



*Российская Академия Наук*

Отделение медицинских наук

# **ПРОМЫШЛЕННАЯ ФАРМАЦИЯ. Путь создания продукта**

Монография под редакцией  
**А.Л. Хохлова, Н.В. Пятигорской**

Москва  
2019

УДК 615  
ББК 52.8  
П86

Авторы:

*Ж.И. Аладышева, В.В. Беляев, В.В. Береговых, Г.Э. Бркич,  
С.В. Грейбо, Н.Б. Демина, Ю.А. Джурко, С.А. Ивановский, Н.С. Николенко,  
В.А. Комиссарова, М.К. Корсаков, Л.И. Лаврентьева, А.П. Мешковский,  
А.Е. Мирошников, С.В. Онегин, А.А. Парфенов, Н.О. Поздняков,  
В.В. Поройков, Н.В. Пятигорская, А.М. Пятигорский, А.А. Раков,  
А.В. Сидоров, О.Р. Спицкий, А.А. Трубников, А.А. Хохлов, А.Л. Хохлов,  
И.В. Чикина, М.М. Шабалина, В.Н. Шабров, Л.Н. Шитов, И.И. Яичков*

**Промышленная фармация.** Путь создания продукта: монография / Ж.И. Аладышева, В.В. Береговых, Н.Б. Демина [и др.]; под ред. А.Л. Хохлова и Н.В. Пятигорской. – М.: 2019. – 394 с.

ISBN 978-5-907036-57-4

**Рецензент:** Сергей Иванович Колесников, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки России, академик РАН, заместитель главного ученого секретаря президиума РАН, советник РАН.

В монографии изложены основные принципы разработки лекарственных препаратов. Описаны действия на этапах жизненного цикла оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов. Изложены стратегии прогнозирования эффективности, поиска и исследования новых молекул, а также принципы аналитической разработки. Представлен процесс доклинических и клинических исследований. Освещена подготовка регистрационного досье на лекарственный препарат. Приведены основные требования отечественной и зарубежной регуляторики к разработке, обеспечению качества, реализации выпуска и прекращению производства лекарственных препаратов. Исследованы методологические подходы для организации переноса технологий.

Монография предназначена для специалистов в области разработки и исследований лекарственных препаратов, технологов фармацевтической промышленности, провизоров, фармакологов, клинических фармакологов, биоаналитиков, медицинских статистиков.

ISBN 978-5-907036-57-4

© Коллектив авторов, 2019

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>Глава 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА .....</b>	<b>8</b>
1.1. Разработка лекарственных средств как междисциплинарная проблема .....	8
1.2. Краткий очерк истории: опыт открытий и трагедий .....	9
1.3. Этапы жизненного цикла лекарственных препаратов .....	13
1.3.1. Краткий обзор основных этапов жизненного цикла лекарственного препарата: отличия российской и зарубежной регуляторной практик .....	13
1.3.2. Фармацевтическая разработка .....	27
1.3.3. Опыт-промышленная отработка процесса .....	28
1.3.4. Перенос технологии .....	30
1.3.5. Промышленное производство .....	33
1.3.6. Продажа, применение .....	35
1.3.7. Фармаконадзор .....	37
1.3.8. Прекращение производства .....	43
<b>Глава 2. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СВОЙСТВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ <i>IN SILICO</i> .....</b>	<b>44</b>
2.1. Предпосылки для поиска новых лекарственных препаратов .....	44
2.2. Молекулярные мишени лекарственных препаратов .....	48
2.3. Сетевая фармакология .....	51
2.4. Поиск и конструирование лигандов, действующих на конкретную молекулярную мишень .....	53
2.4.1. Поиск активных лигандов путем экспериментального скрининга .....	54
2.4.2. Дизайн веществ <i>de novo</i> .....	55
2.4.3. Дизайн веществ на основе структуры макромолекулы-мишени .....	56
2.4.4. Дизайн веществ на основе структуры лигандов .....	61
2.5. Прогноз на основе анализа структурного сходства .....	65
2.6. Построение моделей фармакофоров .....	68
2.7. Прогнозирование спектров биологической активности фармакологических веществ .....	71
2.8. Веб-сервисы для прогнозирования биологической активности и других свойств фармакологических веществ .....	80
2.9. Прогнозирование ADMET характеристик .....	83

<b>Глава 3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ</b> .....	87
3.1. Фармацевтическая разработка и концепция «Качество путём разработки» .....	87
3.2. Место фармацевтической разработки в создании лекарственных препаратов .....	90
3.2.1. Концепция Quality-by-Design (QbD) .....	96
3.2.2. Целевой профиль качества препарата (ЦПКП) .....	97
3.2.3. Критические характеристики качества .....	97
3.2.4. Выбор надлежащего процесса производства .....	98
3.2.5. Пространство проектных параметров .....	98
3.2.6. Оценка рисков: связь существенных характеристик и параметров процесса с КХК препарата .....	101
3.2.7. Стратегия контроля .....	101
3.2.8. Управление жизненным циклом и непрерывное усовершенствование .....	103
3.2.9. Технология анализа процессов – РАТ .....	104
3.2.10. Характеризация и оптимизация .....	106
3.3. Этапы создания лекарственного препарата .....	108
3.3.1. Разработка состава лекарственной формы .....	109
3.3.2. Избытки активного вещества .....	111
3.4. Выбор лекарственной формы .....	112
3.5. Характеристика компонентов лекарственного препарата .....	113
3.5.1. Лекарственное вещество .....	113
3.5.2. Выбор вспомогательных веществ и их влияние на качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата .....	115
3.5.3. Разработка производственного процесса .....	119
3.5.4. Система контейнер-укупорочное средство, материал первичной упаковки .....	120
3.5.5. Микробиологические свойства .....	122
3.5.6. Совместимость компонентов лекарственного препарата .....	124
3.6. Аналитическая разработка .....	124
3.6.1. Выбор методов анализа для контроля .....	124
3.6.2. Разработка спецификаций на АФС, вспомогательные вещества, лекарственный препарат, упаковочные материалы .....	126
3.6.3. Валидация аналитических методик .....	148
3.6.4. Необходимая предпосылка валидации технологических процессов .....	153
3.6.5. Изучение стабильности лекарственных средств .....	154
3.7. Доклинические исследования .....	160

3.7.1.	Кто может выполнять доклинические исследования? .....	160
3.7.2.	Что включает в себя доклиническое исследование? .....	161
3.7.3.	Где и как проводятся доклинические исследования .....	171
3.8.	Клинические исследования лекарственного препарата .....	174
3.8.1.	Основные фазы изучения препарата .....	176
3.8.2.	Дизайн клинических исследований .....	180
3.8.3.	Ошибки при выборе дизайна исследования и процедур исследования .....	185
3.8.4.	Статистические данные по клиническим исследованиям в России .....	187
3.9.	Разработка и исследования воспроизведенных лекарственных препаратов .....	187
3.9.1.	Виды эквивалентности лекарственных препаратов .....	188
3.9.2.	Исследования воспроизведенных лекарственных препаратов « <i>in vitro</i> » .....	192
3.9.3.	Изучение фармакокинетической эквивалентности лекарственных препаратов .....	195
3.9.4.	Причины получения неэквивалентных результатов исследований биоэквивалентности .....	201
3.10.	Подготовка регистрационного досье на лекарственный препарат .....	209
<b>Глава 4. СИСТЕМНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ДОКУМЕНТОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....</b>		<b>213</b>
4.1.	Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата .....	215
4.1.1.	Классификация пострегистрационных изменений .....	215
4.1.2.	Фиксированные требования .....	216
4.1.3.	Программа управления пострегистрационными изменениями ....	219
4.1.4.	Управление жизненным циклом лекарственного препарата .....	221
4.1.5.	Управление производственными изменениями в цепочке поставок .....	222
4.1.6.	Структурированный подход к изменениям аналитических методик .....	222
4.2.	Рекомендации по структуре технологического регламента .....	222
<b>Глава 5. МЕТОДОЛОГИЯ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИЙ .....</b>		<b>228</b>
5.1.	Организация переноса технологий .....	228
5.1.1.	Методологические подходы для исследования организации переноса технологий .....	228

5.1.2. Условия для организации переноса технологий .....	229
5.1.3. Цели переноса технологий .....	230
5.1.4. Критерии достижения целей переноса технологий .....	232
5.1.5. Факторы, влияющие на перенос технологий .....	233
5.1.6. Модель переноса технологий .....	241
5.1.7. Методические рекомендации по переносу технологий .....	254
5.2. Проектирование производства при переносе технологий .....	255
5.2.1. Необходимость разработки проекта производственного участка .....	255
5.2.2. Состав задания на проектирование .....	257
5.2.3. Технологические исходные данные в задании на проектирование .....	258
5.2.4. Вспомогательные мероприятия при проектировании .....	261
5.2.5. Методические рекомендации по составлению задания на проектирование и технологических исходных данных .....	263

<b>Глава 6. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ПЕРЕНОС ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА .....</b>	<b>266</b>
1. Введение .....	266
2. Область применения .....	267
3. Общие положения .....	268
4. Предпосылки для переноса технологий .....	268
5. Досье переноса технологии .....	270
6. Анализ рисков при переносе технологии .....	271
7. Организация переноса технологий .....	272
8. Критерии успешности переноса технологий .....	283
9. Документация по переносу технологий .....	284
Приложение 1. СОДЕРЖАНИЕ ДОСЬЕ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ .....	285
Приложение 2. СВОЙСТВА АФС ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ДОСЬЕ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ .....	288
Приложение 3. СВОЙСТВА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ДОСЬЕ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ. ОБЩИЕ СВОЙСТВА ДЛЯ ВСЕХ ФОРМ .....	289
Приложение 4. КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН ЭТАПОВ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ .....	292
Приложение 5. ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО ПЕРЕНОСУ ТЕХНОЛОГИЙ .....	293

<b>Глава 7. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. СОСТАВЛЕНИЕ ЗАДАНИЯ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ НА ПРОЕКТИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b> .....	294
1. Введение .....	294
2. Область применения .....	295
3. Задание на проектирование .....	296
4. Объем и состав технологических исходных данных на проектирование производства лекарственных средств .....	298
5. Формирование и согласование требований в задании и технологических исходных данных на проектирование .....	299
6. Анализ рисков при проектировании .....	300
 Приложение 1. ФОРМА, СОСТАВ И СОДЕРЖАНИЕ ЗАДАНИЯ НА ПРОЕКТИРОВАНИЕ ОБЪЕКТА ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	 301
 Приложение 2. ПЕРЕЧЕНЬ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ НА ПРОЕКТИРОВАНИЕ ОБЪЕКТА ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	 341
 <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	 347
 <b>ОБ АВТОРАХ</b> .....	 349
 <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	 353
 <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	 356

# Глава 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

## 1.1. Разработка лекарственных средств как междисциплинарная проблема

Фармацевтическая разработка (ФР) является важнейшим этапом жизненного цикла лекарственных средств. Согласно современным положениям, принятым в странах с развитой фармацевтической индустрией, ФР призвана реализовывать принципы спланированного качества.

Различные аспекты фармацевтической разработки рассматриваются документами, принятыми международными организациями. Основными из них являются:

– ICH Q8 Фармацевтическая разработка – методическое руководство (Pharmaceutical Development, Part I, Part II).

– Quality by Design (QbD) – Качество путем разработки, документ, отражающий принципы спланированного качества, системный подход к разработке, основанный на надёжных научных данных.

– ICH Q9 Управление рисками для качества (Quality Risk Management).

Методические указания по проведению фармацевтической разработки содержат документ, принятый Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека, – ICH Q8, отражающий этапы, наполнение, логику и требования. Согласно этому документу спланированное качество, или качество путем разработки, обеспечивает «системный подход к разработке, основанный на надёжных научных данных и управлении рисками для качества продукции, который начинается с определения целей и уделяет особое внимание пониманию продукта и технологического процесса, а также контролю последнего».

Только с позиций спланированного качества ФР будет являться своеобразным гарантом производства качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

Разработка фармацевтических препаратов – чрезвычайно ресурсоёмкий процесс, требующий многолетней работы различных ученых-исследователей. Разноплановость подходов к разработке обусловлена многостадийностью данного процесса.

Процесс создания, изучения (доклинического и клинического) новых лекарственных средств объединяет специалистов из разных областей: ученых (научных сотрудников) – авторов разработки; врачей-клиницистов, имеющих опыт проведения клинических исследований; специалистов по биомедицинской информатике и статистике; менеджеров проекта и экономистов; представителей фармацевтической и медицинской промышленности: тех-



нологов, инженеров, специалистов в области обеспечения и контроля качества, специалистов по медицинской безопасности и информации, специалистов по мониторингу клинических исследований, специалистов по регуляторным вопросам и др.

Междисциплинарность процесса разработки ЛС обуславливает и его постоянное совершенствование. Новейшие достижения в смежных областях: геномике, протеомике, биохимии, молекулярной биологии, медицине, фармакологии, компьютерном моделировании находят отражение в создании инновационных препаратов.

В связи с этим, актуальным в последнее время становится вопрос о необходимости четкой регламентации профессиональных компетенций специалистов, участвующих во всех этапах жизненного цикла лекарственного средства.

## **1.2. Краткий очерк истории: опыт открытий и трагедий**

В древние времена человеческие племена знали целебные или галлюциногенные свойства местных растений и животных. Знания накапливались поколениями, передавались в песнях, и в значительной степени черпались из человеческого опыта. При этом чаще всего использовались экстракты с неустановленным действующим началом. Вещества естественного происхождения сохранили свое значение и до наших дней.

Качественный скачок произошел во второй половине XIX в., когда в связи с бурным развитием химии были установлены активные компоненты многих лекарств и внедрены первые чисто синтетические препараты. Структурная же идентификация основных потенциальных мишеней для лекарств позволила П. Эрлиху разработать концепцию хеморецепторов, основанную на идее о том, что различия во взаимодействии разных веществ с рецепторами могут быть использованы в терапевтических целях. Понятие о рецепторах и последующее установление их конкретной структуры явилось основой для рационального конструирования ЛС: возникло понимание необходимости модификации структур потенциальных лекарств с целью увеличения их эффективности.

Первая половина XX в. ознаменовалась выделением и активным использованием метаболитов животных и микроорганизмов (антибиотики, витамины, инсулин и др.). Совершенствование методов органического синтеза привело к открытию новых лекарств, в качестве которых часто фигурировали интермедиаты и побочные продукты ряда превращений. Развитие биохимии и молекулярной биологии способствовало появлению разнообразных процедур тестирования с использованием клеточных культур, включая оценку взаимодействия биолиганд – рецептор *in vitro* (до 1960-х гг. испытания биологической активности веществ проводились преимущественно на животных).

До последнего времени практически каждое лекарство создавалось методом проб и ошибок, нередко сопровождавшимся человеческими жертвами.

Препарат сульфаниламид, открытый немецким ученым в 1932 году, нашел широкое применение против стрептококковых инфекций. Компания S.E. Massengill решила выпустить жидкий аналог таблеток, назвав его «Эликсир Сульфаниламида». По заявлению компании эликсир применялся в лечении огромного спектра болезней: начиная с гонореи и заканчивая простудой. В состав эликсира входило 72 % химического аналога антифриза. Во время проведения краткосрочных лабораторных исследований, компания тестировала эликсир на наличие приятного вкуса, а не на уровень токсичности. В результате поступления «Эликсира Сульфаниламида» в свободную продажу и последующего его применения погибло 71 взрослых и 34 ребенка.

Талидомид использовался как седативный препарат для всего населения и как лекарство против утренней тошноты у беременных женщин на территории Европы. В то время еще не проводились долгосрочные фазовые и ретроспективные клинические исследования. Не было и доклинических исследований на животных. Таким образом, выдавая разрешение на продажу Талидомида, регуляторные органы не могли оценить наличие и тяжесть побочных эффектов. В результате приема Талидомида во время беременности в Германии родилось около 10 000 детей с фокOLEМИЕЙ, половина из которых выжила.

Спрос на фармацевтическую продукцию, а также стремительное развитие медицины и промышленности, в комбинации с отсутствием правового регулирования защиты прав участников исследований привели к экспериментам на людях без предоставления информации о проведении с их участием эксперимента, полного раскрытия рисков и последствий такого участия, и согласия участников на участие в клинических исследованиях.

В 1966 году Соединенные Штаты потрясла статья анестезиолога Гарварда Генри Бичера (Henry Beecher), опубликованная в *New England Journal of Medicine*, где он подвергал критике 22 исследования, проведенных на людях [32]. Внимание общественности и законодателей привлекли такие яркие нарушения этических норм, как исследования, проводимые в Уиллобруксе и Таскиги. Осуждались садистские психологические эксперименты профессора Милгрэма и тюремные эксперименты Стэнфордского университета. Стало известно о радиоактивных экспериментах над населением.

«Уиллобрукская государственной школа для умственно отсталых детей рассчитанная на 4000 учеников, но размещавшая 6000 в период с 1950 по 1970 годы стала местом изучения гепатита А» [240]. Под видом рутинной вакцинации происходило умышленное заражение душевнобольных детей с целью изучения разницы двух видов гепатита А: передающегося при переливании крови и инфекционного. Руководили экспериментом два исследователя Сол Кругман из Нью Йоркского Университета и Роберт Мак Коллум из Йельского Университета. Эксперимент, проведенный над детьми, стал одной из величайших трагедий в истории США, и послужил толчком к разработке протокола по проведению клинических исследований с участием детей.

Исследование сифилиса, финансируемое Службой общественного здравоохранения США в городе Таскиги – это еще один вопиющий пример нарушения этических принципов проведения клинических исследований с участием человека. «Эксперимент, целью которого было исследование всех стадий сифилиса, длился в период с 1932 года по 1972. В начале эксперимента сформировали две группы: 399 носителей заболевания и 201-го здорового человека как контрольная группа» [486]. Участникам эксперимента не предлагалось стандартного метода лечения сифилиса пенициллином. За больными участниками велся контроль и наблюдение с целью предотвращения их обращения за лечением в другие клиники, не вовлеченные в эксперимент. К концу такого исследования естественного течения болезни из 399 человек зараженных сифилисом в живых осталось лишь 74. 28 человека умерли от сифилиса, 100 – от осложнений, вызванных им. Было заражено 40 их жен и 19 детей, родившихся с врожденным сифилисом [217].

С 1940 года Комиссия по атомной энергии США спонсировала проведение экспериментов на людях, ставших невольными и неосведомленными участниками таких экспериментов [337]. Людям, попадавшим в больницы по разным причинам, тайно вводили 4,7 микрограммов плутония. Все участники думали, что это часть их лечения. Эксперимент не ограничивался только больными и был распространен на детей-сирот и заключенных в штатах Орегон и Вашингтон. Целью такого эксперимента стало установление степени действия радиоактивного материала на человеческий организм, для дальнейшей оценки использования радиации в целях защиты или нападения во времена Холодной войны [232].

Все приведенные случаи являлись серьезным стимулом для развития законодательства в области клинических исследований.

В настоящее время рациональное конструирование эффективных лекарств для этиотропной или патогенетической терапии становится возможным благодаря прорывам в молекулярной биологии, геномике, компьютерных технологиях.

Обычно на создание нового лекарства исследователей толкает так называемая **неудовлетворенная потребность**: если против какого-либо заболевания нет эффективных препаратов либо существующие лекарства недостаточно эффективны или вызывают тяжелые побочные эффекты. Стимулом может стать появление новых технологий, открытия в этиологии и патогенезе заболеваний. Например, сочетание неудовлетворенной потребности с появлением новых технологий в последние годы привело к появлению многих новых противоопухолевых препаратов.

Онкология – одна из самых показательных сфер медицины в плане неудовлетворенной потребности. Зачастую злокачественные опухоли диагностируются на поздних стадиях, когда лечение может носить лишь паллиативный характер.

Одновременно за последние десятилетия сильно шагнули вперед технологии. Многие открытия сделаны в сфере молекулярной генетики. Ученые

узнали о молекулярных механизмах, которые способствуют развитию и прогрессированию рака, улучшилось понимание работы противоопухолевого иммунитета.

Это дало толчок к появлению сразу двух перспективных направлений в лечении онкологических заболеваний: *таргетной терапии* и *иммунотерапии*.

