¹ Адаптировано из документов ВОЗ WHO/TRM/91.4. Эти руководства были завершены в процессе консультаций ВОЗ в Мюнхене, Германия, 19—21 июня 1991 г. Запросы к ВОЗ подготовить руководства поступили с 5-й Международной конференции регламентирующих органов в области лекарственных средств (ICDRA), которая состоялась в Париже в 1989 г. Завершенные руководства были представлены на 6-й конференции (ICDRA) в Оттаве в 1991 г.

² Руководства по производству препаратов из лекарственных растений даны в приложении 8.

В последнее десятилетие значительно повысилось использование медикаментозных средств из лекарственных растений. При поощрении ВОЗ народной медицины страны искали помощи Организации в идентификации безопасных и эффективных препаратов из лекарственных растений для применения их в системе национального здравоохранения.

В 1991 г. Генеральный директор ВОЗ в докладе на Тридцать четвертой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения подчеркнул огромное значение лекарственных растений для здоровья отдельных лиц и сообществ. Ранее, в 1978 г., на Тридцать первой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята резолюция (WHA 31.33), которая призвала Генерального директора собирать и периодически обновлять терапевтическую классификацию лекарственных растений, связанную с терапевтической классификацией всех лекарственных средств. Позднее резолюция WHA 40.33, принятая в 1987 г., призвала государства-члены гарантировать контроль качества лекарственных препаратов, выделенных из традиционных лекарственных растений с помощью современных технологий и применения подходящих стандартов и условий надлежащей производственной практики. Резолюция WHA 42.43 от 1989 г. побуждала государства-члены ввести меры регулирования и контроля продуктов из лекарственных растений, а также установить и утвердить соответствующие стандарты. Более того, Международная конференция по первичной медико-санитарной помощи, состоявшаяся в Алма-Ате, СССР, в 1978 г. рекомендовала, *между прочим*, приспособлять надежные народные медикаментозные средства к национальной лекарственной политике и регламентирующим мерам.

В развитых странах возрождение интереса к лечению лекарственными травами исходило из предпочтения многими потребителями препаратов природного происхождения. Кроме того, производственные препараты из лекарственных растений часто следуют за миграцией из тех стран, где народные препараты, составленные из лекарственных растений, играют очень важную роль.

Как в развитых, так и в развивающихся странах потребители и работники здравоохранения нуждаются в современной и надежной информации о полезных свойствах и возможных побочных эффектах всех препаратов из лекарственных растений.

На 4-й Международной конференции регламентирующих органов в области лекарственных средств, которая состоялась в Токио в 1986 г., был организован семинар по регулированию поступления на международный рынок медикаментозных средств из лекарственных растений. Другой семинар на ту же самую тему в рамках 5-й Международной конференции регламентирующих органов в области лекарственных средств состоялся в Париже в 1989 г. Оба семинара ограничили рассмотрение коммерческого использования народных лекарственных средств маркированными продуктами, имеющимися в продаже. На конференции в Париже пришли к заключению, что ВОЗ следует рассмотреть подготовленные образцы руководств, содержащие основные элементы законопроекта, предназначенного помочь тем странам, которые изъявили желание разработать соответствующий законопроект и регистрацию.

Цель таких руководств — определить основные критерии, касающиеся качества, безопасности и эффективности препаратов из лекарственных растений, и тем самым помочь национальным регламентирующим органам, научным организациям и производителям осуществлять оценку документации/досье, связанных с такими продуктами. Основным правилом такой оценки должно быть рассмотрение традиционного опыта, который свидетельствует о длительном использовании такого продукта, наравне с его медицинскими, историческими, этническими свойствами. Определение длительности применения такого препарата может варьироваться в каждой стране, но должно пройти по крайней мере несколько десятилетий. Поэтому оценка должна рассматривать описания продукта в медицинской и фармацевтической литературе или в аналогичных изданиях, документацию о применении препарата из лекарственных растений без ограничения времени. Следует рассмотреть разрешение на торговлю подобными продуктами.

Длительное использование без очевидных казусов, вызванных этим веществом, обычно служит свидетельством его безопасности. Однако в ряде случаев изучение потенциально токсичных природных широко используемых веществ в качестве ингредиентов таких продуктов открывало ранее не подозреваемую возможность системной токсичности, канцерогенности и тератогенности. Регламентирующие органы следует быстро и надежно информировать об этих открытиях. Они также должны обладать достаточной властью, чтобы быстро ответить на тревожный сигнал

либо изъятием, либо изменением лицензии на зарегистрированный продукт, содержащий подозрительные вещества, либо предписанием ограничить применение его в медицинской практике.

