

**Об утверждении Правил проведения исследования для доказательства отсутствия влияния разных вспомогательных веществ или вспомогательных устройств на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата для медицинского применения**

В соответствии с частью 11 статьи 18 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2014, № 52, ст. 7540) п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить прилагаемые Правила проведения исследования для доказательства отсутствия влияния разных вспомогательных веществ или вспомогательных устройств на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата для медицинского применения.

2. Настоящий приказ вступает в силу с 1 января 2016 года.

Министр

В.И. Скворцова

Утверждены  
приказом Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. № \_\_\_\_

**Правила проведения исследования для доказательства отсутствия влияния разных вспомогательных веществ или вспомогательных устройств на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата для медицинского применения**

1. Настоящие Правила устанавливают требования к проведению исследования для доказательства отсутствия влияния вспомогательных веществ или вспомогательных устройств на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата для медицинского применения (далее – Правила).

Целью настоящих Правил является содействие и ускорение разработки новых вспомогательных веществ, донесения до производителей лекарственных препаратов и вспомогательных веществ современных требований по данным доклинической безопасности, которые должны быть получены при их разработке, а также согласование требований относительно оценки результатов доклинических исследований.

2. Новое вспомогательное вещество обозначает любой неактивный ингредиент и (или) компонент, входящий в состав лекарственного препарата:

- но не предназначенный для оказания влияния на терапевтический эффект в предлагаемой дозе, хотя допускается, что вспомогательное вещество может улучшить доступность активного компонента (например усилить абсорбцию, или контролировать высвобождение действующего вещества);

- по которому отсутствуют данные по безопасности в отношении предлагаемого уровня воздействия, продолжительности применения или пути введения.

3. К вспомогательным веществам по функциональному назначению относятся наполнители, разбавители, растворители, увлажнители, эмульгаторы, консерванты, ароматические добавки, абсорбирующие вещества, красители, матрицы для пролонгированного высвобождения.

Вспомогательными веществами являются также высокомолекулярные соединения, используемые в лекарственных препаратах.

К вспомогательным веществам не относятся примеси, возникающие в процессе производства (продукты деградации, остаточные растворители, фильтраты) или внешние загрязнители лекарственных средств.

4. Для предполагаемых новых вспомогательных веществ в составе лекарственного препарата для установления допустимых и безопасных доз проводится оценка пользы-риска по имеющимся данным относительно конкретного вспомогательного вещества.

Существующие данные по применению у людей для некоторых вспомогательных веществ могут заменить доклинические данные по безопасности.

Полный набор токсикологических исследований может не требоваться, если для вспомогательного вещества имеется документально подтвержденные доказательства использования его в лекарственных средствах для медицинского применения в тех же условиях (назначение, доза, способ введения), что и его предполагаемое применение.

Принимается во внимание использование вещества в составе ранее зарегистрированных препаратов и статус его безопасности.

Вся имеющаяся информация о предшествующем использовании вспомогательного вещества должна учитываться при планируемом новом исследовании.

5. Для безрецептурных лекарств необходимо подтверждение того, что препарат содержит только подходящие неактивные ингредиенты, которые безопасны в употребляемом количестве и не влияют на его эффективность. Должны быть предоставлены результаты исследований, подтверждающие соответствие продукта заявленным требованиям (подлинность, чистота, качество). Красители могут использоваться только в соответствии с разделом Соответствие препарата заявленным требованиям является ответственностью производителя.

6. Воспроизведенные лекарственные препараты, предназначенные для парентерального, офтальмологического и ушного применения должны содержать те же вспомогательные вещества и в тех же количествах, что и оригинальный препарат. Исключения могут быть сделаны для буферов, антиоксидантов, консервантов, при условии, что заявителем будет указано на различия в составе и их количестве и предоставлена информация, что эти вспомогательных вещества не влияют на безопасность предполагаемого продукта.

Для воспроизведенных лекарственных препаратов других способов применения (орального, дермального) не предъявляются требования о том, что вспомогательные вещества в воспроизведенном препарате должны быть такими же, как и в референтном препарате, при этом заявитель обязан продемонстрировать, что вспомогательные вещества не влияют на безопасность препарата и его эффективность.

7. При регистрации лекарственного препарата, в состав которого входит новое или недостаточно охарактеризованное вспомогательное вещество, должны быть предоставлены необходимые сведения о нем, которые могут быть приведены непосредственно в регистрационном досье.

Представляются результаты доклинических исследований для доказательства безопасности используемых вспомогательных веществ в соответствующем количестве, если отсутствуют документальные сведения об их предшествующем использовании в лекарственных препаратах.