В 1986 году два исследователя – Стэнли Коэн и Рита Леви-Монтальчини – получили Нобелевскую премию за открытие факторов роста. В дальнейшем это сыграло колоссальную роль в развитии онкологии. Оказалось, что повышенная активность трансмембранных белков из семейства рецепторных тирозинкиназ (EGFR, HER2) играет важную роль в развитии и прогрессировании рака.

Мишень была найдена, и вскоре появились способные поражать ее препараты. В 2002 году в Японии одобрили первый таргетный препарат, способный ингибировать «неправильный» EGFR - **гефитиниб** («Иресса»). В 2003 году его одобрило и FDA. Сегодня у врачей уже есть большой выбор ингибиторов факторов роста и других «молекул-мишеней».

В реалиях современного мира есть еще два фактора, влияющие на принятие решения о разработке новых лекарственных препаратов: коммерческая целесообразность и политические интересы. Яркий пример – вакцина против вируса Зика. Правительства разных стран пытаются бороться с этой проблемой. Например, на территории Европейского Союза предусмотрена система наград и стимулов для компаний, разрабатывающих педиатрические препараты.

Другая стратегия предполагает движение «от потенциального препарата». Есть вещество, обладающее свойствами, которые могут быть полезны в медицине. Задача – найти точки приложения. Один из примеров недавно обнаруженного потенциального препарата – соединение в составе яда паука *Hadronyche infensa*.

Когда ученые проанализировали яд паука *Hadronyche infensa*, оказалось, что в нем содержится белок **Hi1a**. Дальнейший анализ показал, что этот белок блокирует ионные каналы ASIC1a, работа которых играет важную роль в повреждении клеток головного мозга при инсульте. В ходе экспериментов на лабораторных мышах Hi1a помог предотвратить повреждение мозга при остром нарушении мозгового кровообращения, восстановить неврологические функции. Результаты исследования опубликовали в апреле 2017 года, и есть надежда, что на основе «паучьего» белка удастся создать новые препараты.

Есть и третья «стратегия» – **непредсказуемая**. Иногда лекарства создаются случайно. Пожалуй, самый показательный случай – тот, что произошел с ученым, не любившим наводить порядок в лаборатории, Александром Флемингом. 3 сентября 1928 года, вернувшись из отпуска, микробиолог заметил, что в некоторых чашках со стафилококками выросли плесневые грибы, а сами бактерии погибли. Так был открыт пенициллин, и наступила эра антибиотиков [136].

## 1.3. Этапы жизненного цикла лекарственных препаратов

### 1.3.1. Краткий обзор основных этапов жизненного цикла лекарственного препарата: отличия российской и зарубежной регуляторной практик

Термин «жизненный цикл лекарственного препарата» введен Международным советом (конференцией) по гармонизации технических требований, предъявляемых к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) в 2005 г. В руководстве ICH Q8 Pharmaceutical development (Фармацевтическая разработка) жизненный цикл лекарственного препарата определяется как «все фазы жизни препарата от начальной разработки до его реализации и окончательного вывода из оборота» [346].

В общеэкономическом смысле лекарственный препарат можно рассматривать как товар. Концепция жизненного цикла продукта предложена Т. Левиттом в 1965 г. [397]. Она описывает период времени, в течение которого товар обращается на рынке, с позиций объема продаж: внедрение на рынок, рост, зрелость и спад (уход с рынка). Однако на фармацевтический рынок влияют не только сугубо экономические факторы, социально-экономический и демографический состав населения, и даже не структура заболеваемости, т.е. спрос в чистом виде. Специфика лекарственного препарата как товара отражается на существенных особенностях его жизненного цикла.

Принципиальными являются следующие отличия фармацевтической продукции [214]:

- меньшее влияние конечного потребителя на выбор приобретаемого лекарственного препарата, в особенности, отпускаемого по рецепту, и, тем более, инновационного препарата в отсутствии возможности генерической замены;

- меньшая зависимость спроса на лекарственный препарат от изменения цены на него;

- невозможность оценить качество продукта и его потребительские свойства (полезность, бесполезность или вред) ни потребителем перед приобретением, ни врачом перед рекомендацией препарата в каждом конкретном случае;

- невозможность возврата средств / замены товара / компенсации вреда здоровью в случае неэффективности или непереносимости препарата.

Помимо товарной специфики лекарства, его предназначение для использования в лечебном процессе, в интересах жизни и здоровья пациента, объясняет более жесткий характер требований, предъявляемых к качеству фармацевтической продукции в сравнении с прочими товарами массового потребления. При этом выборочный контроль качества путем разрушения препарата, по определению, не может охватить 100% продукции. Данное обстоятельство обусловило формирование системы обеспечения и контроля качества на всех этапах жизненного цикла препарата – так называемых,

надлежащих практик, GxP, имеющих мировое признание. В частности, руководством ICH Q8 подчеркивается, что качество не может быть полностью проверено на этапе финального контроля; качество необходимо заложить при разработке и обеспечить при производстве [346]. Примечательно, что в отличие от классического определения жизненного цикла продукта, который традиционно оценивается с момента выведения товара на рынок, в определении жизненного цикла лекарственного препарата подчеркивается роль начальных этапов разработки.

Фармацевтический рынок, кроме того, отличает беспрецедентная зарегулированность. Главная цель широкого вмешательства государства в сферу обращения лекарственных средств – обеспечение качества, эффективности и безопасности фармацевтической продукции [84]. К регуляторным функциям государства, осуществляемым органами исполнительной власти разного уровня, согласно Федеральному закону от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее 61-ФЗ) [106] относятся, в частности:

- лицензирование производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности (в т. ч. импорта, сбыта);
- организация экспертизы лекарственных средств, этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата, экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат при государственной регистрации в качестве орфанного;
- организация проведения комплексной оценки лекарственного препарата в целях принятия решений о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП);
- выдача разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов;
- государственная регистрация лекарственных препаратов;
- организация и (или) проведение инспектирования субъектов обращения лекарственных средств на соответствие правилам надлежащих практик;
- государственная регистрация установленных производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на ЖНВЛП;
- установление предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП;
- осуществление государственного контроля за применением цен на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, организациями оптовой торговли, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность;
- установление порядка ввоза и вывоза лекарственных средств в РФ и вывоза лекарственных средств из РФ;
- осуществление фармаконадзора;

- установление порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат и требований к документам в его составе;
- утверждение правил рационального выбора наименований лекарственных препаратов для медицинского применения;
- утверждение перечня наименований лекарственных форм;
- утверждение требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов.

В истории немало примеров успешных с экономической точки зрения лекарственных препаратов, у которых при выявлении новых рисков для пациентов (т.е. изменения соотношения «польза – риск» в неблагоприятную сторону) регулятором принималось решение по отмене регистрации препарата, либо производителем проводилось добровольное изъятие препарата из обращения (Биопарокс, Катадолон, Меридиа, Эреспал и др.). Таким образом, исключительно экономический подход к делению жизненного цикла товара на этапы является недостаточно информативным для описания жизненного цикла лекарственного препарата [58].

Жизненный цикл лекарственного препарата во многом зависит от его типа с регуляторной точки зрения и, соответственно, требований, предъявляемых к регистрационному досье инновационного (нового, оригинального, референтного), воспроизведенного, гибридного, биоаналогового препаратов.

Наиболее долгий путь от открытия до потребителя у инновационного (оригинального) лекарственного препарата. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инновационный фармацевтический продукт – это продукт, впервые зарегистрированный на рынке на основании документации о его качестве, безопасности и эффективности [414]. Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, действующими на территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС), предусмотрено понятие «оригинального лекарственного препарата», по сути, являющегося эквивалентом определения инновационного лекарственного препарата, данного ВОЗ. Согласно формулировке, оригинальный лекарственный препарат – это лекарственный препарат с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке на основании досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность [104]. Следует заметить, что в регуляторной терминологии США и ЕС термин «оригинальный» лекарственный препарат не используется. Данные препараты определяются как «новые лекарства» или препараты, регистрируемые на основании раздела 505(b) Федерального закона о пищевых продуктах, лекарствах и косметике в США [281]. В ЕС они называются лекарственными препаратами, регистрируемыми на основании самостоятельного досье, либо регистрируемыми в соответствии с положениями статьи 8(3) Директивы 2001/83/ЕС [273].

Основными этапами жизненного цикла нового (инновационного, оригинального, первого в классе) препарата являются следующие:

- разработка и исследования (научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки, НИОКР; Research & Development, R&D);
- поиск (Screening);
- фармацевтическая разработка (Pharmaceutical development);
- доклинические исследования (Preclinical study);
- клинические исследования (Clinical trials);
- государственная регистрация (Registration; в ЕС – лицензирование, Marketing authorisation);
- производство (Manufacturing);
- хранение (Storage);
- сбыт (Marketing);
- лонч (запуск, выведение на рынок, Launch);
- оптовая реализация (Wholesale);
- розничная реализация (Retail sales);
- медицинское применение (Medical use);
- пострегистрационный мониторинг эффективности и безопасности лекарственного препарата (Postapproval / Postmarketing surveillance & Pharmacovigilance);
- утилизация (Disposal);
- вывод из обращения (Product Discontinuation).

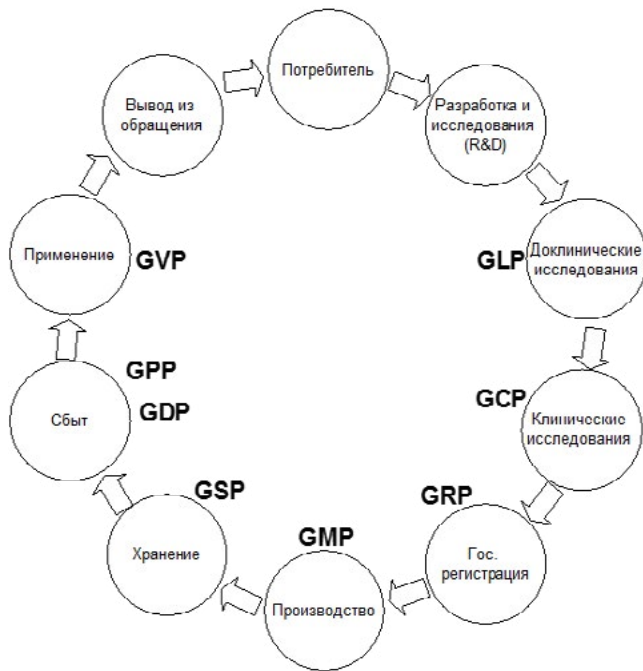
Как упомянуто выше, в целях обеспечения качества лекарственного препарата каждый этап его жизненного цикла стандартизируется надлежащими практиками, GxP. Имеющие мировое признание руководства по надлежащим практикам представляют собой не детальные документы, а обобщение главных принципов и требований, предъявляемых к разработке, исследованию, производству и реализации лекарственных средств. Среди руководств GxP можно выделить основные:

- надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice, GLP);
- надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice, GCP);
- надлежащая регуляторная практика (Good Regulatory Practice, GRP);
- надлежащая фармакопейная практика (Good Pharmacopoeial Practice, GPhP);
- надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice, GMP);
- надлежащая практика фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, GVP);
- надлежащая практика хранения лекарственных средств (Good Storage Practice, GSP);
- надлежащая дистрибьютерская практика (Good Distribution Practice, GDP);
- надлежащая аптечная практика (Good Pharmacy Practice, GPP);
- надлежащая инженерная практика (Good Engineering Practice, GEP)
- надлежащая тканевая практика (Good Tissue Practice, GTP) и др.



Арсенал надлежащих практик непрерывно пополняется. За последнее время разработаны, в частности, GCLP (Good Clinical Laboratory Practice надлежащая практика клинических лабораторий), GEP (Good Epidemiology Practice надлежащая эпидемиологическая практика), GPeP (Good Pharmacoepidemiology Practice, надлежащая фармакоэпидемиологическая практика), GCDMP (Good Clinical Data Management Practice, надлежащая практика управления клиническими данными), GAMP (Good Automated Manufacturing Practice, надлежащая практика автоматизированного производства), GACP (Good Agriculture and Collection Practice, надлежащая практика выращивания, сбора и хранения исходного сырья растительного происхождения), GPP (Good Procurement Practice, надлежащая практика закупки), а также GPP (Good Publication Practice, надлежащая практика публикаций), надлежащая хроматографическая практика (Good Chromatography Practices) и др.

Таким образом, система GxP создает замкнутую цепь менеджмента качества, звенья которой последовательно охватывают все стадии жизненного цикла лекарственного препарата (Рис. 1). Наряду с надлежащими практиками, в фармации и медицине используется целый ряд международных согласительных документов и национальных стандартов, отраслевых и ведомственных приказов в сфере разработки, исследований и рационального применения лекарственных препаратов, реализуемых на соответствующих стадиях жизненного цикла. К таким документам, в частности, относится система руководств ICH (см. далее).



**Рис. 1.** Схема жизненного цикла инновационного лекарственного препарата и имплементации основных надлежащих практик на соответствующих этапах [58] (с изм.).

В 61-ФЗ дефиниция, передающая суть «инновационности» или «оригинальности» лекарственного препарата отсутствует. Используется понятие «референтного» препарата. Вместе с тем и в научной литературе, и в официальных документах РФ термин «инновационное лекарственное средство» имеет широкое хождение, а разработка таких препаратов отечественными предприятиями поддерживается государственной программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» [108]. В настоящее время рассматривается законопроект «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», в рамках которого вводится понятие оригинального лекарственного препарата

Под референтным лекарственным препаратом в 61-ФЗ понимается лекарственный препарат, впервые зарегистрированный в РФ, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 закона в отношении лекарственных средств для медицинского применения <...>, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата [106]. Как следует из определения, референтным лекарственным препаратом не обязательно является новый, оригинальный, т. н. первый в классе (first-in-class) препарат. Им может стать любой, в т. ч. воспроизведенный, препарат, отвечающий требованиям законодательства РФ и впервые зарегистрированный на территории страны. Законом разрешается использование такого препарата в качестве эталона в исследованиях биоэквивалентности.

Концепция референтности в регуляторных документах ЕАЭС и ЕС сосредоточена на функции сопоставления. Под референтным понимается лекарственный препарат, используемый в качестве препарата сравнения и являющийся эталоном, по которому определяются (нормируются) свойства лекарственного препарата [104, 276]. Очевидно, что в таком контексте оригинальность референтного препарата не является необходимым условием – все зависит от цели и дизайна конкретного исследования. Так, в исследовании биоэквивалентности воспроизведенных, биоаналогичных, гибридных препаратов референтным будет являться оригинальный лекарственный препарат. В исследованиях с дизайном non-inferiority / equality / superiority (доказательство не меньшей / одинаковой / превосходящей эффективности или безопасности) референтный препарат не обязательно должен быть оригинальным и может даже относиться к другому классу лекарственных средств, с иным механизмом действия. При изменении процесса производства биоподобного препарата референтным будет биоаналог, произведенный до внесения изменений [98].

Для референтного лекарственного препарата, произведенного и зарегистрированного за рубежом, с учетом требования об обязательности клинических исследований всех препаратов на этапе регистрации (кроме ряда исключений), жизненный цикл непосредственно в РФ начинается с проведения клинических исследований II-III фаз. Согласно ст. 38 п. 1.1. 61-ФЗ,

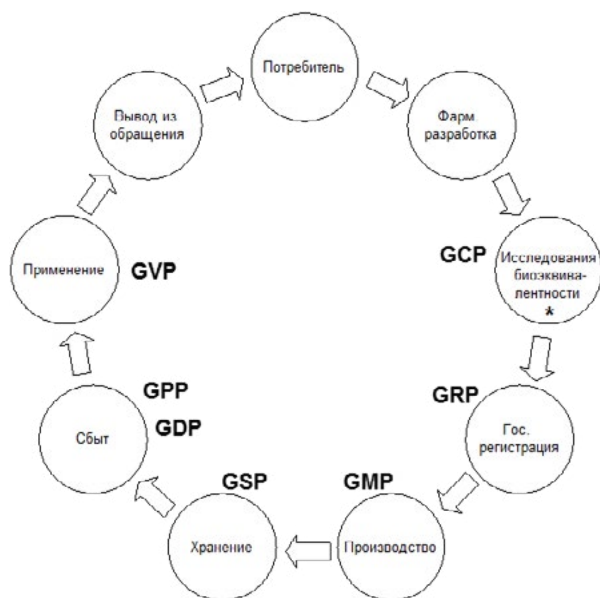
установление безопасности лекарственных препаратов для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами (т.е. клинические исследования I фазы) дополнительно не проводится, если такие исследования произведены за пределами РФ [106] (см. раздел 3.7).

Воспроизведенный лекарственный препарат по сравнению с оригинальным имеет более короткий и менее затратный путь к потребителю (Рис. 2). (определение воспроизведенного препарата см. раздел 3.8). Определение формально совпадает с определением воспроизведенного препарата (джереника), данным экспертами ЕМА [276] и ЕАЭС [104]. В некоторых странах полностью повторять программу исследования оригинального препарата не требуется, и в большинстве случаев достаточно доказательства биоэквивалентности воспроизведенного препарата референтному.

В Европейской Директиве 2001/83/ЕС под референтным препаратом в контексте исследований биоэквивалентности подразумевается оригинальный препарат (зарегистрированный в соответствии со статьей 893) [273]. В формулировках нормативной документации ЕАЭС воспроизведенный препарат в одном случае соотносится с оригинальным [104], в другом – с референтным без уточнения регистрационного статуса последнего.

Согласно правилам проведения исследований биоэквивалентности, принятыми в ЕАЭС [111] и ЕС [320], изучение биодоступности *in vivo* при соблюдении необходимых условий не требуется:

- для дополнительных дозировок (биоэвейвер),
- для отдельных видов лекарственных форм,
- для процедуры биоэвейвер, основанной на биофармацевтической системе классификации.



**Рис. 2.** Схема жизненного цикла воспроизведенного лекарственного препарата

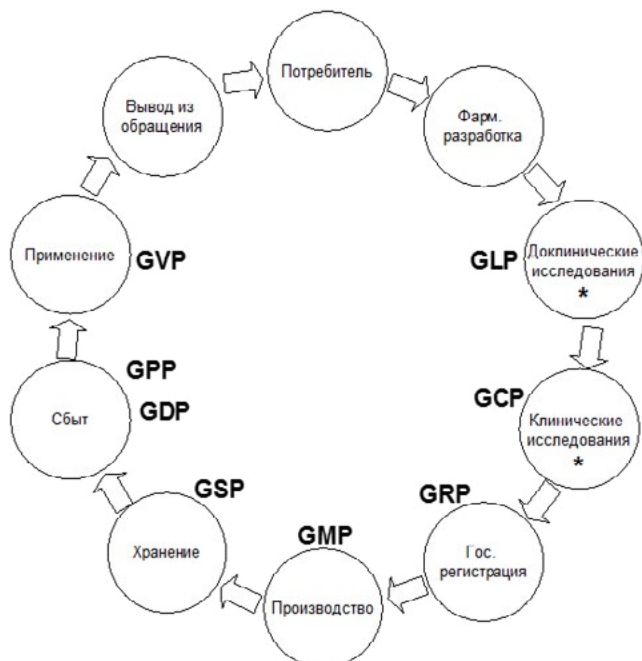
Примечание: \* – в ряде случаев не требуется (см. текст).

Часто дженерик называется «копией оригинала». В действительности же воспроизведенный препарат представляет собой результат собственной фармацевтической разработки с допустимыми отличиями от оригинального препарата. Например, в рамках законодательства РФ, ЕАЭС, ЕС фармацевтическая альтернативность в отношении активных субстанций (различные соли, эфиры, комплексы, изомеры, кристаллические формы и другие производные одного и того же действующего вещества) признается незначимой, если безопасность и (или) эффективность воспроизведенного и референтного препарата значимо не отличаются [106]. Кроме того, различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой. Также допускаются различия в составе вспомогательных веществ, не значимые для терапевтической сопоставимости и биоэквивалентности воспроизведенного и референтного лекарственного препарата. Однако если доказательства сопоставимой эффективности и безопасности в случае фармацевтических альтернатив или различий в составе вспомогательных веществ у воспроизведенного и референтного препаратов потребуют проведения дополнительных исследований, данный «воспроизведенный» препарат с регуляторной точки зрения будет уже рассматриваться как гибридный.