Оценка качества

Фармацевтическая оценка

Фармацевтическая оценка должна охватывать все важные аспекты оценки качества препаратов из лекарственных растений. Может быть достаточно сослаться на фармакопейную монографию, если таковая существует. Если такой монографии нет, то ее следует выпустить, чтобы она служила в качестве официальной фармакопеи.

Все процессы должны быть проведены в соответствии с НПП.

Грубый растительный материал

Ботаническое определение, включающее род, вид и автор, должно быть представлено для того, чтобы гарантировать правильное определение растения. Следует представить определение и описание частей растения, из которых получают лекарственное средство (например, листья, цветки, корни), а также описать, в каком виде следует использовать материал: в свежем, сухом или традиционно приготовленном варианте. Активные или характерные составляющие должны быть специфицированы, и, если возможно, следует определить пределы содержания. Инородные вещества, загрязнения и содержание микробов необходимо определить и ограничить. Подтверждающие образцы, которые представляет каждая серия обрабатываемого материала, должны исследоваться квалифицированным ботаником и сохраняться в течение не менее десяти лет. Необходимо обозначать номер серии, что должно быть отражено на маркировке продукта.

Растительные препараты

Растительные препараты представляют собой измельченный или порошкообразный растительный материал, экстракты, тинктуры, жирные или эфирные масла, быстро приготовленные соки, а также продукты, полученные в

процессе фракционирования, очистки и концентрирования. Процедура приготовления должна быть описана подробно. Если в процессе производства добавлены другие вещества, для того чтобы довести растительный препарат до определенного уровня содержания активных или характерных компонентов или для любых других целей, добавляемое вещество должно быть упомянуто в процедуре производства. Метод идентификации и, где возможно, пробу следует прилагать. Если идентификация активного начала невозможна, то достаточно идентифицировать характеризующее вещество или смесь веществ (например, “хроматографический отпечаток”), чтобы гарантировать соответствующее качество препарата.

Конечный продукт

Производственный процесс и формула, включающая количество наполнителей, должны быть подробно описаны. Следует провести спецификацию конечного продукта. Необходимо описать метод идентификации и, где возможно, провести количественную оценку растительного материала в конечном продукте. Если идентификация активного начала невозможна, достаточно идентифицировать характеризующее вещество или смесь веществ (например, “хроматографический отпечаток”) для гарантии соответствующего качества препарата. Конечный продукт должен отвечать общим требованиям, предъявляемым к определенным лекарственным формам.

Для ввозимых конечных продуктов требуется подтверждение регулирующего статуса в стране происхождения препарата. Необходимо применять принятую ВОЗ Систему удостоверения качества фармацевтических препаратов, поступающих на международный рынок.

Стабильность

Химическую и физическую стабильность продукта в упаковке, в которой он будет продаваться, следует проверять при определенных условиях хранения, и необходимо определить срок хранения продукта.

Оценка безопасности

Такая оценка должна охватывать все аспекты оценки безопасности медикаментозного средства. Основной прин-

цип должен заключаться в том, что, если продукт традиционно применяется без видимого нанесения вреда, не следует предпринимать каких-то специальных ограничительных мер, до тех пор пока не возникнут новые доказательства, требующие пересмотра оценки, как пользы, так и опасности данного препарата.

Обзор соответствующей литературы должен подкрепляться оригинальными статьями или ссылками на оригинальные статьи. Если имеются результаты, отраженные в официальных монографиях или обзорах, то можно ссылаться и на них. Однако, хотя длительное применение без каких-либо доказательств опасности может указывать на то, что этот препарат безвреден, не всегда ясно, как долго можно полагаться только на долговременность применения для доказательства гарантии безвредности, особенно в свете того, что в течение последних лет выражалась озабоченность отдаленными опасными последствиями применения некоторых лекарственных трав.

Отмеченные побочные эффекты следует документировать в соответствии с нормальной практикой фармакологической бдительности.

Токсикологические исследования

Токсикологические исследования, если это возможно, должны быть составной частью оценки. Следует ссылаться на литературу, как указано выше.