8. Дополнительные данные запрашиваются у заявителя, если установлено, что представленные сведения недостаточны для подтверждения безопасности предлагаемого способа применения, в том числе в следующих случаях:

- фармакокинетический профиль для вспомогательного вещества, которое в достаточной степени абсорбируется или подвергается биотрансформации;
- при необходимости исследование взаимодействия вспомогательных веществ с фармацевтической субстанцией;
- использование в педиатрической практике требует токсикологических исследований.

9. Поскольку каждое вещество уникально, могут существовать научные обоснования для изменения порядка проведения или исключения некоторых доклинических исследований, для предполагаемого способа применения препарата. Поэтому может быть оправдано сокращение объема исследований по безопасности (например, если высокомолекулярные вещества отличаются только длиной цепи), так как ранее применяемое и новое вещество достаточно схожи в отношении физических свойств, фармакокинетики, примесей и иных показателей. Объем представляемых сведений по таким вспомогательным веществам рассматривается в зависимости от конкретной ситуации.

10. В отношении всех новых вспомогательных веществ проводится комплексное изучение фармакологической активности с помощью стандартных тестов.

Исследование острой токсичности может быть исключено, если токсикологическое исследование было проведено на предельно допустимой дозе, при этом наблюдалась небольшая токсичность, либо она отсутствовала (считается, что острая токсичность оценена). В некоторых случаях исследование с повышением дозы считается достаточным или альтернативным исследованием токсичности на одной дозе.

Абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция вспомогательных веществ исследуется в тех же дозах, и тем же способом применения, как и предполагаемое в клинической практике, используя те же виды животных.

11. Стандартный набор тестов по изучению генотоксичности заключается в исследовании в течение 1 месяца токсичности при многократном введении (на кроликах и на одном другом виде млекопитающего) с полным исследованием клинической патологии, гистопатологии и токсикокинетическим анализом.

Репродуктивная токсичность включает оценку влияния на фертильность, ранние стадии эмбриогенеза, имплантацию, тератогенность (на кроликах или другом виде млекопитающего), эффект на пренатальное и постнатальное развитие.

Тест на повторяющуюся токсичность проводят в течение 3-х месяцев (на кроликах или другом виде млекопитающего) с полным исследованием клинической патологии, гистопатологии и токсикокинетическим анализом. Способ применения и дозы соответствуют предполагаемому способу использования в клинической практике.

Тест на токсичность при многократном введении проводят в течение 6 месяцев (на кроликах или на одном другом виде млекопитающего) с полным исследованием клинической патологии, гистопатологии и токсикокинетическим анализом.

Хроническая токсичность изучать не на кроликах, а на других модельных видах млекопитающих. Если токсичность и фармакологический эффект отсутствовали, то 6-месячное исследование может быть достаточным. Если токсичность была обнаружена в более короткий промежуток времени, или на кроликах, то хроническое исследование на другом виде млекопитающего должно быть от 9 до 12 месяцев.

12. Предоставление документации о проведении исследования канцерогенности не требуется, если данные генетической токсикологии отрицательны либо системное накапливание вещества не происходит (согласно доклиническим

исследованиям), а также если получены отрицательные результаты гистопатологии в тесте на хроническую токсичность, проведенного для максимально допустимой дозы (отсутствие предраковых поражений и других токсических эффектов). Имеющиеся данные о вспомогательных веществах того же класса могут быть причиной для исключения изучения канцерогенного эффекта.

Решения обоснованности данного подхода принимаются в каждом случае индивидуально, путем взвешивания всех имеющихся доказательств. В других случаях, полученные данные надлежаще проведенного исследования возможной трансформации клеток или одно 2-ух летнее исследование на крысах, могут быть достаточными.

13. Оценка безопасности для вспомогательных веществ в составе инъекционных препаратов проводится по следующим параметрам:

исследование на отсутствие гемолиза (или определение гемолитического потенциала);

определение киназы креатинина в плазме при соответствующей концентрации введенного вспомогательного вещества (информация о потенциальном влиянии на мышечную ткань);

оценка связывания с белками.

14. Для вспомогательных веществ, предполагаемых для использования в препаратах местного применения, могут потребоваться токсикологические исследования при введении предполагаемым способом (местно), а также дополнительно парентеральным, либо оральным. Это необходимо в случае если проведенные фармакокинетические исследования с максимальной дозой показали, что пациенты подвергаются системному воздействию данного вспомогательного вещества или его метаболита.

15. Для веществ, применяемых накожно или в офтальмологии, рекомендуется исследование раздражения слизистой глаз.