Понятие «гибридного лекарственного препарата», не подпадающего под определение воспроизведенного лекарственного препарата при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном препарате произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения по сравнению с оригинальным препаратом, предусмотрено нормативной базой ЕАЭС и ЕС [104].

Концепция гибридности, аналогично концепции оригинальности и воспроизведенности, является исключительно регуляторной и характеризует объем программы исследований, который является достаточным для подачи заявления о регистрации лекарственного препарата. Как и в случае воспроизведенного, гибридный препарат похож на оригинальный (референтный). Активная часть молекулы действующего вещества, содержащаяся в самом препарате или образующаяся в организме в результате биотрансформации, будет одинаковой у воспроизведенного (гибридного) и оригинального препарата. Однако если с помощью традиционного исследования биодоступности подтвердить биоэквивалентность воспроизведенного препарата оригинальному невозможно (например, в отношении препарата, оказывающего местное действие, применяемого местно или наружно), либо данного исследования недостаточно для полноценной характеристики эффективности и безопасности модифицированного лекарственного препарата (в т. ч. при изменении действующего вещества, лекарственной формы, дозировки, пути введения, показаний к применению) для регистрации такого препарата потребуются дополнительные доклинические или клинические исследования (Рис. 3). В этом случае регистрационное досье будет смешанным, а пре-

парат – гибридным. Характер необходимых дополнительных исследований для гибридного лекарственного препарата приводится в соответствующих нормативных документах ЕАЭС [104] и ЕС [422].



**Рис. 3.** Схема жизненного цикла гибридного лекарственного препарата. Примечание: необходимость проведения и характер исследований определяется в каждом конкретном случае согласно требованиям законодательства

Наряду с препаратами местного действия (кроме фармацевтически эквивалентных растворов), под определение гибридного лекарственного препарата подпадают лекарственные препараты с модифицированным действующим веществом (измененной солью, эфиром и т.п.) и/или его дозировкой, если данная модификация использована впервые (т.е. в ситуации, когда отсутствуют данные о безопасности и эффективности измененного вещества, и необходимы дополнительные исследования). Например, препарат периндоприла аргинин (Престариум А) в таблетках 2, 5,5 и 10 мг (соответственно 1,6975, 3,395 и 6,790 мг в пересчете на периндоприл), регистрировался как гибридный препарат по отношению к референтному препарату периндоприла эрбумин (Престариум) в таблетках 2, 4 и 8 мг (соответственно 1,669, 3,338 и 6,676 мг в пересчете на периндоприл). При регистрации воспроизведенного препарата в лекарственной форме с модифицированным высвобождением вещества он будет рассматриваться как гибридный, если препарат оригинатора выпускается в традиционной лекарственной форме (с немедленным высвобождением). Расширение показаний к применению

у воспроизведенного препарата по сравнению с оригинальным потребует проведения клинических исследований, доказывающих эффективность и безопасность при заявленном показании, и, следовательно, подачи смешанного досье на гибридный препарат.

Жизненный цикл оригинальных биологических препаратов принципиально не отличается от такового у новых препаратов, полученных методами химического синтеза.

История биофармацевтической промышленности, основанная на генно-инженерных технологиях, началась в 1982 году, когда в США был разрешен к медицинскому применению генно-инженерный препарат инсулина «Хумулин» производства компании Элли Лили, США. За последние годы производство биологических генно-инженерных лекарственных препаратов стало наиболее быстро растущим сегментом мировой фармацевтической отрасли. Одним из факторов, влияющих на бурное развитие биофармацевтической промышленности в последнее десятилетие, является прекращение действия патентов на целый ряд биологических «блокбастеров» и появление на рынке их «копий». Сокращенный процесс разработки и исследований аналогичных биологических препаратов (как и в случае воспроизведенных синтетических лекарственных препаратов) способствует увеличению конкуренции в этом сегменте рынка, и, следовательно, улучшает доступность лекарственной терапии для населения.

Первым в Европе аналогичным биологическим препаратом стал препарат Омнитроп производства компании Сандоз (генно-инженерный препарат соматотропина), разрешенный к медицинскому применению в 2006 году. Сложный процесс его регистрации в Европейском союзе, включая судебные споры, привел к изменению европейского законодательства в области лекарственных средств и появлению новой регуляторной процедуры, предназначенной для биоаналогов. В первый раз препарат Омнитроп был заявлен к регистрации в ЕС в 2001 году в соответствии с требованиями к воспроизведенным лекарственным препаратам (джереникам), так как, по мнению компании-заявителя соответствовал этому определению, установленному в законодательстве.

Его регистрационное досье включало подробные библиографические данные и данные сравнительных исследований с препаратом генно-инженерного соматотропина Генотропином (производитель Пфайзер). Несмотря на положительное заключение Комитета по медицинским лекарственным препаратам (СНМР) Европейского Агентства по лекарственным средствам (2003 год), Европейская комиссия отказала в регистрации данного препарата, обосновав свой отказ в 2004 году (после юридических действий со стороны компании Сандоз) тем, что требования к содержанию регистрационного досье на воспроизведенные лекарственные препараты не могут быть применены к Омнитропу, при этом была определена необходимость представления результатов сравнительных исследований заявляемых к регистрации биоаналогов с препаратом сравнения. В 2003 году была издана

Директива 2003/63/ЕС, определяющая требования к объему данных в регистрационном досье на аналогичные биологические препараты (дополнения в Приложение к Директиве 2001/83/ЕС (раздел 4, часть II), в 2004 году – Директивой 2004/27/ЕС приведено развернутое определение таких препаратов и постулировано их отличие от «обычных» дженериков, при этом аналогичные биологические препараты включены в статью 10 Директивы 2001/83/ЕС, определяющую условия, при которых объем информации в регистрационном досье может быть сокращен. И в этом же году Комитетом по медицинским лекарственным препаратам было издано основное (концептуальное) руководство по аналогичным (подобным) биологическим препаратам СМР/437/04 (вступило в действие в 2005 году), определяющее основные принципы рассмотрения биологических препаратов, заявляемых к регистрации в качестве биоаналогов, а не в качестве новых (оригинальных) биологических препаратов.

Аналогичный (похожий, подобный) биологический препарат для медицинского применения (*similar biological medicinal product*), как правило, не подпадает под общее определение воспроизведенного лекарственного препарата, вследствие различий с биологическим препаратом сравнения в исходных материалах или используемых технологических процессах.

Согласно терминологии законодательства РФ, ЕАЭС и ЕС, биологический лекарственный препарат – лекарственный препарат, действующее вещество которого произведено или выделено из биологического источника и для описания свойств и контроля качества которого, необходимо сочетание биологических и физико-химических методов анализа с оценкой производственного процесса и методов его контроля [106]. Биоаналогичный лекарственный препарат (биоаналог, биоподобный лекарственный препарат, биосимиляр) – биологический лекарственный препарат, который содержит версию действующего вещества, зарегистрированного биологического оригинального (референтного) препарата и для которого продемонстрировано сходство (подобие) на основе сравнительных исследований с референтным препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности.

При принятии решения о разработке именно биоаналога должны быть учтены следующие вопросы:

– наличие опыта выполнения сложных наукоемких лабораторных аналитических исследований, сложность используемой технологии, опыт проведения сложных клинических исследований, что необходимо для правильной интерпретации любых различий, выявляемых между разрабатываемым препаратом и препаратом сравнения;

– характеристики разрабатываемого биоаналога, которые позволят получить достоверные обоснованные данные о его «подобности»: сложность и изученность структуры, других физико-химических и биологических характеристик, объем доступной информации о биологических эффектах, чувствительность имеющихся биологических «тест-системах», клиниче-

ских исследований и др. В настоящее время рассматриваемый поход наиболее применим к рекомбинантным белкам, низкомолекулярным гепаринам;

– путь введения, режим дозирования, показания к применению разрабатываемого препарата не должны отличаться от выбранного препарата сравнения;

– первичная структура биоаналога должна быть идентична структуре препарата сравнения, другие физико-химические и биологические параметры и показатели качества, доклинические и клинические характеристики могут быть близкими, но не идентичными.

Доказательства «подобности» биоаналога следует получать поэтапно:

1. Физико-химические и биологические параметры и показатели качества исследуемого препарата и препарата сравнения.

2. Доклинические сравнительные исследования *in vitro* и *in vivo* (в зависимости от препарата).

3. Исследования фармакокинетических параметров, и, если обосновано, фармакодинамических параметров у людей.

4. Исследования терапевтической эффективности и безопасности.

Биоподобные (биоаналоговые) лекарственные препараты имеют существенные отличия от воспроизведенных препаратов (Табл. 1), что сказывается на регуляторных требованиях и жизненном цикле биосимиляров.

**Табл. 1.** Основные отличия биоподобных и воспроизведенных лекарственных препаратов

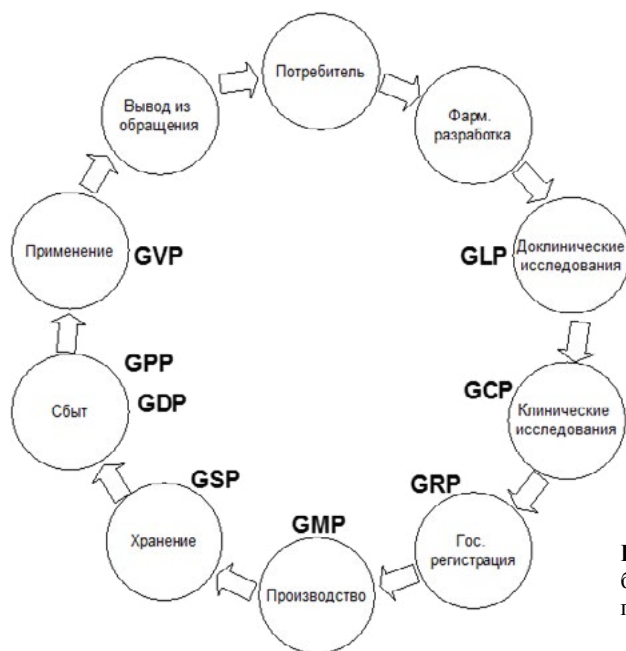
Характеристика	Воспроизведенный препарат	Биоподобный препарат
Технологический процесс	Действующее вещество получают методом химического синтеза. Менее значительное влияние изменений технологического процесса. Легко обеспечить воспроизводимость процесса	Действующее вещество получают биотехнологическим методом при культивировании клеточных линий хозяина. Значительное влияние изменений технологического процесса – дорогостоящие и специализированные производственные мощности. Высокая вариабельность технологического процесса, сложно обеспечить воспроизводимость процесса
Структура	Установленная химическая формула	Сложная пространственная структура с неизвестными структурно-функциональными взаимоотношениями
Молекулярная масса	Менее 1000 Да	До 500 000 Да
Различия в молекулярной массе с референтным препаратом	Не более 0,01 Да	До 1000 Да
Стабильность	Стабильны	Нестабильны



Окончание таблицы 1

Иммуногенность	Низкая	Высокая
Программа исследований	Часто требуется проведение только фазы III клинических исследований. Достаточно короткий период от разработки до регистрации препарата	Проведение клинических исследований I и III фаз. Обязательный план управления рисками при фармаконадзоре (более существенный объем действий, мониторинг иммуногенности, мониторинг случаев замены и переключения препаратов). Особенности экстраполяции показаний к применению
Процедура регистрации	Упрощенная	Полная. Необходимо доказать «подобность»

Стандартный подход в виде подтверждения биоэквивалентности воспроизведенного препарата оригинальному (референтному) лекарственному препарату с помощью исследований биодоступности, не достаточен для подтверждения подобия (сходства) биологических, в том числе, биотехнологических, препаратов вследствие их сложности. В связи с этим необходимо следовать подходу биоаналогичности (биоподобия), основанному на всесторонних исследованиях сопоставимости [111]. Это требует проведения полноценной программы доклинических исследований и клинических исследований биоподобного препарата (Рис. 4).



**Рис. 4.** Схема жизненного цикла биоподобного (биоаналогичного) лекарственного препарата

Доклинические исследования разрабатываемого биоаналога должны проводиться постадийно: после оценки данных, полученных в исследованиях *in vitro*, принимается решение о целесообразности и объеме требуемых исследований *in vivo*. При проведении исследований *in vitro* должны использоваться чувствительные ортогональные методы исследования (с разными принципами определения). Исследования *in vitro* должны обеспечить оценку фармакологических и токсикологических параметров, известных для препарата сравнения и класса препаратов, к которым он относится. Объем и характер этих исследований должен обеспечить получение достоверных данных о «подобности» биоаналога и выявить возможные различия. Так как *in vitro* исследования часто являются более специфичными и чувствительными для выявления различий между разрабатываемым биоаналогом и препаратом сравнения, чем исследования у лабораторных животных, они являются критичными в программе разработки препарата.

Решение о необходимости проведения доклинических исследований *in vivo* принимается на основании данных, полученных при сравнительных исследованиях качества разрабатываемого биоаналога с препаратом сравнения, и данных, полученных в исследованиях *in vitro*, а также современного уровня научных знаний о классе препаратов, к которым относится биоаналог, и требованиях, приведенных в специализированных руководствах Европейского агентства по лекарственным средствам и ЕАЭС. При принятии решения о проведении исследований у лабораторных животных рассматриваются следующие вопросы:

- наличие у разрабатываемого биоаналога определенных параметров качества, отсутствующих в препарате сравнения (например, новая пост-трансляционная модификация структуры);

- значительные различия количественных показателей качества между разрабатываемым биоаналогом и препаратом сравнения;

- значимые различия в составе препаратов, например, использование в составе разрабатываемого биоаналога вспомогательных веществ, редко используемых в составе рекомбинантных белковых препаратов.

Если существенных различий в исследованиях *in vitro* и при оценке качества выявлено не было, оценка полученных на предыдущих этапах данных не выявила необходимости проведения исследований *in vivo* и характеристики класса разрабатываемого продукта не требуют проведения таких исследований, то они могут не проводиться. Также исследования *in vivo* не проводятся, если отсутствует соответствующая биологическая модель. При планировании исследований биоаналога у лабораторных животных должны применяться принципы минимального использования животных в эксперименте, известные как 3R подход.

При разработке биоаналогов всегда требуется проведение сравнительных клинических исследований, которые начинаются с проведения сравнительных фармакокинетических/фармакодинамических исследований, желательно, у группы здоровых добровольцев, а если это по ряду причин

невозможно – у пациентов. При отсутствии специальных критериев для биологических препаратов могут быть использованы критерии оценки, используемые при проведении исследований биоэквивалентности воспроизведенных синтетических лекарственных препаратов для приема внутрь. В определенных случаях допускается проведение оценки фармакокинетических параметров в ходе сравнительных клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность биоаналога.

Как правило, для доказательств терапевтической «подобности» биоаналога препарату сравнения, требуется проведение «подтверждающих» сравнительных клинических исследований. Однако, в определенных случаях, при достаточности данных фармакокинетических/фармакодинамических исследований (использованные в исследовании признанных (устоявшихся) критериев для оценки фармакодинамики, например, при оценке препаратов инсулина) для доказательства терапевтической «подобности», они могут не проводиться. Необходимо предусмотреть проведение в сравнительных клинических исследованиях оценки безопасности и иммуногенности биоаналога. Если показания к применению препарата основаны на одном механизме действия, то допускается экстраполяция на биоаналог показаний к применению, одобренных для препарата сравнения, при наличии сравнительных данных о клинической эффективности только по одному показанию.

Приведенная краткая информация об установленных в ЕС требованиях к объему данных, которые должны содержаться в регистрационном досье на аналогичный биологический препарат, показывает, что рассматриваемая регуляторная процедура по своей детальности изучения заявленного к регистрации продукта является промежуточной: менее жесткой, чем регистрация оригинального лекарственного препарата и существенно жестче, чем регистрация воспроизведенного лекарственного препарата (синтетического дженерика). Требуемый объем данных предполагает, что результативной разработкой биоаналогов могут заниматься компании, имеющие достаточно мощное научное подразделение и возможности финансирования этих дорогостоящих исследований. Стоимость программы по разработке биоаналога составляет 70–250 миллионов долларов США, то есть около 6–21% от затрат по разработке нового оригинального лекарственного препарата.

Необходимо отметить существующие региональные особенности в характеристике биоподобных препаратов. Так, например, препараты инсулина и низкомолекулярного гепарина относятся в США к воспроизведенными, в то время как в ЕС и ЕАЭС они рассматриваются в качестве биоаналогов [98].

### **1.3.2. Фармацевтическая разработка**

Фармацевтическая разработка – комплекс исследований, направленных на создание лекарства соответствующего качества и разработку процесса его производства, чтобы постоянно выпускать продукцию с заданными характеристиками качества.

Под качеством лекарственного препарата понимают его эффективность, безопасность и соответствие спецификации (характеристикам качества). Важно понимать, что качество препарата не может быть проконтролировано в полной мере на этапе финального контроля, следовательно, оно должно быть заложено при разработке. Если на этапе разработки качество не заложено, то обеспечивать его при производстве бессмысленно.

Фармацевтическая разработка направлена на научное обоснование состава лекарственного препарата в данной лекарственной форме, производственного процесса и его контроля, выбора упаковочных материалов, а также на изучение физико-химических, биологических и микробиологических свойств лекарственного средства с использованием процесса управления рисками для качества.

Фармацевтическая разработка биоаналога должна осуществляться в полном объеме в соответствии с соответствующими руководствами ИСН, Европейского Агентства по лекарственным средствам, ЕАЭС. При этом в отличие от общепринятой программы разработки воспроизведенного синтетического лекарственного препарата, объем сравнительных лабораторных исследований с препаратом сравнения будет существенного больше. В сравнительных исследованиях должны быть использованы несколько различных серий препарата сравнения. Выбираемые методы исследований должны быть ортогональны и обладать достаточной чувствительностью для установления не только «подобности», но и возможных различий (например, другие родственные вещества, атипичный профиль гликозилирования и т.д.). Например, оценку вторичной и третичной структуры моноклонального антитела, рекомендуется проводить несколькими методами: спектроскопией кругового дихроизма, дифференциальной сканирующей калориметрией, оценкой водородно-дейтериевого обмена и методом спектрометрии в инфракрасной области с Фурье-преобразованием. Должны быть использованы различные по принципу методы. Любые выявленные различия в оцениваемых характеристиках и показателях качества должны быть изучены и обоснованы в отношении их влияния на эффективность и безопасность препарата. Критерии приемлемости, устанавливаемые для сравнительных лабораторных аналитических исследований должны рассматриваться отдельно от норм, устанавливаемых в спецификации.

### 1.3.3. Опытно-промышленная отработка процесса

Следующим этапом после разработки состава и технологии получения лекарственного препарата и её апробации в лаборатории является опытнo-промышленная отработка процесса. Главной задачей во время отработки является разработка оптимального технологического процесса производства, его масштабирование и отработка всех технико-экономических данных, необходимых для проектирования производства лекарственного препарата заданной мощности и переноса (трансфера) технологии.

Опытно-промышленная отработка дает возможность получить дополнительные знания технологического процесса производства лекарственного препарата, которые могут быть использованы в виде корректировок и изменений разработанного в лаборатории технологического процесса. На данном этапе обрабатываются все стадии технологического процесса, изготавливаются опытные серии лекарственного препарата в условиях, максимально приближенных к промышленным, но отличающихся, как правило, меньшими объемами серии. Опытно-промышленная отработка позволяет снизить суммарные затраты времени и финансово-материальных средств на цикл от исследования до промышленного производства.

В основе опытно-промышленной обработки является постепенное увеличение объема серии выпускаемой продукции, которое обычно называют «масштабирование» или «масштабирование с увеличением». Этот же процесс является важной частью переноса (трансфера) технологии производства фармацевтической продукции из исследовательской лаборатории в производственный цех.

Изменение масштабов производства при переносе технологического процесса из исследовательской лаборатории или опытного производства в производственный цех зачастую вызывает ряд проблем. Основной причиной их появления является использование разного производственного оборудования в исследовательской лаборатории и производственном цехе [136].