Документирование безопасности, основанной на опыте

В качестве основного правила необходимо рассматривать документальные сведения длительного использования при оценке безопасности. Это означает что, когда нет подробных токсикологических исследований, документированный опыт длительного применения с отсутствием проблем безопасности должен создавать основу оценки риска. Однако, даже в случае лекарственных препаратов, применяемых в течение длительного времени, может развиваться риск хронической токсичности, который можно просмотреть. Период применения, заболевания, число потребителей и стран должны быть указаны. Если токсическая опасность известна, то следует рассмотреть данные, касающиеся токсичности. Следует документально фиксировать

оценку риска в зависимости от дозы или независимо от нее. В первом случае спецификация дозы должна быть важной составной частью оценки риска. Следует приводить объяснения этой опасности, если возможно. Потенциальная возможность неправильного использования, злоупотребления и зависимости также должна быть документирована. Если традиционное длительное применение не может быть зафиксировано документально или возникают сомнения в безопасности, то сведения о токсичности подлежат рассмотрению.

Оценка эффективности

Оценкой необходимо охватить все аспекты эффективности. Следует проводить обзор соответствующей литературы и копировать оригинальные статьи или собственные ссылки на них. Необходимо принимать во внимание и научно-исследовательскую работу, проводимую по этой теме.

Активность

Следует специфицировать и описывать фармакологические и клинические эффекты активных ингредиентов и, если известно, составных частей, обладающих терапевтической активностью.

Доказательства, необходимые для показаний к применению

Показание(я) к применению лекарственного средства должно быть специфицировано. В случае народных лекарственных средств требования для доказательства эффективности должны зависеть от типа показаний. Для лечения небольших нарушений или при неспецифических показаниях некоторые послабления к требованиям для доказательства эффективности могут быть оправданы, принимая во внимание степень традиционного применения. Те же самые требования применимы и к использованию препарата в профилактических целях. Индивидуальное применение, записанное в отчетах врачей, традиционных практикующих врачей или больных, которых лечат, также следует принимать во внимание.

В тех случаях, когда традиционное применение препаратов отсутствует, требуются соответствующие клинические доказательства.

Комбинированные продукты

Так как много препаратов из лекарственных растений состоят из комбинации нескольких активных ингредиентов и так как часто опыт использования народных препаратов основан на их комбинации, оценка должна дифференцировать старые и новые комбинированные продукты. Аналогичные требования, предъявляемые к оценке как старых, так и новых комбинаций, могут привести к неправильной оценке определенных народных лекарственных средств.

В случае традиционно применяемых комбинированных препаратов документация по традиционному использованию (такая как классические тексты Аюрведы, традиционной китайской медицины, Унани, Шиддха) и опыту может служить доказательством эффективности.

Помимо документации о традиционных знаниях каждого отдельного ингредиента, требуются объяснения состава новых комбинаций из хорошо известных веществ, включая пределы эффективных доз и совместимость. Каждый активный ингредиент должен вносить свой вклад в эффективность лекарственного средства.

Могут потребоваться клинические исследования для обоснования эффективности новых ингредиентов и их положительного эффекта в составе комбинации.

Предназначенные для использования препараты

Информация о продукте для потребителя

Маркировка и упаковочные вкладыши должны быть понятными потребителю или больному. Информация на упаковке должна включать всю необходимую информацию о применении продукта.

Обычно хватает следующих элементов информации:

- наименование продукта;
- перечень количественного состава активных ингредиентов;
- лекарственная форма;
- показания.

- дозировка (по возможности определите дозировку для детей и лиц пожилого возраста);
- способ введения препарата;
- период применения;
- основные побочные эффекты, если имеются;
- информация о передозировке;
- противопоказания, опасность, предупреждения и сведения об основных взаимодействиях с другими лекарственными препаратами;
- применение во время беременности и лактации.
- срок годности;
- номер серии;
- держатель разрешения на торговлю.

Рекомендуется определять активный(ые) ингредиент(ы) с использованием латинских ботанических наименований, помимо общераспространенного названия на языке, предпочитаемом национальными регламентирующими органами.

В некоторых случаях не требуется вся полная информация, которая в идеальном случае необходима, и, таким образом, регламентирующие органы должны определить минимальные требования.

Рекламирование препарата

Реклама и другие материалы, способствующие продвижению препарата к представителям здравоохранения и публике, должны полностью соответствовать одобренной информации на упаковке.

Использование этого руководства

Это руководство по оценке препаратов из лекарственных растений предназначено для облегчения работы регламентирующих органов, научных учреждений и производителей по разработке, оценке и регистрации таких продуктов. Оценка должна отражать научные сведения, полученные в этой области. Такая оценка может быть основой для дальнейшей классификации препаратов из лекарственных растений в различных частях мира. Другие типы народных лекарственных средств вместе с препаратами из лекарственных растений могут оцениваться подобным образом.

Эффективное регулирование и контролирование препаратов из лекарственных растений, поступающих в международную торговую сеть, также требует тесного взаимодействия между национальными институтами, которые способны держать под контролем все аспекты получения и использования препаратов из лекарственных растений. Все это относится и к проведению и спонсированию исследований по оценке эффективности, токсичности, безопасности, приемлемости, цены и относительной ценности по сравнению с другими лекарственными препаратами, используемыми в современной медицине.

Приложение 12

Руководство по процедурам импорта фармацевтических продуктов

1. Вступительные замечания

1.1. По соображениям, касающимся здоровья общества, необходимо, чтобы с фармацевтическими продуктами не обращались так же, как и с другими потребительскими товарами. При производстве лекарственных препаратов и дальнейшем обращении с ними по цепи распространения на национальном и международном уровне следует придерживаться предписанных стандартов и тщательного контролирования. Эти предостережения гарантируют качество подлинных продуктов и предотвращают проникновение запрещенных препаратов в системы обеспечения.

1.2. В рамках пересмотренной стратегии в области лекарственных средств, принятой в 1986 г. на Тридцать девятой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в резолюции WHA 39.27, ВОЗ разработала "Руководящие принципы для небольших национальных регламентирующих органов" [1, 2]. В документе определили руководящий подход в связи с ресурсами, доступными для небольших национальных регламентирующих органов, и намерение гарантировать не только качество, но также безопасность и эффективность фармацевтических продуктов, распространяемых под его эгидой.

1.3. Принципы подчеркивают необходимость эффективного использования принятой ВОЗ Системы удостоверения качества фармацевтических препаратов, поступающих на международный рынок. Этим достигается официальное соглашение между государствами-членами по обеспечению информацией о любом препарате, предназначенном на экспорт, особенно касающейся его регистрационного статуса в стране, где его производят, и того, придерживается или нет производитель НПП ВОЗ, разработанной для фармацевтических продуктов [3].

1.4. Для полной эффективности Систему необходимо дополнять административными и другими охранными свидетельствами для гарантии соответствия партий импортных товаров всем пунктам соответствующей лицензии на импорт и их охраны по всей цепи распространения. Хранение и транзитные помещения должны быть защищены от нарушений и вредных климатических условий. Соответствующий контроль необходимо проводить на каждом этапе транспортировки.

1.5. Фармацевтические продукты, содержащие вещества, которые контролируются в соответствии с международными конвенциями, долгое время подвергались тщательному пограничному контролю. Некоторые контрольные меры, особенно связанные с предотвращением диверсий или незаконной подмены продуктов в процессе транзита, уместно отнести ко всем фармацевтическим препаратам, и поэтому они включены в эти руководства. Все подробности специального контроля импорта, необходимые для наркотических средств и психотропных веществ, представлены в дополнении к этому приложению.

2. Цели и сфера действия

2.1. Следующее руководство, которое вытекает из вышеизложенных рассуждений, было разработано в процессе консультаций с национальными регламентирующими органами в области лекарственных средств, представителями производства фармацевтических препаратов, Всемирной таможенной организации и Программой Объединенных Наций по международному лекарственному контролю.

2.2. Это руководство предназначено для всех сторон, которые занимаются импортом фармацевтических продуктов, включая национальные регламентирующие органы, компетентные министерства торговли, таможенные органы, портовые органы и агентов по импорту.

2.3. Это руководство предназначено повысить эффективность применения соответствующих правил, упростить проверку и обращение с партиями фармацевтических продуктов и, *между прочим*, создать основу для сотрудничества между различными заинтересованными сторонами.

2.4. Это руководство приложимо к любому фармацевтическому продукту, предназначенному для использования

в стране импорта, и оно предназначено для того, чтобы быть приспособленным к национальным условиям и законодательным требованиям.

3. Правовая ответственность

3.1. Импортирование фармацевтических продуктов должно осуществляться в соответствии с законодательством, действие которого распространяется на национальные акты в области лекарственных средств, а также в соответствии с другим относящимся к делу законодательством, которые проводятся в жизнь национальными регламентирующими органами. Национальные руководства, предоставляющие рекомендации по применению этих правил, должны выпускаться национальными регламентирующими органами в области лекарственных средств в сотрудничестве с таможенными органами и другими заинтересованными агентствами и организациями.