Кроме того, при масштабировании нельзя просто увеличить в несколько раз исходные продукты, параметры технологического процесса и просто заменить технологическое оборудование на более объемное и производительное. Так, например, при увеличении в несколько раз по сравнению с лабораторной технологией массы компонентов таблеточной массы мы можем столкнуться с необходимостью изменения параметров процессов перемешивания, грануляции и даже таблетирования. Поэтому необходимо постепенное увеличение серий производимой продукции с изучением изменяемых параметров процессов.

Выделяют три последовательные основные фазы масштабирования, каждая из которых имеет свои задачи и свое обоснование:

– Лабораторная фаза – стадия, на которой в лабораторных условиях проводятся научные исследования по разработке технологического процесса получения готового лекарственного средства. Кроме того, на этой стадии, как правило, нарабатываются опытные образцы для биологических и первых фаз клинических исследований. Объем серий лекарственного препарата на лабораторной фазе масштабирования чаще всего составляет от 1/1000 до 1/100 от промышленного масштаба.

– Пилотная фаза или опытно-промышленная отработка – используется для наработки серий для клинических исследований. На данной стадии используются процессы и параметры, моделирующие и воспроизводящие промышленный масштаб. Обычно пилотный масштаб составляет 1/10 промышленной серии.

Промышленная фаза – стадия, на которой процесс масштабируется до окончательного промышленного масштаба [21].

В процессе масштабирования окончательный состав лекарственного средства и технология его получения могут измениться по сравнению с начальным (лабораторным) составом.

Окончанием лабораторной апробации является разработка лабораторного регламента – технологического документа, завершающего научные исследования в лабораторных условиях при разработке метода производства лекарственного средства. Лабораторный регламент в дальнейшем может использоваться:

- при проектировании и эксплуатации опытно-промышленной оборудования;
- при отработке новой технологии производства.

В результате опытно-промышленной отработки формируется опытно-промышленный регламент, который должен содержать все те же разделы, что и промышленный регламент. Содержание разделов формируется на базе лабораторного регламента и материалов научных исследований и экспериментальных работ.

Опытно-промышленный регламент используется:

- для изготовления и испытания опытных партий новой продукции;
- для получения готового продукта в полупроизводственных условиях;
- для отработки качественных показателей новой продукции, вводимых в нормативную документацию;
- при составлении данных для проектирования промышленного производства новой продукции.

Промежуточным регламентом между опытно-промышленным и технологическим, который в свою очередь является документом промышленного производства, является пусковой регламент.

Пусковой (или временный) регламент – технологический документ, на основании которого осуществляют ввод в эксплуатацию и освоение вновь созданного промышленного производства лекарственного средства. Пусковой регламент составляют на основе опытно-промышленного регламента и проектной документации на производство этой продукции, а также на основе действующих производств, в технологию которых вносятся принципиальные изменения.

На промышленной фазе разрабатывается промышленный регламент – документ действующего серийного производства лекарственных средства. Промышленный регламент составляют на основе пускового регламента, после внесения в него изменений и дополнений, принятых при освоении производства.

#### **1.3.4. Перенос технологии**

Перенос или, как его еще называют, трансфер технологии производства лекарственного средства – это логичная, контролируемая и задокументированная

ванная процедура переноса технологии и методов контроля лекарственного препарата от разработчика к производителю или от одного производителя к другому [147].

Исходя из определения, можно выделить два основных пути переноса технологии:

- перенос нового продукта в процессе разработки до стадии производства;
- перенос зарегистрированного коммерческого продукта в пределах одного или между разными производственными участками [21].

При этом следует отметить, что перенос технологии от разработчика на производство и от производства на производство принципиально отличаются и имеют ряд особенностей. Также стоит отметить, что вариант от разработки до промышленного производства может включать несколько переносов технологии на разных этапах:

- от идеи до исследовательской лаборатории;
- от исследовательской лаборатории до опытно-промышленной площадки;
- от опытно-промышленной площадки до промышленного производства.

В основе этого варианта трансфера технологии, конечно, лежит процесс масштабирования, со всеми его нюансами, документами и знаниями. Знания в процессе трансфера играют главную роль. Поэтому главной целью деятельности по любому виду переноса технологии является передача знаний о продукте и процессе для достижения надлежащего качества продукта [195]. Знания о продукте и процессе появляются, дополняются и накапливаются на каждом этапе жизненного цикла лекарственного препарата – от фармацевтической разработки, коммерческого серийного производства до прекращения выпуска.

Источниками знаний могут быть как общедоступная информация о продукте и процессе, получаемая до начала фармацевтической разработки, так и знания, полученные в ходе лабораторных, опытно-промышленных и промышленных наработок продукта. Очень важно все эти знания сохранить и донести до следующего этапа жизненного цикла лекарственного препарата.

Таким образом, при переносе технологии должен быть сформирован специальный пакет информации и данных, состав и содержание которого может варьировать в зависимости от целей переноса, набора оборудования и состояния производственного участка, лекарственной формы, а также других сопутствующих обстоятельств и факторов [195].

Перенос технологии включает три компонента: организационный, аналитический и технологический. Организационный компонент состоит из организационно-управленческой деятельности по изучению технологии, планированию переноса, разработке соответствующей документации; аналитический – заключается в переносе методик контроля качества (аналитический трансфер); технологический компонент – собственно перенос технологии производства готовой продукции и ее валидация.

Для правильной организации переноса необходимо на предприятии разработать надлежащую документацию, регламентирующую данный процесс. Среди важных документов можно выделить политику валидации, руководящие указания по трансферу, соглашение по качеству, протокол переноса технологии, СОПы, связанные с трансфером, и заполняемые формы. Кроме того, существует еще большой перечень документов, которые составляются на этапе фармацевтической разработки, и оказывают влияние на качественный перенос технологии. Среди них можно выделить:

- отчет о фармацевтической разработке (качественный и количественный состав, производственная рецептура, описание технологии, протоколы производства и упаковки серий, лабораторный и опытно-промышленные регламенты, маршрутные карты, инструкции);
- обоснование состава, технологии;
- спецификации (на сырье, на материалы, на полупродукты, на готовый продукт);
- описание внутрипроизводственного контроля;
- программа мониторинга стабильности;
- материальные балансы, нормы расходов;
- первичные записи (журналы, листы контроля и пр.) и др.

Одним из подходов эффективного переноса технологии из лаборатории на производство или от производства к производству является GAP-анализ – метод соизмерения сформулированных, желаемых целей с реально достигнутыми. Он помогает правильно организовать трансфер технологии для достижения заданных целей, а также определить траекторию движения от достигнутого результата в лаборатории или на предприятии, с которого переносится технология, к целевому результату на конечной производственной площадке.

Важную роль в успешном переносе технологии играет трансфер аналитических методик, т.к. контроль производственного процесса осуществляется с помощью аналитического процесса. Если заранее не убедиться в пригодности и воспроизводимости аналитических методик, применяемых для контроля качества промежуточных и готовых продуктов, а также способности воспроизвести эти методики принимающей лабораторией, то вероятность успешного переноса технологии стремится к нулю.

При переносе методик контроля качества принимающая сторона может вносить в них изменения, такие как замена тестов (в зависимости от возможностей и оснащенности лаборатории), включение дополнительных показателей качества, изменение критериев приемлемости. Это в свою очередь может потребовать проведение частичной или полной валидации аналитических методик.

Перенос аналитических методик должен быть закончен до начала трансфера технологии или до начала анализа образцов принимающей лабораторией при валидации технологического процесса. При этом ВОЗ и ISPE реко-



мендуют при трансфере методик контроля качества использовать различное количество серий в зависимости от ключевых показателей:

- при анализе на подлинность достаточно 1 серии,
- при количественном определении – 3 серии,
- при определении однородности дозирования – 1 серия,
- для теста на растворение – 1 серия,
- при определении посторонних примесей используется 3 серии.

В состав технологического компонента переноса технологии входят собственно трансфер с масштабированием и валидация технологического процесса. Причем масштабирование может быть не только при переносе из лаборатории к промышленному производству, но и при переносе от предприятия к предприятию.

Окончательным этапом проведения трансфера технологии является валидация технологического процесса – документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что методика, процесс, оборудование, материал, операция или система соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости [109]. Валидация проводится для подтверждения соответствия продукта требованиям и предполагаемому использованию до начала коммерческого выпуска.

Исходя из вышесказанного, на успешно проведенный трансфер технологии будут указывать следующие признаки:

- отсутствие отклонений со стороны отдела обеспечения качества по разработанной документации,
- отсутствие отклонений со стороны отдела контроля качества по методам контроля качества,
- отсутствие отклонений в работе персонала фармацевтического предприятия,
- успешная валидация технологического процесса и аналитических методик,
- положительные результаты контроля качества готового продукта и изучения стабильности лекарственного препарата.

### **1.3.5. Промышленное производство**

Промышленное производство лекарственных средств представляет собой деятельность, связанную с серийным выпуском, хранением и реализацией произведенных лекарственных средств в соответствии с требованиями нормативной документации [112].

Строгое государственное нормирование, а также контроль производственных площадок и выпускаемой продукции осуществляется на всех этапах фармацевтического производства.

Право на производство лекарственных средств на территории Российской Федерации обеспечивает наличие у производителя лицензии на данный вид деятельности, полученной в установленном порядке в соответствии с тре-

бованиями Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и подзаконных актов Правительства Российской Федерации [106].

Лицензирование деятельности по производству лекарственных средств для медицинского назначения осуществляет Министерство промышленности и торговли Российской Федерации. [109].

Для получения лицензии заявитель должен располагать соответствующими помещениями, технологическим оборудованием, промышленными регламентами, иметь необходимое количество квалифицированного персонала, а также отвечать иным требованиям к организации технологического процесса, регламентируемым Правилами GMP. [109].

Лицензия на производство лекарственных средств действует бессрочно [101].

В рамках контроля за соблюдением лицензионных требований при осуществлении деятельности по производству лекарственных средств проводится инспектирование производственных площадок на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики. По результатам экспертной оценки выдается Заключение о соответствии производителя (иностранный производитель) лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики [107].

Заключение отражает статус соответствия производителя лекарственных средств для медицинского применения производственной площадке на момент проведения вышеуказанной инспекции и действует в течение 3 лет с момента ее окончания [114].

Промышленное производство лекарственных средств осуществляется на фармацевтических предприятиях (производственных площадках), специализирующихся на производстве определенных лекарственных форм и осуществляющих массовый, серийный выпуск готового продукта в соответствии с требованиями нормативной документации.

Производственная площадка – территориально обособленный комплекс производителя лекарственных средств, предназначенный для выполнения всего технологического процесса производства лекарственных средств или его определенной стадии. Современные производственные площадки должны отвечать требованиям Правил GMP [107].

Большинство фармацевтических заводов имеет типовое планирование производственных и вспомогательных помещений, обеспечивающее разделение материальных потоков, а также предупреждение перекрестной контаминации и перепутывания готового продукта [109].

В основу организационной структуры производственной площадки, как правило, положен цеховой принцип.

Цех – основное производственное подразделение предприятия, предназначенное для выполнения однородных процессов или выпуска однотипной продукции и оснащенное соответствующим технологическим оборудованием. Каждый цех имеет несколько участков или отделений, где осуществляются одинаковые операции. Количество и назначение про-

изводственных подразделений на каждом конкретном фармацевтическом предприятии зависят от номенклатуры и объема выпускаемых лекарственных средств.

Совокупность последовательных и научно обоснованных стадий и операций составляет технологический процесс.

Технологический процесс производства лекарственных средств осуществляется с соблюдением требований промышленного регламента [106].

Промышленный регламент является основным технологическим документом действующего серийного производства лекарственного средства, который составляется на основе пускового регламента, после внесения в него изменений и дополнений, принятых при освоении производства [119].

Промышленный регламент утверждается руководителем фармацевтического предприятия-производителя лекарственных средств и включает в себя перечень используемых фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ с указанием количества каждого из них, данные об используемом оборудовании, описание технологического процесса и методов контроля на всех этапах производства лекарственных средств [106].

Особое внимание в фармацевтическом производстве уделяется фармацевтическим субстанциям и вспомогательным веществам. При производстве лекарственных препаратов разрешено использовать только те фармацевтические субстанции, которые включены в государственный реестр лекарственных средств [106]. Вместе с тем, качество субстанций должно удовлетворять единым государственным стандартам.

Отличительной особенностью серийного производства лекарственных препаратов является проведение внутрипроизводственного контроля полупродукта на всех стадиях технологического процесса, что, в свою очередь, обеспечивает соответствие готового продукта требованиям Государственной Фармакопеи и другим стандартам.

### **1.3.6. Продажа, применение**

Продажа лекарственных препаратов для медицинского применения осуществляется в процессе фармацевтической деятельности. Согласно 61-ФЗ: «Фармацевтическая деятельность – деятельность, включающая в себя оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение, перевозку и (или) розничную торговлю лекарственными препаратами, их отпуск, хранение, перевозку, изготовление лекарственных препаратов» [106].

Основным требованием, предъявляемым к организациям, осуществляющим фармацевтическую деятельность, является наличие лицензии на ее осуществление.

Оптовая торговля лекарственными средствами осуществляется производителями лекарственных средств и организациями оптовой торговли лекарственными средствами в соответствии с правилами надлежущей дистрибьюторской практики и правилами надлежущей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов.

Розничная реализация лекарственных препаратов осуществляется аптечными организациями, а также индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность. Следует отметить, что 61-ФЗ, начиная с 2010 года, узаконена реализация лекарственных препаратов через медицинские организации, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленные подразделения (амбулатории, фельдшерско-акушерские пункты и т.п.), расположенные в сельской местности, что повысило доступность лекарственной помощи сельскому населению.

Разрешена розничная реализация только лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ или изготовленных аптечными организациями. Розничная реализация лекарственных препаратов осуществляется по правилам надлежащей аптечной практики.

К аптечным организациям современное законодательство относит: аптеку, аптечный пункт и аптечный киоск. Нормативными правовыми актами также определены: правила отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения; правила назначения и выписывания лекарственных препаратов, правила их хранения. Специальные требования предъявляются к назначению, хранению и отпуску наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов, а также лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества.

В установленном порядке формируется Перечень лекарственных средств для медицинского применения, к которым предъявляются требования предметно-количественного учета. Предметно-количественный учет лекарственных средств для медицинского применения ведут: производители лекарственных средств, организации оптовой торговли лекарственными средствами, аптечные организации, индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, медицинские организации, индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на медицинскую деятельность, осуществляющие обращение лекарственных средств для медицинского применения. Предметно-количественный учет ведется путем регистрации любых связанных с их обращением операций, при которых изменяется их количество и (или) состояние, в специальных журналах учета операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения. Контроль за соблюдением правил регистрации указанных операций в специальных журналах, а также за соблюдением правил ведения и хранения специальных журналов осуществляется в рамках лицензионного контроля [57].

С целью осуществления государственного регулирования цен используется ежегодно утверждаемый Правительством РФ перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

В отношении данного перечня:

– осуществляется государственная регистрация установленных производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты;

– ведется государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

– утверждается методика установления производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также внедрения механизмов формирования системы референтных цен;

– утверждается методика установления органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

– устанавливаются предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и ряд других мер [106].

В отношении иных лекарственных препаратов не осуществляется государственное регулирование цен. Цены на большинство лекарственных препаратов являются свободными или рыночными, т.е. складываются на рынке без государственного воздействия на них.

Нормативные правовые акты федерального и регионального уровня предусматривают возможность бесплатного либо льготного обеспечения граждан РФ лекарственными препаратами.

В основу системы бесплатного либо льготного обеспечения граждан РФ лекарственными препаратами заложены критерии градации населения по определенным группам либо категориям заболеваний и соотнесения каждой группы населения либо категории заболевания с доступными лекарственными препаратами.

Отметим, что в настоящее время в условиях экономической интеграции требования к фармацевтической деятельности устанавливаются Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС. Данным документом, в частности, определено, что оптовая реализация, транспортирование и хранение лекарственных средств на территориях государств-членов осуществляются в соответствии с Правилами надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза, которые были утверждены решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 80.

### **1.3.7. Фармаконадзор**

В современном мире стремительное развитие фармацевтической промышленности привело к разработке новых лекарственных препаратов с

уникальными механизмами действия, которые, возможно, уже в ближайшие годы позволят влиять не только на ключевые рецепторы и ферменты организма, но и на геном человека. Появились новые технологии разработки и производства лекарственных препаратов (ЛП), инновационные лекарства (биологические, орфанные препараты, средства «передовой терапии» и др.), снизилась роль «блокбастерной стратегии», происходит сегментация рынка, являющаяся отражением возросшей роли персонализированной медицины.

Вместе с тем инновационные препараты обладают более высокими рисками развития нежелательных реакций (НР). В связи с этим, особую актуальность приобретают вопросы безопасности фармакотерапии как в краткосрочной, так и в отдаленной перспективах.

Наблюдение за безопасностью ЛС осуществляется в рамках системы фармаконадзора. По определению ВОЗ, «фармаконадзор (Pharmacovigilance, vigilance – бдительность, англ.) – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением нежелательных реакций или любых других проблем, связанных с лекарственным препаратом».

Становление фармаконадзора в мире было связано с рядом лекарственных трагедий.

В предыдущей главе уже упоминались случаи, связанные с применением сульфаниламидных препаратов («Эликсир»), талидомида.

Именно после талидомидовой трагедии в течение нескольких лет была внедрена система добровольного (или «спонтанного») информирования (система спонтанных сообщений, система раннего предупреждения).

Следующий этап в развитии фармаконадзора связан с ЛП практолол. Практилол, являющийся бета-адреноблокатором, был впервые применен в 1970 г. для лечения стенокардии и сердечных аритмий. В 1974 г. была выявлена взаимосвязь между продолжительным применением препарата и тяжелой формой идиосинкразических реакций замедленного типа (окуло-мукокутаный синдром), что привело к отзыву всех пероральных форм ЛП практолол. Как и в случае с талидомидом, осложнение фармакотерапии развилось у нескольких тысяч пациентов, прежде чем была установлена причинно-следственная связь с применением препарата. Фундаментальная проблема в случае с ЛС практолол заключалась в неправильной идентификации сигналов по безопасности, несмотря на имеющиеся системы раннего предупреждения. Вероятно, из-за необычной природы синдрома (сухость глаз, кожная сыпь, непроходимость кишечника) и длительного латентного периода (в среднем почти два года), о случаях не сообщалось, пока они не были выявлены в медицинской литературе и ретроспективно изучены.

В результате инцидента с ЛС практолол были предложены системы для усиленного мониторинга новых ЛП. Одна из систем «рецепт-событие-мониторинг» функционирует по настоящее время в Великобритании. Основная концепция данной системы заключается в систематическом мониторинге пациентов, которым был назначен новый ЛП. Связь с пациентом в рамках данной модели осуществляется посредством выписанных рецептов.

Дальнейшее развитие фармаконадзора связано с инцидентом с ЛП бенноксапрофен. Бенаксопрофен – противоревматическое ЛС, которое с 1979 г. начало входить в клиническую практику как средство с низкой вероятностью возникновения желудочных кровотечений. Однако в практике на фоне применения ЛП наблюдались летальные поражения печени у десятков пациентов пожилого возраста. Следует отметить, что перед регистрацией ЛП исследования на пациентах гериатрической группы не проводились. Кроме того, на фоне применения препарата у многих пациентов наблюдалась ярко выраженная светочувствительность, о возможности возникновения которой больные проинформированы не были и свободно подвергались воздействию солнечных лучей. За короткий период времени методом спонтанных сообщений были зарегистрированы тысячи случаев неблагоприятного воздействия ЛП, однако посредством примитивных компьютерных систем обработать такой объем информации не представлялось возможным. Впоследствии после отзыва ЛП бенаксопрофен и некоторых других нестероидных противовоспалительных ЛС, были внедрены в практику Принципы оценки безопасности зарегистрированных ЛП (Safety Assessment of Marketed Medicines – SAMM).

В последние годы проблемы с безопасностью ЛП стали выявляться все чаще. Причиной тому является отлаженная централизованная система мониторинга безопасности ЛП. Одними из наиболее значимых выявленных случаев, связанных с осложнениями лекарственной терапии за последние десятилетия, стали: увеличение смертности астматиков на фоне применения ингаляционных бета-адреномиметиков (1989 г.), тератогенные эффекты терапии витамином А (1990 г.), синдром Рейя при применении ацетилсалициловой кислоты (1990 г.), осложнения в виде гемолитической анемии на фоне применения ЛС индинавир (1997 г.), сердечно-сосудистые осложнения терапии селективными ингибиторами ЦОГ-2 (2004 г.) и многие другие.