3.2. Все сделки, связанные с импортированием партий фармацевтических продуктов, должны проводиться или через правительственное агентство по приобретению лекарственных препаратов, или через независимых дилеров оптовой торговли, которые зарегистрированы и обладают лицензиями, выданными с этой целью национальными регламентирующими органами в области лекарственных средств.

3.3. Импортирование всех партий фармацевтических продуктов следует направлять исключительно через таможенные посты, которые специально предназначены для этих целей.

3.4. Все формальности, связанные с импортированием, должны координироваться таможенными органами, которые обладают возможностью затребовать помощь службы официальных фармацевтических инспекторов в случае необходимости. Когда это оправдано рабочей нагрузкой, фармацевтический инспектор может оставаться постоянно в одном или более обозначенных портах ввоза продукта.

3.5. Таможенные органы должны иметь возможность действовать по собственному усмотрению, чтобы запросить технический совет или мнение других соответствующих квалифицированных лиц, что оправдывается особыми обстоятельствами.

4. Правовые основы контроля

4.1. В соответствии с объяснениями, приведенными в параграфе 4.4, ниже, только фармацевтические препараты, снабженные соответствующими документами, свидетельствующими о проведенном должным образом лицензировании на торговлю в стране импорта, должны быть понятными для таможни.

4.2. Национальные регламентирующие органы должны составлять всесторонние и часто обновляемые перечни лицензированных продуктов и списки уполномоченных агентов по импорту и выпускать извещения по любым лицензиям на продукты, отозванным по мотивам безопасности. Об этом необходимо срочно сообщить, и это должно быть представлено таким образом, чтобы привлечь внимание. Все перечни и уведомления об отзыве лицензии на продукт должны быть доступными, преимущественно через компьютерную базу данных, определенным таможенными постами, уполномоченным агентам по импорту и всем оптовым торговцам лекарственными препаратами.

4.3. Эффективные и конфиденциальные каналы для коммерческой информации о поддельных продуктах и другой запрещенной деятельности должны быть налажены между всеми заинтересованными официальными органами.

4.4. В тех странах, где отсутствует официальная система лицензирования продуктов, импортированные продукты следует особенно эффективно контролировать, отправляя разрешения от имени национальных регламентирующих органов в области лекарственных средств уполномоченным агентствам или агентам по импорту. Дополнительные параметры, которые попадают под эти условия, включают:

- обеспечение национальными регламентирующими органами в области лекарственных средств таможенных органов, агентств и агентов по импорту официальными перечнями фармацевтических продуктов, разрешенных или/и запрещенных к импорту;
- обеспечение агентами по импорту сертифицированной информацией, определяющей, что продукт снабжен лицензией на продажу в стране экспорта.

4.5. Национальные регламентирующие органы в области лекарственных средств должны обладать возможностью по

собственному усмотрению отклонять требования на лицензированный продукт, который относится к партии фармацевтического продукта, ввозимого в связи с экстренной ситуацией, и исключительно в ответ на требование от врачей в ограниченных размерах нелицензионного продукта, необходимого для лечения специально поименно перечисленных больных.

5. Требуемая документация

5.1. Необходимое условие получения таможенного свидетельства агентствами и агентами по импорту — это обеспечение таможенных органов следующей документацией, касающейся каждой партии:

- заверенные копии документов, направляемые национальными регламентирующими органами в области лекарственных средств в страну импорта, о том, что:
 - а) импортер должным образом, подтвержденным лицензией, имеет право проводить сделки и
 - б) продукт надлежащим образом разрешен лицензией к продаже в стране импорта;
- сертификат на партию, высылаемый производителем и отвечающий требованиям принятой ВОЗ Системы удостоверения качества, подтверждающий результаты конечного аналитического контроля над партией (партиями), входящими в состав этого груза;
- соответствующие счета или вексель и, в случае необходимости, разрешение на обеспечение иностранной валютой за счет компетентных национальных органов в стране импорта;
- любые другие документы, требуемые национальным законодательством для таможенного свидетельства.

6. Введение контроля

6.1. Визуальное и физическое обследование обычным способом следует проводить таможенными органами и по возможности в сотрудничестве с инспектором — представителем национальных регламентирующих органов в области лекарственных средств. Размеры партии следует проверять в соответствии со счетами и обращать особенное внимание на соответствие тому, где и как проводили расфасовку и маркировку.

6.2. Мероприятия по контролю должны проводиться с инспектором национальных регламентирующих органов в области лекарственных средств путем обычного отбора проб и последующего анализа исключительно больших и/или ценных грузов, а также других партий груза, в которых обнаружены явные признаки порчи продукта или повреждений, или сомнительной подлинности.

6.3. Когда отбираются образцы для анализа в правительственных или других аккредитованных лабораториях по контролю качества лекарственных препаратов, груз следует помещать на карантин. В ходе этой процедуры в течение всего времени, пока груз остается на таможне, следует предусмотреть, чтобы упаковка не контактировала с возможными загрязнителями.

6.4. Груз, подозреваемый в подлоге, следует помещать на карантин, для проведения анализа образцов и судебно-медицинских исследований. Часто время можно сохранить, если необходимые материалы и реагенты для проведения простых аналитических тестов есть в порту поступления груза.

6.5. Следует незамедлительно посоветоваться с представителями производителя подлинного продукта и/или владельцем торговой марки, а также грузополучателем, чтобы предпринять такие действия.

6.6. Национальными правилами необходимо определить ответственность заинтересованных сторон и точную процедуру, как действовать. В особенности правилами следует определить агентство, ответственное за координацию расследования и начало его проведения.

6.7. Поддельные и другие продукты, которые ввозятся противозаконно, должны быть конфискованы и уничтожены или, в противном случае, следует вести дело в соответствии с законными процедурами.

6.8. Соответствующие органы должны быть застрахованы от любых последующих законных действий и протоколов.

6.9. Национальные регламентирующие органы в области лекарственных средств должны уведомлять другие национальные органы о подтвержденных случаях ввоза поддельных фармацевтических продуктов через Отдел управления и политики в области лекарственных средств ВОЗ.

7. Процедуры, применяемые к исходным фармацевтическим материалам

7.1. В соответствии с надлежащей практикой производства официальная ответственность за проведение аналитического контроля исходных материалов лежит на производителе конечного фармацевтического продукта. Следовательно, несколько стран могут предъявить официальные лицензионные требования к активным фармацевтическим веществам.

7.2. В исключительных случаях, однако, некоторые национальные органы в настоящее время разрабатывают документальный и, в некоторых случаях, аналитический контроль исходных материалов в качестве предпосылок к получению таможенного свидетельства.

7.3. Каждый ввозимый груз фармацевтических исходных материалов должен сопровождаться поручительством (или сертификатом на партию), подготовленным производителем, как рекомендует Система удостоверения качества ВОЗ.

8. Помещения для хранения

8.1. Многие фармацевтические продукты в процессе хранения подвергаются деградации, и некоторые из них необходимо хранить в холодном помещении. Все обозначенные таможенные пункты, имеющие дело с партиями фармацевтических продуктов, должны, следовательно, владеть охраняемыми помещениями для хранения, включая холодильные установки. Если нет фармацевтического штатного инспектора на месте, эти помещения следует периодически подвергать проверкам, проводимым национальными регламентирующими органами в области лекарственных средств для гарантии того, что все оборудование содержится в хорошем состоянии.

8.2. Агентства и агенты по импорту должны заранее предупреждать таможенные органы о появлении ожидаемого груза, для того чтобы передать его от международных перевозчиков в определенные помещения для хранения с минимальной задержкой и в соответствующих случаях не прерывать его хранения в холодовой цепи.

8.3. Грузы с фармацевтическими продуктами и фармацевтическими исходными материалами должны быть высоко приоритетными для таможенной проверки.

8.4. Когда несколько различных партий груза ожидают таможенного контроля, работу таможенных органов должен направлять инспектор по лекарственным препаратам, который будет определять приоритеты.

9. Требования, предъявляемые к обучению

9.1. Представление о применении руководства следует рассматривать как незаконченное "произведение", и если необходимо, то улучшать его с точки зрения контролирования и дальнейшего развития. Необходимо устраивать семинары, предназначенные для облегчения эффективного применения этого руководства и поощрения сотрудничающих подходов между различными ответственными сторонами, которые проводятся, как требуют обстоятельства, национальными регламентирующими органами в области лекарственных средств в сотрудничестве с таможенными органами.

Список литературы

1. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first report.* Geneva, World Health Organization, 1990: 64—79 (WHO Technical Report Series, No. 790).
2. *Использование основных лекарственных средств. Примерный перечень основных лекарственных средств (Седьмой перечень). Пятый доклад Комитета экспертов ВОЗ, Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1993 (Серия технических докладов ВОЗ, № 825).*
3. *Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов. В: Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Тридцать второй доклад. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1995: 18—116 (Серия технических докладов ВОЗ, № 823).*

Глоссарий

Даваемые здесь определения применимы к терминам, используемым в этом руководстве. Они могут иметь другие значения в иных контекстах.