Эффективное функционирование национальной системы фармаконадзора на всех уровнях рассматривается в настоящее время как приоритетная задача российского здравоохранения.

В РФ основные понятия, связанные с безопасностью обращения ЛС приведены в Федеральном законе от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Безопасность лекарственного средства – характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.

Эффективность лекарственного препарата – характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности;

Побочное действие – реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации;

Нежелательная реакция – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата;

Серьезная нежелательная реакция – нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности;

Непредвиденная нежелательная реакция – нежелательная реакция организма, которая связана с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя, или с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению для профилактики, диагностики, лечения заболевания или медицинской реабилитации пациента, и сущность, тяжесть или исход которой не соответствует информации о лекарственном препарате, содержащейся в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя или в инструкции по применению лекарственного препарата;

Фармаконадзор – вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов [106].

В соответствии с 61-ФЗ для подтверждения государственной регистрации ЛП требуется предоставить результаты мониторинга его безопасности. Эти законодательные требования повышают ответственность производителей и держателей регистрационных удостоверений за организацию системы изучения безопасности выпускаемых ими препаратов.

Порядок осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов, применяемых в медицинской деятельности, утвержден Приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

Росздравнадзор осуществляет сбор, обработку и анализ сведений по безопасности ЛП и направляет их в Министерство здравоохранения Российской Федерации для рассмотрения вопроса о возможности принятия административных решений (например, внести изменения в инструкцию по применению ЛП, приостановить применение или возобновить применение ЛП).

Сообщения должны отправляться в Росздравнадзор не позднее 15 календарных дней со дня, когда стала известна соответствующая информация. О летальных реакциях на препарат рекомендовано информировать Росздравнадзор в течение 24 ч после получения соответствующих сведений.

Способами предоставления информации о подозреваемой нежелательной реакции в Росздравнадзор являются:

1. Заполнение утвержденной карты «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эф-



фекта лекарственного средства», размещенной на интернет-сайте Росздравнадзора.

2. Дистанционно через Интернет напрямую в подсистему «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. В настоящее время этот способ рассматривается как предпочтительный и более удобный.

По результатам мониторинга Федеральным законом №61-ФЗ предусмотрена возможность приостановления применения ЛП и даже отмена государственной регистрации.

Оборот конкретного лекарственного препарата может быть приостановлен решением Росздравнадзора в случаях:

- когда получены информация о наличии не указанных в инструкции к лекарственному препарату побочных и нежелательных реакций;
- когда выявлены особенности взаимодействия препаратов друг с другом, а также серьезные побочные эффекты, которые представляют опасность для жизни и здоровья человека;
- когда инструкции лекарственного препарата не соответствуют его эффективности и безопасности.

Решения Минздрава России публикуются на сайте [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru). На официальном сайте Росздравнадзора также доступна информация об изменении профиля безопасности ЛС, представленная в соответствующих информационном письмах.

Фармаконадзор осуществляется на основании:

- сообщений субъектов обращения лекарственных средств;
- периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов, направляемых в Росздравнадзор держателями или владельцами регистрационных удостоверений лекарственных препаратов или уполномоченными ими иными юридическими лицами;
- периодических отчетов по безопасности разрабатываемого (исследуемого) лекарственного препарата, направляемых в Росздравнадзор юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований в РФ, либо другими уполномоченными юридическими лицами;
- информации, полученной в ходе осуществления государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств.

Порядок расширяет требования к представлению в Росздравнадзор срочной отчетности о нежелательных реакциях и периодической отчетности по безопасности лекарственных препаратов. Устанавливаются требования к согласованию планов управления рисками, предоставляемыми держателями регистрационных удостоверений в Росздравнадзор, при выявлении проблем безопасности лекарственных средств.

Также документом регламентируется деятельность Росздравнадзора по анализу поступающих данных о безопасности лекарственных средств и подготовке рекомендаций Минздраву России по ограничению обращения лекарственных препаратов в случае, если риск их применения превышает возможную пользу.

Исполнение производителями и разработчиками лекарственных препаратов требований Порядка делает необходимым наличие на предприятиях работающей системы фармаконадзора.

Результатом деятельности Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по развитию государственной системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов является рост числа и улучшение качества поступающих сообщений о нежелательных реакциях. По сравнению с показателями 2011 года в 2014 году сообщаемость о нежелательных реакциях лекарственных препаратов увеличилась на 42%. Анализ сообщений, поступивших в АИС Росздравнадзора за 2011–2014 годы, показал, что наиболее распространенными нежелательными реакциями при применении лекарственных препаратов являются аллергические (24, 8% сообщений). В основном развитие аллергических реакций было обусловлено применением антибактериальных препаратов цефалоспоринового, пенициллинового и фторхинолонового рядов.

В течение указанного периода несколько возросло количество сообщений о недостаточной терапевтической эффективности лекарственных препаратов (13, 4% от общего числа сообщений). В целом структура распределения нежелательных реакций по ведущей клинической симптоматике соответствует данным отечественной и зарубежной научной литературы. Среди фармакотерапевтических групп за 2011–2014 годы по количеству сообщений лидируют антимикробные препараты (29, 6%) и лекарственные препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему (19, 3%). В значительной степени это обусловлено активным мониторингом нежелательных реакций на антикоагулянтные препараты, проводимым компаниями-производителями.

Следует сказать, что количество компаний-производителей, ведущих исследования и мониторинг нежелательных реакций на выпускаемые лекарственные препараты, в последнее время выросло, и этот факт, конечно, поспособствовал росту числа сообщений (по контрацептивным препаратам, антикоагулянтам, противоопухолевым средствам, препаратам для терапии ожирения).

Всего в 2016 г. в Автоматизированную информационную систему (АИС) Росздравнадзора поступило и рассмотрено 27, 5 тыс. сообщений.

Следует отметить, что Российская Федерация, наряду со всеми странами, в настоящее время входящими в Таможенный союз, с 1998 г. является официальным участником международной программы ВОЗ по мониторингу безопасности лекарственных средств, поэтому многие аспекты деятельности по выявлению, анализу и оценке безопасности ЛП в нашей стране проходят постоянный процесс гармонизации с международными стандартами фармаконадзора, вырабатываются единые правила мониторинга НР в рамках стран Таможенного союза.

Совет Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 года принял ряд документов, направленных на создание системы общего рынка лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза. Сре-

ди них было принято Решение № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Данное решение устанавливает единые требования к системе качества фармаконадзора, к организации деятельности уполномоченных органов государств-членов ЕАЭС в сфере фармаконадзора, устанавливает обязанности держателей регистрационных удостоверений по мониторингу данных по фармаконадзору, оценке безопасности ЛП, подготовке периодических отчетов о безопасности, контролю качества системы фармаконадзора, назначению уполномоченных лиц в сфере фармаконадзора, формированию и поддержанию мастер-файла системы фармаконадзора, предоставлению сведений в уполномоченный орган, и т.д.

Решение также устанавливает порядок проведения инспекций системы фармаконадзора, организации независимого аудита системы фармаконадзора, порядок сотрудничества государств-членов ЕАЭС в сфере обмена информацией по инспекциям системы фармаконадзора и иные требования. Согласно Решению, нормы Правил, установленные в отношении инспектирования системы фармаконадзора, вступили в силу с 01.01.2017.

### **1.3.8. Прекращение производства**

В соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» целью мероприятий по прекращению производства является эффективное управление конечным этапом жизненного цикла продукции. Для управления мероприятиями по прекращению производства должны использоваться предварительно установленные подходы:

- хранение документации и образцов,
- постоянная оценка продукции (работа с претензиями, испытания стабильности),
- составление отчетности в соответствии с установленными требованиями.

На данном этапе жизненного цикла должны также применяться все элементы системы фармацевтической системы качества.

Мониторинг эффективности процесса и качества продукции (такой как испытания стабильности) должен продолжаться до завершения всех испытаний. В соответствии с установленными требованиями, испытания необходимо продолжать на препаратах, находящихся в обороте.

В системе корректирующих и предупреждающих мероприятий должно учитываться влияние на продукцию, которая остается в обороте, а также на продукцию, на которую могло быть оказано влияние.

Любые изменения после прекращения выпуска продукции должны проходить через соответствующую систему управления изменениями.

Проверка со стороны руководства должна включать такие элементы, как стабильность продукции и расследование претензий в отношении ее качества.

## Глава 2. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СВОЙСТВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ *IN SILICO*

### 2.1. Предпосылки для поиска новых лекарственных препаратов

Создание нового лекарственного препарата основывается на анализе обширного массива разнородной информации, накопленной человечеством ранее. Эта информация включает в себя представления о механизмах возникновения тех или иных заболеваний, о сопровождающих эти заболевания симптомах и синдромах, об уже имеющихся лекарственных средствах для симптоматической, патогенетической или этиотропной терапии, о фармако-терапевтических и побочных реакциях организма пациента на применение определенного препарата для лечения конкретного заболевания. Использование имеющихся в распоряжении исследователей данных позволяет им выдвигать обоснованные гипотезы относительно возможных направлений поиска новых более безопасных и эффективных лекарственных средств [68]. Упомянем высказывание лауреата Нобелевской премии 1988 года по физиологии и медицине сэра Джеймса Блэка: «Самая плодотворная основа для открытия нового лекарства - начать со старого лекарства» (The most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug) [446].

Поскольку доступная исследователю в конкретный момент времени информация относительно механизмов возникновения той или иной патологии и реакциях пациентов на применение лекарственных препаратов является неполной, выдвинутая гипотеза относительно перспективности конкретного направления разработки нового препарата может подтвердиться или не подтвердиться в ходе последующих экспериментальных доклинических и клинических исследований.

Другой Нобелевский лауреат, наш выдающийся соотечественник, Иван Петрович Павлов, в 1894 году в докладе «О неполноте современного физиологического анализа действия лекарственных веществ» на фармакологической секции Общества русских врачей так сформулировал эту мысль: «Вполне безупречная проверка в лаборатории терапевтического эмпиризма составляет, по моему мнению, весьма трудную и сейчас во многих случаях, наверное, неосуществимую задачу. В лаборатории действие средства изучается, конечно, только относительно тех функций организма, которые более или менее изучены современной физиологией. Лекарство же в руках терапевта может быть полезно как раз вследствие его отношения к таким сторонам жизненного процесса, которые еще не уловлены или не уяснены физиологией. Таким образом физиологический анализ действия лекарственных средств хронически страдает неполнотой. Поэтому одной из целей фармакологической деятельности надо считать постоянное расширение рамок

этого анализа, введение в постоянную систему его таких пунктов, которые все еще мало привлекают к себе внимание фармакологов» [121]. Эта мысль, сформулированная более ста лет назад, является вполне современной, если в качестве дополнения к «физиологии» рассматривать биохимию, молекулярную биологию, геномику, транскриптомику, протеомику и другие «науки XXI столетия» [13].

Таким образом, любое фармакологическое вещество, изучаемое в качестве «кандидата в лекарственные препараты», одновременно является и «реагентом» для исследования функционирования биологических систем в норме и при патологиях. К сожалению, в некоторых случаях такого рода «исследование» приводит к трагическим последствиям в клинике, как, например, упомянутая выше (в разделе 1.3) «Талидомидовая трагедия». Необходимо, однако, подчеркнуть, что компания «Хеми Грюненталь», которая вывела данный препарат на рынок в конце 50-х годов прошлого века, изучала его безопасность в соответствии с существовавшими в тот период стандартами. Однако, на мышах и крысах Талидомид не проявил тератогенного действия, которое было выявлено впоследствии при его широком медицинском применении. Следствием этого стало требование обязательного тестирования тератогенности не менее чем на трех видах экспериментальных животных (в частности, тератогенный эффект Талидомида наблюдается в эксперименте на кроликах). Детальное рассмотрение проблем с экстраполяцией на человека экспериментальных данных, полученных на животных, приведено в монографии [79].

В настоящее время поиск новых фармакологических веществ тесно связан с понятием молекулярной мишени (*target*). Под «мишенью» подразумевают «биологическую (макро)молекулу или надмолекулярную систему, участвующую в развитии заболевания или других (желательных или нежелательных) изменениях состояния организма, с которой связывается и взаимодействует физиологически активное вещество – лиганд. В качестве биомишеней могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, липиды и др.» [60]. Хотя представления о молекулярных основах взаимодействия фармакологических веществ были развиты существенно позже, более ста лет назад Нобелевский лауреат Пауль Эрлих [249] сформулировал положение, согласно которому лекарственное вещество должно войти в соприкосновение с органом, клеткой или клеточной органеллой для изменения их функций: «*Corpora non agunt nisi fixata*».

Классический процесс поиска новых фармакологических веществ можно представить схематически как совокупность экспериментальных и теоретических процедур (Рис. 5).

Вначале определяют заболевание, для которого предполагается искать потенциальные терапевтические средства, и возможные фармакологические мишени, воздействие на которые может привести к нормализации патологического процесса. Далее разрабатывают методы экспериментального тестирования биологической активности *in vitro*. Если связанные с заболеванием молекулярные мишени неизвестны, необходимо создать фармакологические модели для тестирования веществ на экспериментальных животных или на

изолированных органах/тканях *in vivo*. Осуществляется синтез соединений, сходных по структуре с веществами, для которых изучаемая биологическая активность уже была установлена, либо с их возможными аналогами (например, ингибиторы ферментов синтезируют по аналогии со структурой субстратов; агонисты и антагонисты рецепторов – по аналогии со структурой эндогенных лигандов и т.п.). В случае, если дизайн веществ-аналогов невозможен, осуществляется случайный скрининг химических соединений, принадлежащих к различным химическим классам, что создает базу для последующей оптимизации структуры и свойств фармакологических веществ.

Приведенная на рис. 5 схема, конечно, является чрезвычайно упрощенной. Недавно была опубликована «Динамическая карта для обучения, взаимодействия, навигации и совершенствования терапевтической разработки» [503].

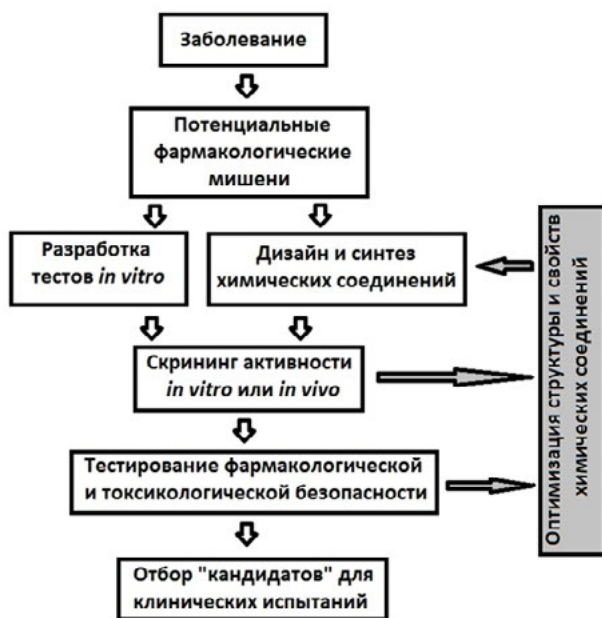


Рис. 5. Классический путь поиска новых фармакологических веществ

Эта «карта» представляет в деталях мультидисциплинарный процесс поиска и разработки лекарственного препарата (Рис. 6), включающий в себя множество разноплановых задач, решаемых специалистами в различных областях науки и технологий. Из приведенной на Рис. 6 информации очевидно, что путь создания нового лекарственного препарата не является прямолинейным движением «От идеи до аптеки»: в процессе разработки приходится многократно проверять экспериментально справедливость выдвигаемых гипотез и, в случае отрицательного результата, возвращаться к предшествующим этапам работы.



Рис. 6. Детализация современного процесса создания нового лекарственного препарата (адаптировано из работы [503]).

**Список сокращений на рис. 6:** CMC (Chemical Manufacturing and Control) – химическое производство и контроль (качества); EMR (Electronic Medical Record) – электронная медицинская карта; FDA (Food and Drug Administration) – надзорный орган США, контролирующий, в частности, процесс разработки лекарств и выносящий решение о допуске препаратов к применению в клинической практике; GLP (Good Laboratory Practice) – надлежащая лабораторная практика; система норм, правил и указаний,

направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных исследований; GMP (Good Manufacturing Practice) – надлежащая производственная практика; правила, которые устанавливают требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения; HTS (High-Throughput Screening) – высокопроизводительный скрининг; технология, позволяющая автоматизировано проводить множество биологических экспериментов в короткие сроки; IND (Investigational New Drug) – экспериментальное новое лекарство; правовой статус лекарственного препарата, который позволяет осуществлять его транспортировку через границы США. Решение о присвоении данного статуса лекарству выносит FDA после анализа доклинических данных о его эффективности и безопасности, присвоение статуса необходимо для начала клинических исследований; IRB (Institutional Review Board) – независимый комитет по этике; NCE (New Chemical Entity) – лекарство, которое не содержит действующего вещества, одобренного FDA ранее; NDA (New Drug Application) – заявка на рассмотрение возможности применения нового лекарства в клинической практике, в США подается в FDA; NME (New Molecular Entity) – лекарство, содержащее (новое) действующее вещество, которое не было одобрено FDA ранее; POC (Proof Of Concept) – доказательство жизнеспособности идеи.

Тем не менее, парадигма «заболевание → фармакологическая мишень → действующий на эту мишень лиганд» является ключевой для процесса создания нового лекарственного средства. Дальнейшим развитием этих представлений являются концепция мультитаргетных препаратов (фармакологических веществ, одновременно действующих на несколько мишеней) и сетевая фармакология (рассмотрение последствий воздействия лекарственного препарата на организм с учетом особенностей регуляторных сигнальных сетей, в которые вовлечена конкретная мишень), что будет более детально представлено в последующих разделах.

Прежде всего, рассмотрим современное состояние научных знаний в области молекулярных мишеней действия лекарств.

## **2.2. Молекулярные мишени лекарственных препаратов**

Согласно существующим оценкам, число белков человека, являющихся молекулярными мишенями разрешенных к медицинскому применению лекарств, составляет порядка 700 [456]. Однако, в геноме человека имеется около 20 тысяч генов, что с учетом альтернативного сплайсинга и посттрансляционных модификаций позволяет оценить число потенциальных фармакологических мишеней, как превышающее 2 млн. Помимо этого, фармакологическими мишенями являются белки бактерий, вирусов и других микроорганизмов. Одним из дополнительных механизмов фармакологической модуляции биологических функций является ингибиро-



вание белок-белковых взаимодействий [238], что, учитывая огромное число (комбинаторику) возможных попарных сочетаний белков, многократно увеличивает количество потенциальных мишеней. Кроме того, фармакологическими мишенями являются и другие биологические молекулы, в частности, ДНК и РНК, что также вносит существенный вклад в данную оценку.

Одним словом, мы имеем дело с колоссальным количеством потенциальных фармакологических мишеней, и привести более-менее обоснованные данные относительно их числа в настоящее время не представляется возможным. Можно, однако, подсчитать количества фармакологических мишеней, валидность которых для терапии конкретного заболевания подтверждена с различной степенью достоверности. Так, например, в постоянно обновляемой коммерчески доступной базе данных Clarivate Analytics Integrity [260] используются следующие категории мишеней:

**V** (*Validated Conditions*) – мишень, ассоциированная с механизмом действия одного или нескольких фармакологических веществ, находящихся в стадии активной разработки на доклинических или клинических этапах исследований или уже зарегистрированных или разрешенных к медицинскому применению для лечения рассматриваемого заболевания.

**C** (*Candidate Conditions*) – мишень, ассоциированная с механизмом действия одного или нескольких фармакологических веществ, находившаяся ранее в стадии активной разработки на доклинических или клинических этапах исследований, однако в настоящее время не разрабатываемая с целью лечения рассматриваемого заболевания.

**E** (*Exploratory Conditions*) – мишень, ассоциированная с механизмом действия одного или нескольких фармакологических веществ, находящихся на стадии биологических испытаний с целью лечения рассматриваемого заболевания.

На 2019 г. в базе данных Integrity содержалось 2558, 4209 и 6073 мишеней, относящихся к категориям **V**, **C** и **E**, соответственно. 2283 мишени категории **V** относятся к типу «Белок» (Protein), а 275 – к типу «Ген» (Gene). 3443 мишени категории **C** относятся к типу «Белок», а 766 – к типу «Ген». 4727 мишени категории **E** относятся к типу «Белок», а 1346 – к типу «Ген».

На рис. 7 представлены данные по числу различных категорий мишеней в 2018-2019 г.г. (все числа указаны на 1 января конкретного года). Приведенные на рисунке данные указывают на интенсивность проведения исследований в этой области, что приводит к постоянному росту числа мишеней всех трех категорий. В то же время, видно, что темпы роста мишеней категории «Validated» заметно ниже по сравнению с мишенями категорий «Candidate» и «Exploratory». Это свидетельствует о том, что возникающие на ранних этапах работы гипотезы о перспективности тех или иных мишеней далеко не всегда подтверждаются в последующих доклинических и клинических исследованиях.

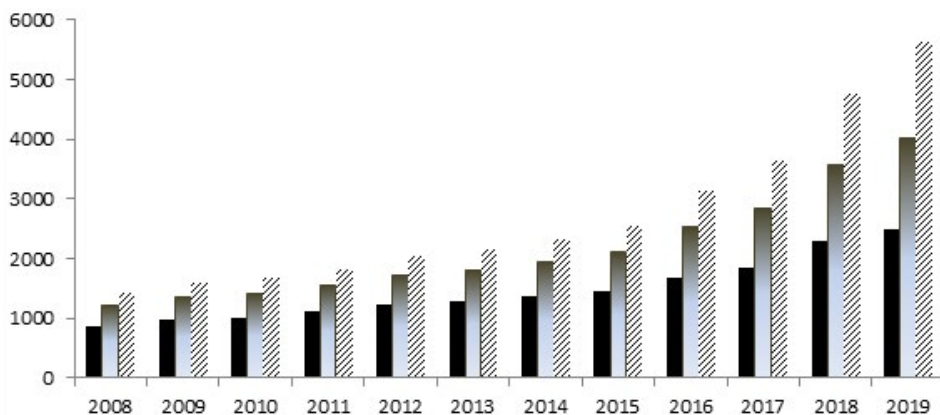


Рис. 7. Рост числа различных категорий мишеней в 2008–2019 г.г. Темная заливка – Validated; градиентная заливка – Candidate; штриховая заливка – Exploratory

Не все потенциальные мишени, однако, имеют одинаковые шансы быть использованными для разработки лекарственных препаратов, что послужило поводом для эмоционального заголовка статьи «Мишени, мишени повсюду – а где же новые антибактериальные препараты?» [441]. Для оценки возможности разработки фармакологических веществ, действующих на конкретную молекулярную мишень, предложен специальный термин «druggability» [229, 335], характеризующий «пригодность» мишени для поиска или конструирования действующих на него лигандов.

В Глоссарии [60] понятие «druggability» определяется следующим образом: «Пригодность биомишени для разработки лекарства – существование или возможность создания химических соединений, обладающих сродством к данной биомишени и способных произвести в результате связывания с ней благоприятный терапевтический эффект». В соответствии с данным определением, необходимо одновременное выполнение двух условий. Первое условие связано с наличием в структуре макромолекулы-мишени сайтов, с которыми могут специфически связываться какие-либо лиганды, что позволяет разрабатывать методы для предсказания «druggability» конкретных мишеней на основе анализа особенностей ее пространственной структуры [233, 327, 361]. Второе условие выходит за рамки только лишь наличия структурной комплементарности определенных участков макромолекулы-мишени и ее лиганда: необходимо, чтобы связавшееся с мишенью фармакологическое вещество определенным образом модулировало функцию мишени: очевидно, что эффекты ингибиторов и активаторов ферментов, агонистов и антагонистов рецепторов существенно отличаются. Более того, для проявления определенного фармакотерапевтического эффекта на уровне организма нужно, чтобы воздействие на мишень не привело к существенному изменению функционирования регуляторной сигнальной сети, одним из элементов которой является данная мишень [516]. Такого рода изменения возможны за счет

наличия в регуляторных сигнальных сетях обратных связей, приводящих к активации альтернативных путей передачи сигнала (один из примеров – см. в работе [307]), либо даже благодаря перестройке конфигурации регуляторной сети в целом («walking pathways» [366]), что обеспечивает устойчивость ключевых биологических процессов [377].

Таким образом, при оценке «druggability» конкретной мишени и выявлении наиболее перспективных мишеней для терапии определенных заболеваний следует использовать подходы так называемой «сетевой фармакологии» [334].

### 2.3. Сетевая фармакология

В XX веке разработка новых лекарств в значительной мере была основана на концепции «магической пули» [249], в рамках которой задачей исследователей было создание фармакологических веществ, избирательное действие которых на конкретные фармакологические мишени приводило к нормализации патологических процессов.

В настоящее время установлено, что большинство фармакологических веществ взаимодействует с несколькими или даже со многими молекулярными мишенями в организме, что в случае «желательных» (on-target) мишеней, может приводить к аддитивным/синергетическим фармакотерапевтическим эффектам [267], а в случае «нежелательных» (off-target, antitarget) мишеней обуславливать возникновение побочных эффектов [247].

Регуляторные сети являются наиболее подробным видом описания сигнальных путей в клетке, ассоциированных с биологическими процессами, а также с регуляцией ответа клетки на внешние стимулы, например, на воздействие фармакологическими веществами. Анализ и моделирование поведения таких сетей в норме и при патологиях является основой для выявления перспективных мишеней действия лекарственных препаратов. С этой целью применяют статические и динамические подходы.

Статический анализ регуляторных сетей позволяет осуществлять исследование топологии регуляторных сетей с выявлением закономерностей в ее структуре и выявлять наиболее значимые участки регуляторной сети при развитии заболевания, исходя из топологии регуляторной сети и/или на основе данных об экспрессии генов [382]. Статические методы анализа дают возможность работать с обширными регуляторными сетями, исследовать топологию сети, представленную различными мотивами, но не обеспечивают моделирование динамики, включая влияние совокупности положительных и отрицательных обратных связей на процессы в клетке, что не позволяет прогнозировать возможные ответы клетки на определенные стимулы.

Для динамического моделирования наиболее широко используются дифференциальные уравнения, которые применимы только к сравнительно небольшим участкам регуляторной сети, в связи с недостатком экспе-

риментальных данных, описывающих кинетику процесса [297, 517]. Динамические методы моделируют биологические процессы во времени, что позволяет учитывать возможные альтернативные механизмы регуляции, например, активацию пролиферации опухолевых клеток при ингибировании комбинаций вершин, что препятствует достижению желаемого результата при терапии опухолевых заболеваний. При таком моделировании биологических систем широко используют обыкновенные дифференциальные уравнения либо уравнения в частных производных. Основные ограничения таких подходов обусловлены необходимостью наличия полных и точных данных о концентрациях, скоростях реакций, коэффициентах диффузии, и некоторых других параметрах. Как правило, этот вид информации доступен не для всех элементов регуляторной сети, поэтому используют приближенные оценки, получаемые путем моделирования (simulation). При этом стараются определить наиболее правдоподобные «сценарии» (fitting) поведения регуляторной сети, которые обеспечивают разумное согласие расчетных характеристик наблюдаемых в эксперименте эффектов. Более подробная информация о динамических методах моделирования регуляторных сигнальных сетей представлена в работах [305, 455, 493].

Несмотря на большое количество разработанных методов анализа и моделирования поведения регуляторных сетей, основной проблемой оказывается невозможность оценки влияния всей совокупности положительных и отрицательных обратных связей, что ограничивает существующие методы в поиске новых фармакологических мишеней.

Нами был предложен алгоритм, имитирующий поведение регуляторной сети на основе дихотомической модели, в рамках которой отдельные вершины сети (белки и/или гены) могут быть в одном из двух состояний: активном и неактивном [76, 379]. Состояния изменяются в дискретные моменты времени. Активное состояние гена соответствует экспрессии соответствующего белка, белка – способности связывать свои субстраты. При таком подходе каждый ген и каждый белок представлены в виде вершины направленного графа, в котором ребра проводятся между вершинами тогда и только тогда, когда между ними имеется взаимодействие. Новое состояние вершины на следующем шаге вычисляется как функция от состояний вершин, с которыми она связана входящими в нее ребрами. Путем инактивации *in silico* отдельных вершин или их парных комбинаций моделируется воздействие лекарственных препаратов, ингибирующих отдельные белки-мишени в регуляторной сети либо их комбинации.

Валидация разработанного нами метода была проведена в рамках Европейского проекта программы FP6 «Net2Drug». Было выполнено моделирование поведения фрагмента регуляторной сети, содержащего 2336 белков, связанных с регуляцией клеточного цикла и апоптоза, и вовлеченных в прогрессию генерализированного рака молочной железы (PMЖ). В результате были идентифицированы две группы перспективных мишеней, одна из которых связана с инициацией апоптоза (фибронектиновый рецептор alpha5 beta1,

фибронектин, белки Bcl-2, c-Jun, Jak2, Jak3, STAT3), а вторая – с остановкой клеточного цикла (Cyclin A, Cyclin B, Cyclin E, Cyclin D1, CDK1, CDK2, пары Histone H1 и Cyclin B, PDK1 и Cyclin B, PKAC и Cyclin B). Для некоторых из этих мишеней в литературе были известны ингибиторы, изучаемые как потенциальные препараты для терапии злокачественных новообразований.

На основе прогноза *in silico* с применением разработанных нами компьютерных программ PASS и GUSAR (см. ниже) из 24 млн коммерчески доступных веществ, представленных в базе данных ChemNavigator [252], для экспериментального тестирования цитотоксического действия по отношению к опухолевым клеточным линиям было отобрано 11 соединений. В результате исследования биологической активности, проведенного Галиной Селивановой с сотр. в Каролинском институте (Швеция), было показано, что два найденных нами соединения ингибировали рост опухолевых клеток (РМЖ, меланома), но не воздействовали на нормальные клетки [77]. Более того, противоопухолевое действие на РМЖ было подтверждено на мышцах-ксенографтах. Кроме того, было показано наличие синергетического действия молекулы LCTA2290 в комбинации с веществом Rita - реактиватором белка P53, супрессированного при многих видах опухолей. В настоящее время на это вещество получен патент [223], и в рамках другого Европейского проекта «OxidoCurin» осуществляются углубленные исследования специфической активности найденного соединения и его синтетических аналогов.

## 2.4. Поиск и конструирование лигандов, действующих на конкретную молекулярную мишень

После того, как в рамках ориентированного на фармацевтическую разработку конкретного проекта выбрано заболевание и в первом приближении определена молекулярная мишень (мишени), воздействие на которую (которые) может привести к нормализации рассматриваемой патологии, приступают к поиску и/или конструированию лигандов. В зависимости от исходной информации и ресурсов, которыми располагает исследователь, применяют один из четырех подходов [61].

1. Если неизвестны ни 3D структура мишени, ни структурные формулы лигандов, используют экспериментальные методы комбинаторной химии и высокопроизводительного скрининга.

2. Если 3D структура мишени установлена, но структурные формулы лигандов не известны, используют методы конструирования лекарств *de novo*.

3. Если установлена 3D структура мишени и известны структурные формулы некоторых лигандов, используют методы, основанные на структуре мишени (Target-Based Drug Design).

Если 3D структура мишени не установлена, но структурные формулы некоторых лигандов известны, используют методы, основанные на структуре лигандов (Ligand-Based Drug Design).

#### 2.4.1. Поиск активных лигандов путем экспериментального скрининга

Случайный скрининг биологической активности активно применялся в фармацевтических разработках во второй половине XX столетия. Ярким примером такого подхода является программа тестирования действия веществ на опухолевые клеточные линии DTP, осуществляемая Национальным раковым институтом США (NCI/NIH Developmental Therapeutics Program) [269]. Эта исследовательская программа была начата в 1955 году в рамках работы Cancer Chemotherapy National Service Center, который принимал присланные исследователями со всего мира образцы химических соединений для тестирования цитотоксической активности на опухолевых клеточных линиях (наиболее известное название этой панели тестов – «60 cell lines», хотя в реальности тестирование осуществлялось на большем числе различных клеточных линий).

За прошедшие годы в рамках данной программы создан репозиторий, содержащий информацию о более чем 600 тысячах природных и синтетических веществ, биологическая активность которых была изучена на опухолевых клеточных линиях и в других тестах (в частности, на антиретровирусную активность) [412]. Данные о примерно 250 тысячах соединений находятся в свободном доступе [501]; примерно для 200 тысяч веществ на основе специального соглашения могут быть получены образцы для тестирования их биологической активности [420].

Необходимо отметить, что отбор для тестирования веществ, полученных в университетах и научно-исследовательских институтах различных стран, осуществляется специалистами Национального ракового института с учетом уже накопленных знаний и с использованием специально разработанного алгоритма COMPARE [518], т.е. скрининг не является полностью случайным.

В Советском Союзе попытка создать аналогичную систему для регистрации и широкомасштабного биологического тестирования веществ синтетического и природного происхождения была предпринята в 1972–1991 г.г. [17, 27, 125]. Предполагалось, что все химические институты и университеты будут направлять на государственную регистрацию новые химические соединения, и наиболее перспективные из них будут отбираться для проведения биологических испытаний. В рамках этого проекта В. В. Авидоном с сотр. были заложены основы для компьютерной оценки проявления конкретных видов биологической активности представленными на государственную регистрацию химическими соединениями [1–3]. С распадом СССР реализация данного проекта была прекращена, однако многие возникшие в рамках него идеи получили дальнейшее развитие [128].

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на наличие в настоящее время рациональных подходов к конструированию новых фармакологических веществ методами *in silico*, в случае новых молекулярных мишеней высокопроизводительный скрининг структурно-разнообразных химических би-

блиотек остается «методом выбора». Поскольку такого рода проекты требуют существенных финансовых ресурсов, для реализации этой цели создаются «Центры коллективного пользования», примером которого является, например, «Платформа по химической биологии», образованная на базе Института молекулярной фармакологии в Берлине, Германия [254]. Ранее, такого рода широкомасштабный проект, получивший название “Molecular Libraries Initiative” был реализован в США [239]. Результатом выполнения данного проекта стало создание в 2012 году нового научно-исследовательского центра Национальных институтов здоровья США (NIH) – National Center for Advanced Translational Sciences (NCATS) [419]. Задачами этого центра, функционирующего во взаимодействии с 27-ю другими институтами NIH, является ускорение процесса введения в медицинскую практику новых средств для диагностики, лечения и профилактики заболеваний человека, благодаря созданию инфраструктуры, обеспечивающей существенное ускорение выполнения дорогостоящих инновационных фармацевтических исследований и разработок.

#### 2.4.2. Дизайн веществ *de novo*

Если пространственная структура макромолекулы-мишени установлена экспериментальными методами (рентгеноструктурный анализ - РСА, ЯМР высокого разрешения, молекулярное моделирование), но структурные формулы лигандов не известны, используют конструирование лекарств *de novo*. Как правило, при этом применяют методы дизайна лекарств, основанные на структуре фрагментов [289].

Если используются маленькие фрагменты, то можно провести картирование активного центра (binding site) белка и построить модель фармакофора, на основе которой медицинский химик сумеет сконструировать структурную формулу молекулы с учетом возможностей ее синтеза. Так, например, с использованием набора лигандов, содержащих характерные функциональные группы (ион формиата, аммиак, ион аммония, метанол, метиламин), нами был построен фармакофор активного центра алкогольдегидрогеназы (КФ 1.1.1.1) – фермента, принимающего участие в клеточном цикле метаболизма низкомолекулярных спиртов [82].

В настоящее время, методы дизайна лекарств *de novo* получили существенное развитие: конструирование молекул, предположительно связывающихся с активным центром, осуществляется автоматически на основе сравнительно больших фрагментов (building blocks), с учетом возможностей их синтеза, оценок лекарственного подобия (drug-likeness), растворимости, фармакодинамических и фармакокинетических параметров, низкой токсичности. Более детальную информацию о применяемых методах и доступных компьютерных программах можно найти в обзорах [368, 389, 461, 465].

Более того, методы, основанные на структуре фрагментов (Fragment-Based Drug Design) могут применяться и без использования информации о пространственной структуре макромолекулы-мишени. Так, например, на

основе данных об известных ингибиторах циклооксигеназы-1, циклооксигеназы-2 и липоксигеназы мы сконструировали мультитаргетные молекулы, действующие на две-три мишени одновременно, более активные по сравнению с известными ингибиторами этих ферментов [183]. Эти вещества были синтезированы, и их ингибиторная активность была подтверждена в исследованиях *in vitro*, а противовоспалительное действие – на карагениновой модели *in vivo* [277]. Последующий молекулярный докинг позволил установить предположительные места связывания новых ингибиторов с активными центрами ферментов.

Быстрое развитие различных методов, применяемых на разных стадиях конструирования структур молекул из фрагментов, позволяет оптимистически оценивать перспективы разработки новых молекул с требуемой биологической активностью. Комбинация фрагментов молекул известных фармакологических веществ, обладающих целевой биологической активностью, для которых значения констант связывания с различными участками активного центра сравнительно невысоки, часто приводит к нахождению новых «соединений-лидеров» [497]. Таким образом, для мишеней, обладающих несколькими неглубокими «карманами связывания», становится возможным создание высокоаффинных лигандов, подобно сборке более крупных деталей, выполняющих определенную функцию, из мелких компонентов. При комбинированном применении экспериментальных и теоретических методов отбора фрагментов и оптимизации «соединений-лидеров» можно успешно конструировать фармакологические вещества, действующие на несколько мишеней одновременно.

Конструирование новых структур из фрагментов позволяет проанализировать существенно большую долю химического пространства в отношении определенной биологической активности. Так, для структур с молекулярной массой около 200 а.е.м. насчитывается примерно  $10^{10}$  различных вариантов, в то время как для молекулярной массы 500-600 а.е.м. существует в общей сложности около  $10^{40}$ - $10^{80}$  различных химических структур [289].

### **2.4.3. Дизайн веществ на основе структуры макромолекулы-мишени**

В настоящее время одним из наиболее популярных методов поиска новых фармакологических веществ является подход, основанный на анализе структуры макромолекулы-мишени (англ.: Target-Based Drug Design или Structure-Based Drug Design) [204, 492, 499]. Поскольку именно пространственная структура молекул является определяющей при взаимодействии низкомолекулярного лиганда с молекулой макромолекулы-мишени [50, 220], анализ их непосредственного взаимодействия методами молекулярного моделирования предоставляет исследователю ценную информацию, которая может быть использована для поиска и конструирования новых фармакологических веществ с требуемыми свойствами.

Применение данного подхода требует наличия информации о пространственной (3D) структуре макромолекулы-мишени, которая может быть либо



определена экспериментально (РСА, ЯМР и другие методы), либо рассчитана теоретически на основе молекулярного моделирования. В последнем случае наиболее надежными являются модели, основанные на гомологии аминокислотной последовательности целевой мишени и белка, 3D структура которого определена экспериментально (считается, что степень идентичности первичной структуры макромолекул должна быть не ниже 30% [242], хотя в литературе имеются примеры успешного моделирования и при более низком проценте идентичности).

Информация о расшифрованных пространственных структурах биологических макромолекул (белки, ДНК, РНК и макромолекулярные комплексы) доступна из банка данных белковых структур (Protein Data Bank, PDB) [439]. В настоящее время (25.07.2019) в банке данных содержится информация о 154 243 структурах; из них 143 019 – структуры белков, 1825 – ДНК, 1391 – РНК, 7982 – структуры макромолекулярных комплексов. При этом 12 497 структур расшифровано методами РСА с разрешением не хуже 1,5 Å; 46 485 – с разрешением 1,5 – 2,0 Å; 43 713 – 2,0 – 2,5 Å; остальные структуры установлены с более низким разрешением (обычно считают, что для молекулярного моделирования белок-лигандного взаимодействия разрешение должно быть не хуже, чем 1,8 Å, хотя на практике этот порог нередко превышает).