разрешение

См. Примечание.

поддельный продукт

Фармацевтический продукт, который умышленно или мошеннически неправильно маркирован по отношению к идентичности и/или источнику. Как маркированный, так и родовой продукт могут быть поддельными, а поддельные продукты могут включать в себя продукты с правильными ингредиентами, с неправильными ингредиентами, с отсутствием активных ингредиентов, с недостаточным количеством активных ингредиентов и с поддельной упаковкой.

регламентирующие органы в области лекарственных средств

Национальное агентство, ответственное за регистрацию фармацевтических продуктов, а также другую регулирующую деятельность.

орган, связанный с импортом

Национальное агентство, ответственное за разрешение импорта (например, министерство или отдел торговли или импорта и экспорта).

импортирование

Акт доставки или причина доставки любых товаров на территорию таможни (национальную территорию, исключая любую свободную зону).

импортер

Отдельное лицо или компания или подобная легальная организация, которая ввозит или подбирает для импорта фармацевтический продукт. "Лицензионный" или "зарегистрированный" импортер — это один из тех, кому предоставлен лицензионный или регистрационный статус для этих целей. Кроме общей лицензии или разрешения быть в качестве импортера, некоторые страны требуют дополнительную лицензию, выпускаемую национальными регламентирующими органами в области лекарственных средств, если фармацевтические продукты должны быть импортированы.

лицензия

См. Примечание.

фармацевтический продукт

Любое медикаментозное средство, предназначенное для человека или для ветеринарных целей, представленное в виде конечной лекарственной формы, которая подвергается контролю со стороны фармацевтического законодательства как в экспортирующей, так и в импортирующей стране.

регистрация

См. Примечание.

исходный материал

Любое вещество определенного качества, используемое для получения фармацевтического продукта, которое не включает в себя упаковочные материалы.

Примечание

Вследствие отсутствия единообразия в национальных легальных требованиях и административной практике термины “зарегистрированный”, “лицензированный” и “разрешенный” были использованы в этом руководстве как взаимозаменяемые. В тех случаях, когда это руководство будет использоваться как основа для создания национальных руководств, должна применяться более точная терминология, связанная с определенной страной. В некоторых странах, например, “сертификат на регистрацию лекарственного препарата” заменялся таким термином, как “разрешение на торговлю”.

Специальные контрольные меры импорта, касающиеся наркотических средств и психотропных веществ¹

В соответствии с требованиями международных договоров по контролю над лекарственными средствами (например, Единой конвенции по наркотическим средствам, 1961 г., и требованиями этой Конвенции с поправками в соответствии с Протоколом от 1972 г., а также требованиями Конвенции 1971 г. по психотропным веществам, на которую мы будем ссылаться, соответственно как на Конвенцию 1961 г. и Конвенцию 1971 г.) каждое государство обязано принять национальное законодательство и административные регулирующие правила, а также создать административные структуры, гарантирующие полное применение условий этих договоров на собственной территории и в кооперации с другими странами.

Большинство специальных требований в этом руководстве к процедуре импорта для фармацевтических продуктов также применимо и к пограничному контролю над наркотическими средствами и психотропными веществами. Кроме того, подробная информация о контроле международной торговли наркотическими средствами и психотропными веществами можно найти в статье 31 Конвенции 1961 г. и в статье 12 Конвенции 1971 г. соответственно. Руководства, представленные в этом Дополнении и предназначенные для облегчения процедур по контролю в портах ввоза, могут быть расширены в зависимости от законодательства и административных положений, имеющих силу в каждой стране.

Таможенные органы и, если необходимо, законные власти, осуществляющие принудительный надзор, призванные проводить пограничный контроль, должны работать в тесном сотрудничестве с компетентными органами, контро-

¹ "Наркотические средства" означают любые средства, перечисленные в списках I и II Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г. с внесенными поправками в соответствии с Протоколом 1972 г. природного или синтетического происхождения. "Психотропные вещества" означают любые, как природные, так и синтетические вещества, перечисленные в списках I, II, III или IV Конвенции о психотропных веществах, 1971 г.

лирующими наркотические средства и психотропные вещества, определенные правительством (далее именуемые компетентными органами власти). Следует отметить, что в то время как компетентные органы некоторых стран отличаются от национальных регламентирующих органов в области лекарственных средств, в других государствах это может быть один и тот же орган.

Таможенные органы или другие компетентные законные структуры принуждения должны быть хорошо обучены и экипированы (например, наборами для идентификации наркотиков), так чтобы они могли отличить груз с наркотическими средствами и психотропными веществами от других фармацевтических продуктов. У них должны быть перечни наркотических средств и психотропных веществ, которые находятся под международным контролем, например “Желтый лист” или “Зеленый лист”, выпущенные Международным органом по контролю над наркотическими средствами, которые включают, *между прочим*, торговые наименования фармацевтических продуктов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества. Они могут также использовать *Многоязычный словарь наркотических средств и психотропных веществ, подлежащих международному контролю* (ST/NAR/1/REV.1), опубликованный Организацией Объединенных Наций (продажный номер E/F/S.93.XI.2). Кроме того, эти органы должны быть обеспечены списками наркотических средств и психотропных веществ, которые запрещены к ввозу в конкретную страну.

Проверки, проводимые в ходе пограничного контроля для выявления наркотических средств и психотропных веществ, которые перечислены в Списках I и II Конвенции от 1971 г., должны гарантировать, что каждая партия груза надлежащим образом получит разрешение на ввоз в страну от компетентных органов. Эти органы дают разрешение на ввоз каждой партии товара с помощью выпускаемого сертификата на импорт (для наркотических средств) или разрешения на ввоз (для психотропных веществ). Если присутствует оригинал этого документа, компетентные органы страны экспорта могут выпустить разрешение на экспорт, позволяющее партии груза, содержащей наркотические средства или психотропные вещества, покинуть страну экспорта. В беспопластных портах и зонах власти должны осуществлять такой же самый надзор и контроль, как и в других портах на территории их страны, при

условии, что они могут предпринимать более решительные меры, если потребуется.

Компетентные органы страны импорта могут выразить желание информировать таможенную или любые другие компетентные, осуществляющие действие законов органы о разрешенном ввозе наркотических средств и психотропных веществ перед поступлением партий груза в эту страну.

Помимо других документов, о которых говорится в разделе 5 этого руководства, таможенные органы должны потребовать от импортера или агента по импорту передать им копии соответствующего разрешения на ввоз (сертификат), выпущенного компетентными органами импортирующей страны. Этот документ следует сравнить с разрешением на экспорт, выпущенным компетентными властями экспортирующей страны, копии которого должны сопровождать каждую партию. Идентичность этих документов необходимо тщательно проверять. При появлении сомнений следует немедленно проконсультироваться с компетентными органами.

Разрешение на импорт и экспорт (сертификат) должен содержать следующую информацию:

- наименование наркотического средства и психотропного вещества (если возможно, используя Международные непатентованные наименования);
- количество импортируемого/экспортируемого товара, выраженное в виде сухой массы содержимого;
- фармацевтические формы и, если в форме препаратов, наименование препарата;
- фамилия и адрес импортера и экспортера;
- период действия утверждения разрешения.

Кроме того, разрешение на экспорт должно включать номер и дату выпуска соответствующего разрешения на импорт/сертификата и название компетентного органа в стране импорта, которым оно дано.

Компетентные органы страны импорта могут пожелать указать в разрешении на импорт/сертификате пункт ввоза, через который должен поступать ввозимый товар.

В ходе внешнего осмотра и обследования физических характеристик ввозимой партии товара количество наркотических средств и психотропных веществ, находящееся в

нем, следует тщательно проверять. Если количество превышает заявленное, груз следует задержать на таможене и обратить на это внимание компетентных органов в стране импорта с целью проведения проверки партии на содержание наркотических средств и психотропных веществ. Если количество совпадает с заявленным в сертификате или меньше заявленного, то это следует записать в копию экспортного разрешения, сопровождающего груз, и связаться с компетентными органами в стране импорта.

Все грузы, содержащие психотропные вещества, включенные в Список III Конвенции от 1971 г., должны сопровождаться отдельной экспортной декларацией. В ней следует указать фамилию и адрес экспортера и импортера, наименование вещества, количество и фармацевтическую форму, в виде которой это вещество экспортируется, включая, если это возможно, наименование препарата и дату отправления.

Согласно рекомендациям, содержащимся в резолюциях Экономического и Социального Совета Организации Объединенных Наций, многие правительства в настоящее время требуют разрешения на импорт не только для психотропных веществ, перечисленных в Списках I и II, но также и приведенных в Списках III и IV Конвенции от 1971 г. Ужесточение требований контроля оказалось очень полезным в предотвращении попыток поступления психотропных веществ, таких как стимуляторы, седативные, снотворные средства и транквилизаторы в незаконный оборот.

Редактор русского перевода *И.Ю.Крепких*