Необходимо отметить, что содержащаяся в PDB информация не является исчерпывающей: исследовательские подразделения фармацевтических компаний, как правило, не предоставляют научной общественности информацию о расшифрованных ими пространственных структурах молекулярных мишеней, представляющих для них в конкретный момент времени непосредственный коммерческий интерес.

Кроме того, для многих белков (особенно мембранных, значительная часть из которых представляет собой перспективные фармакологические мишени) в настоящее время не могут быть получены кристаллы, что не позволяет методами РСА расшифровать 3D структуру для полноразмерного белка с необходимым разрешением. Процесс кристаллизации представляет собой сложную задачу, что связано с особыми свойствами макромолекул (конформационная подвижность, склонность к агрегации и др.). В связи с этим, стадия кристаллизации до сих пор остается наиболее проблемной и наименее прогнозируемой стадией структурного исследования. Многие белковые структуры, особенно сложные белковые комплексы, практически не поддаются кристаллизации или получаемые для них кристаллы имеют существенные дефекты, что осложняет использование рентгеноструктурного анализа. Другим ограничением является тот факт, что в процессе кристаллизации белок принимает некоторую локально равновесную конформацию, которая не всегда является нативной и функционально значимой [97]. Кроме того, классический метод РСА практически неприменим для изучения структуры и динамики биомacroмолекул в переходных, функционально активных состояниях.

Предполагается, что преодолеть хотя бы часть вышеперечисленных проблем удастся с использованием рентгеновских лазеров на свободных электронах, что открывает принципиально новые возможности как для структурного анализа биологических объектов, так и изучения их функциональной структурной динамики. Поскольку такого рода «мега-проекты» невозможно организовать без широкого международного сотрудничества, Российская Федерация вошла в число стран, образовавших консорциум, целью работы которого является предоставление уникальных сервисов на всех стадиях исследований: от подготовки образцов и контроля их качества, до получения структурных данных с использованием метода РЛСЭ и их расшифровки [481].

Несмотря на наличие вышеперечисленных проблем, уже доступная в PDB информация о пространственной структуре белков широко используется в настоящее время для виртуального скрининга новых фармакологических веществ с применением молекулярного докинга [326]. Основные стадии исследования включают в себя подготовку пространственной структуры белка для оценки взаимодействия «белок-лиганд», идентификация активного центра (центра связывания), подготовку библиотеки потенциальных лигандов, выбор методов докинга, выбор оценочной функции (scoring function) для расчета численных характеристик «аффинности».

При подготовке структуры белка для проведения докинга необходимо дополнить молекулу отсутствующими атомами водорода, достроить «потерянные» боковые цепи аминокислотных остатков, уточнить данные об ароматичности молекулярных фрагментов, устранить некорректные значения валентности, учесть возможное наличие молекул воды, скорректировать имеющиеся разрывы в структуре белка. Как указывается в учебном пособии [48], в представленных в PDB данных о пространственной структуре белков-мишеней такого рода ошибки встречаются нередко.

Далее, необходимо определить область белка, по отношению к которой будет осуществляться докинг. Как правило, для этой цели из полноразмерной 3D структуры белка вычлениют куб, в котором находится предполагаемое место связывания. Если в PDB имеется структура для комплекса белка с лигандом (субстратом или ингибитором), выбор области осуществляется с учетом этой информации. Для выбранной области строят трехмерную сетку потенциалов, в узлах которой записывают потенциалы взаимодействия атомов лиганда с атомами белка. На область докирования могут устанавливаться дополнительные ограничения, например, принудительное позиционирование отдельных функциональных групп; исключенные области – зоны, где запрещено размещение лиганда или его фрагментов; вращаемые группы у аминокислотных остатков, для которых характерно наличие подвижных относительно торсионных углов боковых цепей; и др.

Следующим этапом является подготовка библиотеки лигандов, для которых предполагается оценить «аффинность» взаимодействия с конкретной мишенью. Это может быть сравнительно небольшой набор потенциально ак-

тивных соединений, которые уже синтезированы, исходя из представлений конкретного исследователя, либо виртуальная библиотека «нарисованных» им структур, которые планируются к синтезу. С другой стороны, это может быть сравнительно большая библиотека структур коммерчески доступных образцов лекарственно-подобных соединений, содержащая информацию о миллионах молекул. В последнем случае, чтобы уменьшить время, необходимое для проведения соответствующих компьютерных расчетов, как правило, используют различные методы фильтрации (соответствие «правилу 5 Липинского», рекомендуемые значения  $\log P$  и характеристик ADMET (Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity), и т.д. [506]. Тем не менее, предварительный анализ как сравнительно небольшого набора структурных формул, так и большой библиотеки молекул, для которых предполагается проведение докинга, и исправление выявленных погрешностей абсолютно необходимы. Иначе полученный результат будет соответствовать известному принципу информатики GIGO (Garbage In, Garbage Out), то есть – «Мусор на входе – мусор на выходе» (при неверных входных данных будут получены неверные результаты, даже если сам по себе алгоритм правилен).

Одной из широко используемых в настоящее время библиотек лекарственно-подобных соединений является свободно доступная база данных ZINC [470, 521], содержащая информацию о структуре 230 млн коммерчески доступных веществ. Наличие информации о пространственной структуре включенных в базу данных молекул позволяет их непосредственное использование для докинга, а данные о компаниях-поставщиках образцов соединений дают возможность заказать отобранные соединения для тестирования биологической активности.

В настоящее время доступно множество свободно и коммерчески доступных компьютерных программ для докинга, обзор которых представлен, например, в работе [429]. Выбор используемого алгоритма (метода молекулярного докинга) имеет существенное значение для получения адекватных результатов в процессе виртуального скрининга [293, 339, 505]. Этот выбор требует достаточно высокой квалификации специалиста, выполняющего такого рода работу, но, на практике в значительной степени, определяется спецификой решаемой им задачи, а также наличием доступных программных средств и вычислительных ресурсов.

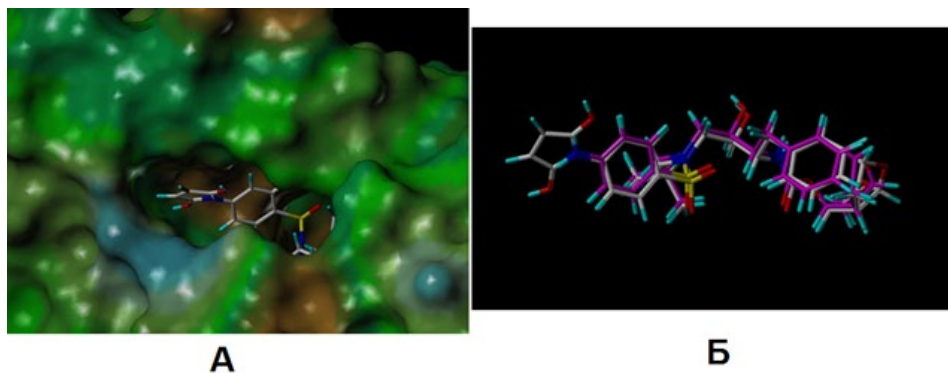
На первом этапе метод докинга позволяет оценить предпочтительную конформацию и расположение лиганда в сайте связывания белка-мишени, обеспечивающие образование стабильного комплекса. На втором этапе осуществляется оценка аффинности связывания с использованием оценочных функций.

Многочисленные примеры применения докинга при поиске фармакологических веществ описаны в литературе [431]. В частности, на основе докинга были получены новые ингибиторы протеазы и интегразы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1), новые ингибиторы карбоангидразы и рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) с противоопухолевым

действием, ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа, и др. С помощью докинга можно оценить резистентность мутантных вариантов белков ВИЧ-1 по отношению к применяемым для терапии антиретровирусным препаратам (см. обзор [477]).

С использованием методов молекулярного моделирования на основе расшифрованной пространственной структуры комплекса Арбидола с гемагглютинином вируса гриппа удалось сконструировать и синтезировать аналоги этого препарата, имеющие существенно более высокую аффинность по отношению к изучаемой молекулярной мишени [515].

Накопленный опыт применения методов молекулярного моделирования на основе докинга свидетельствует о том, что более-менее надежные результаты получают при определении места расположения (binding mode) лиганда в активном центре (центре связывания) молекулярной мишени. Пример расположения в активном центре протеазы ВИЧ-1 молекулы, отобранной нами в рамках совместного проекта РФФИ-НИН из свыше 283 миллионов структурных формул виртуально сгенерированной библиотеки SAVI (Synthetically Accessible Virtual Inventory) [165] на основе прогноза (ID =9A6A69BA66D806BA\_98763A2B6A65FDD7\_1031), приведен на рис. 8. Видно, что структура анализируемой молекулы комплементарна структуре активного центра протеазы; при этом расчетное значение коэффициента Тамимото (см. ниже), характеризующего структурное сходство с препаратом Дарунавир, составляет ~0,79.



**Рис. 8.** Расположение молекулы из библиотеки SAVI в полости активного центра протеазы ВИЧ-1 (А) и суперпозиция этой молекулы с известным ингибитором протеазы ВИЧ-1 антиретровирусным препаратом Дарунавир (Б)

В то же время, расчетные значения оценочной функции (scoringfunction) с невысокой точностью описывают экспериментально измеренные значения энергии связывания, что не дает возможности в ходе виртуального скрининга при отборе перспективных для экспериментального тестирования соединений ограничиваться соединениями, имеющими минимальные значения оценочной функции. Более точные значения оценок энергии связывания мо-

гут быть получены при использовании методов, комбинирующих подходы молекулярной механики, молекулярной динамики и квантовой химии [468], что требует применения суперкомпьютеров для выполнения соответствующих расчетов [180, 181].

Критическое рассмотрение приближений и ограничений существующих в настоящее время методов докинга приведено в работе [257]. Проблемы с применением этих методов, обычно связаны с недостаточным качеством информации о 3D структуре макромолекул-мишеней, сложностями учета разнообразия конформационных состояний гибких лигандов, приближенностью расчета оценок аффинности связывания. Эти проблемы обязательно должны приниматься во внимание при интерпретации результатов виртуального скрининга с применением докинга.

#### **2.4.4. Дизайн веществ на основе структуры лигандов**

Дизайн лекарств на основе структуры-лигандов (Ligand-Based Drug Design) исторически является первым рациональным подходом к поиску фармакологически активных веществ. Анализ эмпирических результатов тестирования биологической активности различных веществ в процессе фармакологических и токсикологических исследований позволил сформулировать заключение, что «сходные вещества вызывают сходные эффекты». На этой основе уже в середине XIX века предпринимаются попытки связать химическую структуру и физико-химические свойства веществ с их биологической активностью. В 1848 г. J. Blake предположил, что биологическая активность соли определяется ее основным или кислотным компонентом, а не солью в целом (отметим, что теория электролитической диссоциации была предложена Аррениусом только в 1884 г.). В середине XIX века Brown и Fraser показали, что некоторые конвульсанты меняют свою активность и превращаются в миорелаксанты, когда третичный атом азота в их молекуле при метилировании становится четвертичным. Ричардсон при исследовании влияния различных функциональных групп на биологическую активность пришел к выводу, что существует некий общий закон, связывающий структуру с активностью. В 1869 году он писал: «Я уверен, что наступит время, когда книги, называемые «фармакопеи», будут построены на основе рассуждений, и когда химик и врач будут действовать заодно» (цит. по работе [140]).

В 2019 году отмечается 150-летие открытой Д.И. Менделеевым Периодической системы элементов, согласно которой: «Свойства простых тел, а также формы и свойства соединений элементов, а потому и свойства образуемых ими простых и сложных тел, стоят в периодической зависимости от их атомного веса». Установленный Д.И. Менделеевым закон можно рассматривать как первый пример анализа глобальных взаимосвязей «структура-свойство», позволивший предсказать существование шести ранее неизвестных элементов и довольно точно рассчитать их свойства [141].

H. Meyer (1899) и E. Overton (1901) выдвинули «липидную теорию клеточной депрессии», объясняющую разную выраженность эффекта депрес-

сантов их различным средством к липидам клеток центральной нервной системы, определяемым по значению коэффициента распределения между липидным растворителем и водой (цит. по [10]).

Начало современного этапа анализа связи «структура-активность» датируется 60-ми годами XX века. Связано оно с работами Ханша [328, 331], Фри и Вильсона [292] и Кира [374], которые положили начало для математизации, а позднее – компьютеризации этих разработок.

Подход, предложенный Ханшем и соавторами, основывается на предположении о влиянии различных свойств молекулы (коэффициент распределения октанол-вода, электронные и стерические факторы) на ее взаимодействие с биологическим объектом. Для многих классов химических соединений и различных видов активности удалось представить эту QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) зависимость в унифицированном виде:

$$\log 1/C = a_0 + a_1 (\ln P) + a_2 \ln P + a_3 G + a_4 E,$$

где: P – коэффициент распределения вещества между водной и липидной фазами (например, октанол-вода), характеризующий гидрофобность вещества; G – константа Гамета-Тафта, характеризующая электронные свойства; E – стерический параметр.

Несомненным преимуществом данного уравнения является наличие вполне определенного «физически обусловленного» механизма взаимодействия вещества с биологическим объектом, и возможность расчета независимых параметров на основе простой аддитивной схемы по константам заместителей, которые могут быть взяты из соответствующих таблиц.

С подходом Ханша связана целая эпоха в фармацевтических разработках. Во многих случаях на этой основе удалось построить корреляционные уравнения, характеризующие связь структуры веществ одного химического ряда с конкретной биологической активностью. В то же время, немало примеров, когда статистически значимые зависимости не были найдены [330].

Согласно предложенной Фри и Вильсоном аддитивной модели предполагается, что биологическая активность может быть описана в виде суммы эффектов заместителей плюс некоторая постоянная величина, отражающая вклад в активность общей структурной основы членов данного гомологического ряда:

$$A = b + \sum_{ij} k_{ij} c_{ij}$$

где:  $c_{ij}$  – вклад в активность i-го заместителя, находящегося в структуре в j-м положении, так что  $c_{ij} = 1$ , если это имеет место, и  $c_{ij} = 0$  в противном случае. Коэффициенты  $k_{ij}$  находят с помощью линейного регрессионного анализа. Преимуществом данной модели является то, что для построения соответствующей регрессионной зависимости необходима только информация о химической структуре и биологической активности веществ, включенных в обучающую выборку. Недостатком – жесткая привязка к набору заместителей, содержащихся в соединениях обучающей выборки, что, в ряде слу-

чаев, не позволяет осуществить прогноз для новых веществ. В ряде работ были предложены модификации данного метода, детальное сопоставление которых было проведено Кубиньи и Керханом [386–388]. Показано, что эта модель эквивалентна модели Ханша, содержащей только члены первого порядка. Несмотря на сравнительную простоту этого подхода, а может быть именно благодаря ей, различные модификации метода Фри-Вильсона применяются в анализе связи «структура-активность» до настоящего времени (см., например, работу [434]).

Кир использовал методы теоретического конформационного анализа для расчета устойчивых конформаций соединений обучающей выборки. Далее производился поиск фрагментов, имеющих сходное распределение зарядов, что позволило осуществить «картирование» активного центра. С использованием этого подхода Кир построил двумерные модели активных центров ацетилхолина, серотонина, гистамина, стероидов и др. [373, 374].

Около 70 примеров успешного применения QSAR к веществам из различных химических классов и разнообразным видам биологической активности приведено в книге [291]. Одним из примеров такого рода является построение регрессионных уравнений, описывающих взаимосвязь между ингибированием моноаминоксидазы и физико-химическими свойствами пропиниламинов [407]. На основе этих уравнений был выполнен прогноз величины биологической активности ( $pI_{50}$  – отрицательный логарифм молярной концентрации, при которой происходит ингибирование 50% фермента) для шести веществ, не включенных в выборку, по которой строились регрессионные уравнения. Для соединений (52–56) из данной работы экспериментальные величины  $pI_{50}$  составили 5, 5; 4, 0; 3, 7; 3, 7; 3, 0; 2, 9, а расчетные 6, 1; 4, 1; 4, 4; 3, 6; 2, 4; 2, 9, соответственно [407], что свидетельствует о достаточно высоком качестве предсказаний. Следует отметить, что рассмотренные в книге R. Franke виды биологической активности преимущественно относятся к надмолекулярному уровню (антибактериальная, противогрибковая, антималярийная, цитостатическая, спазмолитическая, антигипертензивная, анальгетическая, и др.), что отражает преобладающие в тот период методики экспериментального тестирования биологической активности.

В настоящее время (Q)SAR модели – классификационные или количественные модели, широко используются в фармацевтических исследованиях и разработках для прогнозирования биологической активности (в том числе взаимодействия с мишенями) химических соединений. Традиционно, классификационные SAR моделирование применяют для разделения соединений на активные и неактивные по отношению к определенному свойству молекул (например, антигипертензивное, канцерогенное, мутагенное, анксиолитическое действие и т.д.). QSAR модели применяют для оценки количественных величин активности (например,  $IC_{50}$ ). Модели строят на основе данных о биологической активности химических соединений, полученных экспериментально. В начале 2000-х годов были разработаны критерии

(OECD принципы, Organisation for Economic Co-operation and Development) построения QSAR моделей (OECD (Q)SAR project) [425]:

1. Четко определенное свойство, для которого создается QSAR модель.
2. Однозначный алгоритм построения зависимости «структура-активность».
3. Определенная область применимости.
4. Четкие критерии оценки надежности прогноза и предсказательной способности.
5. Механистическая интерпретация (соответствие реальным механизмам прогнозируемых взаимодействий, если это возможно).

Применение (Q)SAR моделей в поиске новых фармакологических веществ основано на том, что фармакологические эффекты конкретного соединения, вызываемые его взаимодействием с молекулярной мишенью, зависят от особенностей его структуры. Следовательно, описав структуру соединения набором характерных элементов (молекулярных дескрипторов) и проанализировав ряд соединений, обладающих одинаковыми свойствами, на основании схожести их структурной организации можно построить зависимость, вероятнее всего прогнозирующую проявление конкретного свойства. Построенная зависимость может быть использована для оценки наличия величины данного свойства для новых соединений и отбора «кандидатов», согласно прогнозу, обладающих данным свойством.

Таким образом, необходимыми элементами при построении (Q)SAR зависимостей являются дескрипторное описание химической структуры, представление биологической активности, математический метод для анализа взаимосвязей «структура-активность», наличие обучающей выборки.

В настоящее время разработано несколько тысяч различных структурных дескрипторов, включая структурные фрагменты, топологические индексы, различные физико-химические параметры, квантово-химические характеристики, и др. [489].

Представление биологической активности может быть качественным либо количественным. В первом случае, фиксируется факт наличия или отсутствия активности («активно/неактивно», «1/0»), и для анализа взаимосвязей структура-активность используются классификационные модели, которые позволяют отнести новое соединение к категории «активных» или «неактивных» с оценкой соответствующих вероятностей. Во втором случае для оценки величины активности используют количественные параметры, характеризующие «выраженность» активности, такие как  $IC_{50}$ ,  $EC_{50}$ ,  $CC_{50}$  и др., которые рассматриваются в качестве независимых переменных при построении количественных зависимостей QSAR, например, с использованием регрессионных моделей.

Для оценки взаимосвязей «структура-активность» используют самые разные математические подходы, включая метод ближайших соседей, искусственные нейронные сети, деревья решений, множественную линейную регрессию, метод опорных векторов, Байесовскую статистику, глубокое машинное обучение, и др.



Для создания (Q)SAR модели, достоверно отражающей реальные процессы взаимодействия между фармакологической мишенью и химическим соединением, требуется репрезентативная обучающая выборка. Скорость накопления данных об известных взаимодействиях для различных классов соединений многократно увеличилась после внедрения технологии высокопроизводительного скрининга (High-Throughput Screening, HTS) как инструмента прикладных или академических исследований [380]. Параллельно с увеличением скорости накопления данных появляются электронные ресурсы, агрегирующие получаемую информацию и предоставляющие к ней доступ. Полученные данные проходят фильтрацию на основе их качества и возможности использования для моделирования [294, 360, 478]. От тщательности подготовки обучающей выборки непосредственно зависит качество построенных моделей и, соответственно, шансы на успех при использовании этих моделей для поиска новых фармакологических веществ и оптимизации их характеристик [491]. Более детальная информация о современном состоянии исследований в области (Q)SAR представлена в уже упоминавшейся выше монографии О.А. Раевского [141].

## 2.5. Прогноз на основе анализа структурного сходства

Как уже говорилось выше, методы дизайна лекарств, основанные на структуре лигандов, исходят из предположения, что «*Similar molecules exert similar biological activities*» (схожие молекулы обладают схожей биологической активностью) [384]. В подавляющем большинстве случаев эта эмпирическая гипотеза находит экспериментальное подтверждение, что широко используется в фармацевтической химии для конструирования новых аналогов известных фармакологических веществ.

В частности, именно по этой причине защита интеллектуальной собственности в области фармацевтики, как правило, осуществляется в виде «зонтичных патентов», нередко содержащих структурные формулы тысяч схожих по структуре химических веществ, представленных в виде формулы Маркуша [193]. При этом экспериментальные результаты исследования биологической активности представлены в патенте для отдельных «примеров», а для остальных молекул наличие соответствующей активности предполагается *априори* без проведения тестирования.

На основе предположения об аналогичном фармакологическом действии структурно схожих молекул выполнены многочисленные работы в области медицинской химии, направленные на поиск и оптимизацию свойств новых биологически активных веществ [508]. Использование информации об активности/свойствах «ближайших структурных соседей» позволяет повысить точность (Q)SAR/(Q)SPR моделей [141]. Это предположение широко применяется с целью получения оценок токсикометрических характеристик химических веществ на основе так называемого “Read Across” подхода [459].

В то же время, известны случаи, когда структурно сходные молекулы обладают различной биологической активностью [34, 384]. При рассмотрении общего пространства химико-биологических взаимодействий выделяют так называемые “activity cliffs” [271]. Эти случаи могут представлять особый интерес для поиска оригинальных лекарственных веществ в малоисследованных областях химико-биологического пространства и, напротив, являются серьезной проблемой при построении и применении (Q)SAR моделей [266].

Известно, что не существует универсального метода оценки структурного сходства, пригодного «на все случаи жизни» [243, 462]. С этой целью используют самые разные дескрипторы химической структуры и различные количественные характеристики, характеризующие сходство. В литературе даже обсуждается вопрос, действительно ли существуют “activity cliffs”, или же это артефакты, обусловленные несовершенством используемых расчетных методов [336, 408].

Тем не менее, оценки структурного сходства широко используют как для поиска структурных аналогов в химических базах данных, таких как ChemNavigator [252], или Integrity [260]. Так, например, в базе данных ChemNavigator, введя в качестве запроса структурную формулу ацетилсалициловой кислоты, исследователь получит «на выходе» структурные формулы содержащихся в этой базе данных аналогов этой лекарственной субстанции (Рис. 9).

**Current Search**

Status: Completed  
 H-Substitution: Yes  
 Hit Limit: 20  
 Similarity: 80%  
 Search Type: Substructure  
 Sample Duplicates: No  
 Time Elapsed: 00:00:12  
 List Name: MyHits

**20 hits found**

**Search Results Report**

Samples	Percentage	Description
1071820330	100%	Searchable Database
1071710301	99.99%	Available Database with current membership
66451	0.01%	Not Searched due to Max Hits Limit
1071043830	99.99%	Search Domain
962511449	89.8%	Did not match Query
109132381	10.18%	Excluded by Collection Identity
20	< 0.01%	Found

List Name: MyHits

**Structure ID: -2147483648**  
 Collection: Aldrich Market Select Screening Compounds  
 Matched by: Substructure  
 Major MW: 280.28  
 cLogP: 2.84  
 Min Purity: 92  
 Shipping Window: 21 Days

**Structure ID: -1044381696**  
 Collection: Virtual Custom Chemistry  
 Matched by: Substructure  
 Major MW: 357.41  
 cLogP: 3.46

**Structure ID: -1430237604**  
 Collection: Virtual Custom Chemistry  
 Matched by: Substructure  
 Major MW: 337.37  
 cLogP: 2.06

Рис. 9. Поиск структурных аналогов ацетилсалициловой кислоты в базе данных ChemNavigator (представлены три наиболее похожие структуры)

Как видно из рисунка 9, помимо структурных формул доступных аналогов, исследователю предоставляются: идентификатор структуры (ID) в базе данных ChemNavigator, молекулярный вес (MW), расчетное значение логарифма коэффициента распределения октанол-вода (cLogP), а также принадлежность к конкретной библиотеке (Collection), показатель чистоты (Purity) и (в некоторых случаях) ориентировочный срок поставки образца (Shipping Window).

Оценка величины сходства в простейшем случае осуществляется на основе так называемого коэффициента Танимото (ТС). Для двух структурных формул А и В коэффициент Танимото может быть рассчитан по формуле:

$$TC_{ab} = \frac{c}{a + b - c}$$

где:  $c$  – число совпадающих структурных элементов у анализируемых молекул;  $a$  – число структурных элементов у молекулы А;  $b$  – число структурных элементов у молекулы В.

В качестве структурных элементов могут использоваться различные дескрипторы, например, фрагменты. При расчете сходства удобным представлением структуры является битовая строка, в которой «1» означает наличие соответствующего дескриптора в молекуле, «0» – его отсутствие. Значения коэффициента Танимото находятся в интервале между нулем и единицей, либо могут быть выражены в процентах. Необходимо подчеркнуть, что в некоторых случаях величина  $TC=100\%$  не гарантирует идентичности структурных формул сравниваемых молекул – возможно, что совпадающие структурные элементы по-разному объединены в структуре молекул А и В.

Можно предполагать, что в случае химических соединений, имеющих достаточно сложную структуру, оценки активности/свойства химического соединения на основе структурного сходства молекул будут менее точными, чем на основе (Q)SAR зависимостей или моделей фармакофоров, поскольку специфическое взаимодействие лиганда с рецептором обеспечивается отдельными структурными элементами лиганда, а структурное сходство рассчитывают для всей молекулы целиком. В работе [406] на основе анализа нескольких выборок фармакологических веществ из библиотеки фирмы Abbott было показано, что при значении  $TC>85\%$  лишь в 30% случаев молекулы, действительно, обладают сходными свойствами.

Тем не менее, во многих случаях поиск аналогов по сходству является «методом выбора» при поиске новых фармакологических веществ, поскольку, в особенности для представляющих особый интерес новых молекулярных мишеней, количество известных лигандов на ранних стадиях исследований составляет от одной до нескольких молекул, что недостаточно для построения (Q)SAR зависимостей или моделей фармакофоров.

## 2.6. Построение моделей фармакофоров

В отличие от прогноза «по сходству», когда в качестве «образца» (pattern) используется информация о структурной формуле одной активной молекулы (в случае применения метода «к ближайших соседей» происходит попарное сравнение каждой из молекул с известными свойствами с новой молекулой с последующей интеграцией полученных оценок), при построении модели фармакофора осуществляется суперпозиция набора молекул, что позволяет установить структурные элементы, необходимые для наличия активности.

Согласно Глоссарию [60], «Фармакофор, фармакофорная модель (pharmacophore; pharmacophoric pattern) – совокупность стерических и электронных особенностей, необходимых для обеспечения оптимальных надмолекулярных взаимодействий лиганда со специфической биологической мишенью и для стимулирования (или блокирования) биологического ответа. Фармакофор не является реальной молекулой или реальным сочетанием функциональных групп. Это чисто абстрактная концепция, которая позволяет описать общие возможности межмолекулярных взаимодействий для группы соединений по отношению к их мишени. Фармакофор можно рассматривать как наибольшую общую часть (максимально перекрывающиеся части) всего набора активных молекул».

Таким образом, при построении модели фармакофора «отсекаются» структурные элементы лиганда, которые представляются несущественными для взаимодействия «мишень-лиганд», что позволяет снизить «информационный шум», возникающий при расчете оценки попарного сходства структурных формул молекул.

На рис. 10 приведен пример построения модели фармакофора для ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) А [30]. На основе структурных формул ингибиторов этого фермента из двух различных химических классов производные оксазолидинонов и пиразинокарбазолов), были определены подструктуры, существенные для проявления активности; пересечение этих подструктур позволило получить объединенный фармакофор для ингибиторов МАО А. Аналогичным образом была построена модель фармакофора для ингибиторов МАО В. Сопоставление этих двух фармакофорных моделей, приведено на рис. 11; видны существенные различия структурных требований к ингибиторам этих ферментов. Использование построенных фармакофорных моделей позволяет осуществлять виртуальный скрининг или конструирование селективных ингибиторов по отношению к каждому из этих ферментов.

В зависимости от доступной информации построение моделей фармакофоров может осуществляться с использованием 2D или 3D подходов. В первом случае, модель фармакофора учитывает только топологическую связность в молекулах, что не позволяет, учесть различия в биологической активности энантиомеров (например, упоминавшийся выше талидомид состоит из двух энантиомеров R и S, из которых только S-энантиомер про-

являет тератогенное действие [411]) или пространственное расположение функциональных групп относительно друг друга. Моделирование пространственной структуры лигандов позволяет принять во внимание различия в активности различных энантиомеров.

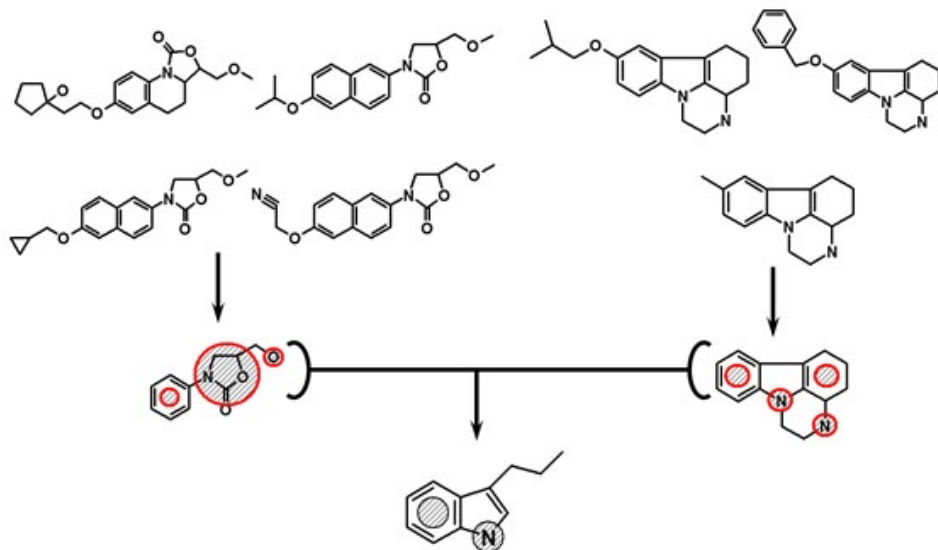


Рис. 10. Построение модели фармакофора для ингибиторов MAO A

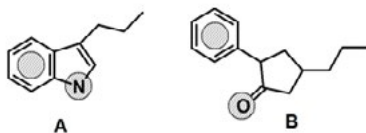


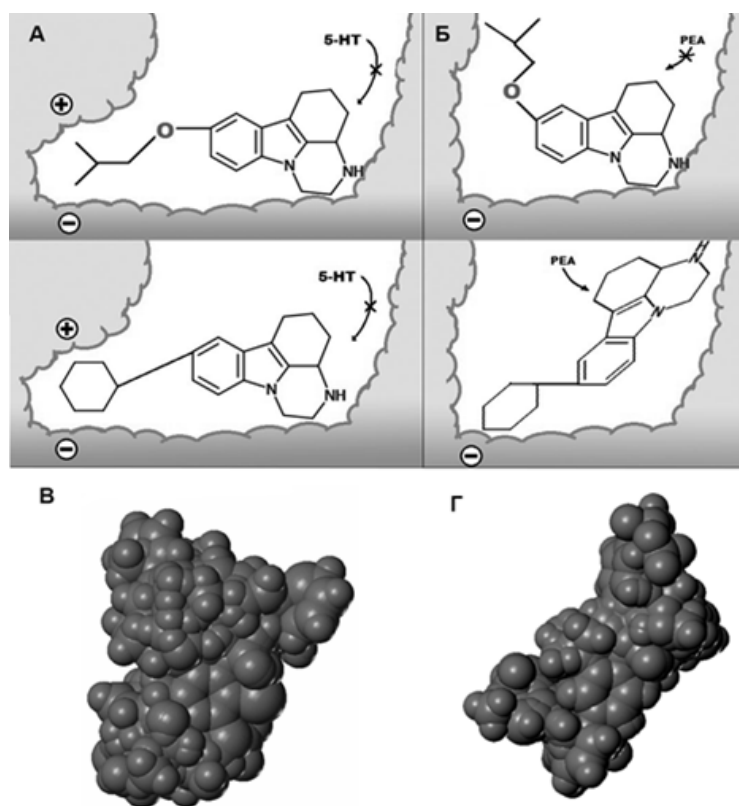
Рис. 11. Фармакофорные модели для ингибиторов MAO A (A) и MAO B (B)

Популярным методом 3D QSAR является CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis – сравнительный анализ молекулярных полей) [278]. Условием применимости данного метода является наличие выборки соединений, одинаковым образом взаимодействующих с одним и тем же рецептором (один и тот же сайт связывания, одна и та же геометрия расположения функционально важных групп). На первом этапе осуществляют суперпозицию всех молекул в трехмерном пространстве, что можно сделать с помощью модели фармакофора. На следующем этапе вокруг этих молекул строится решетка, в узлах которой рассчитывают энергию взаимодействия пробного атома, помещенного в каждый узел (атом углерода, положительно или отрицательно заряженный атом, донор или акцептор водородной связи) с каждой молекулой. В результате дескрипторами в CoMFA выступают величи-

ны энергии взаимодействия пробного атома и набором молекул. Далее методом частичных наименьших квадратов устанавливают корреляции между рассчитанными значениями энергий и значениями биологической активности [141]. Близким по идеологии является метод CoMSIA (Comparative Molecular Similarity Index Analysis – сравнительный анализ индексов молекулярного подобия) [378].

С применением 3D QSAR и CoMFA на основе анализа выборок ингибиторов MAO А и MAO В производных пиразинкарбазола, индола, изатина и карбобензоксиптиламина были построены модели активных центров MAO А и MAO В (рис. 12). Сопоставление с расшифрованными впоследствии трехмерными структурами обоих ферментов показало достаточно хорошее соответствие. С использованием построенных моделей были выявлены селективные и неселективные ингибиторы MAO А и MAO В [29].

Наряду с уже упоминавшейся выше возможностью дифференциации взаимосвязей «структура-активность» для различных энантиомеров, преимуществом использования 3D методов для построения моделей фармакофоров является получение непосредственной информации о возможных расстояниях между отдельными фармакофорными точками в пространстве. Для обеспече-



Ри. 12. Модели активных центров и их слепков для MAO А (А и В) и MAO В (Б и Г)

ния однозначности комплементарного соответствия между молекулами лиганда и мишени число фармакофорных точек, установленных в процессе моделирования, должно быть не менее трех (правило треугольника). Наиболее проблемной при использовании 3D методов для построения моделей фармакофоров является стадия суперпозиции конформационно-гибких молекул из-за неоднозначности выбора расположения структур друг относительно друга.

## 2.7. Прогнозирование спектров биологической активности фармакологических веществ

В начале XX столетия развитие фармацевтических исследований базировалось на парадигме «магической пули», предложенной Паулем Эрлихом, согласно которой нужно было найти лекарственное соединение, которое бы избирательно взаимодействовало с определенной мишенью в организме и, модулируя ее функцию, нормализовало течение патологического процесса [473]. Накопленные к XXI веку данные по изучению взаимодействия фармакологических веществ с различными молекулярными мишенями привели к выводу, что большинство этих соединений (если не все!) обладают аффинностью по отношению к нескольким или даже многим мишеням. Так, например, известно, что атипичный антипсихотик Клозапин обладает аффинностью по отношению к ряду фармакологических мишеней, что обуславливает как его основное фармакологическое действие, так и возникающие при его применении в клинике побочные эффекты [381].

Экспериментальные исследования взаимодействия многих миллионов уже синтезированных и виртуальных химических соединений с тысячами молекулярных мишеней невозможно как с экономической, так и с практической точки зрения [399]. В то же время, нужно минимизировать риск выявления побочных и токсических эффектов на стадии клинических исследований, когда уже вложенные в разработку финансовые, временные и человеческие ресурсы весьма значительны. Отсюда ясно, что в ходе проведения фармацевтических исследований необходимо на ранних стадиях осуществлять предварительный отбор молекул, с наибольшей вероятностью взаимодействующих с целевыми (on-target) мишенями, обуславливающих проявление необходимого фармакотерапевтического эффекта, и не взаимодействующих с нежелательными (off-target) мишенями, что снижает риск возникновения побочных и токсических эффектов. Таким образом, необходимо разработать компьютерные методы, обеспечивающие оценку многих видов биологической активности на основе структурной формулы лекарственно-подобного соединения, что позволяет получать прогноз для виртуальных еще не синтезированных соединений.

Впервые такого рода подходы к получению компьютерных оценок были разработаны в рамках Государственной системы регистрации и биологических испытаний синтезированных в СССР новых химических соединений,

краткая информация о которой была приведена выше [125]. Одновременный прогноз большого числа (в идеале – всех известных) видов биологической активности не только обеспечивал определение приоритетных направлений тестирования биологической активности уже синтезированных органических соединений, но и давал возможность получить комплексную оценку спектра биологической активности каждой отдельной молекулы.

*Спектром (или профилем) биологической активности* органического соединения является множество видов биологической активности, которые отражают результат его взаимодействия с различными биологическими объектами [285]. Это понятие отражает “внутренние”, присущие данному соединению свойства, зависящие только от строения его молекулы, что обеспечивает возможность объединения больших массивов данных из различных информационных источников (конкретная публикация не охватывает всех аспектов биологического действия рассматриваемого органического соединения).

На протяжении истекших 30 лет нашим коллективом осуществляется разработка и усовершенствование компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), предназначенной для прогнозирования спектров биологической активности лекарственно-подобных соединений на основе структурной формулы молекулы [27, 129, 199, 283]. В процессе реализации этого проекта была сопоставлена точность прогноза спектра биологической активности с использованием нескольких тысяч различных структурных дескрипторов и показано, что предложенные нами оригинальные дескрипторы множественных атомных окрестностей MNA (Multilevel Neighborhoods of Atoms) [284] обеспечивают хорошую точность прогноза для многих видов биологической активности, включая фармакологические эффекты, молекулярные механизмы действия, специфическую токсичность и побочное действие, метаболизм, а также влияние на нежелательные мишени, молекулярный транспорт, генную экспрессию. Сравнение большого количества различных математических методов, используемых для оценки зависимостей «структура-активность» продемонстрировало, что предложенный Д. А. Филимоновым Байесовский подход не только позволяет с высокой точностью представить эти зависимости для веществ обучающей выборки, но и обладает статистической устойчивостью, обеспечивающей разумные оценки спектров биологической активности для новых соединений, несмотря на неполноту информации в обучающей выборке [437].

Современная версия компьютерной программы PASS основана на анализе взаимосвязей «структура-активность обучающей выборки, содержащей свыше 1 млн соединений с известной биологической активностью, и позволяет прогнозировать свыше 5000 видов биологической активности со средней точностью около 96%. Используемый в PASS подход, возможности и ограничения компьютерного прогнозирования, примеры практического применения детально описаны в нашей недавней публикации [283] (см. также более ранние публикации [201, 286, 287]). Поэтому здесь мы приведем



лишь краткую информацию, необходимую для интерпретации результатов прогноза, и некоторые примеры использования PASS для поиска новых фармакологических веществ.

На рис. 13 показан результат прогноза спектра биологической активности для препарата Клопидогрел, обладающего антиагрегантным действием. Прогнозируемый спектр биологической активности представлен в виде списка вероятных видов биологической активности; при этом для каждой активности приведены оценки двух вероятностей  $P_a$  – вероятность наличия активности и  $P_i$  – вероятность отсутствия активности. Как видно из приведенных на рисунке данных, для антиагрегантного (antithrombotic) действия  $P_a=0,859$ , а  $P_i=0,003$ . Для активности ингибитор агрегации тромбоцитов (Platelet aggregation inhibitor) эти вероятности равны 0,647 и 0,005, соответственно.

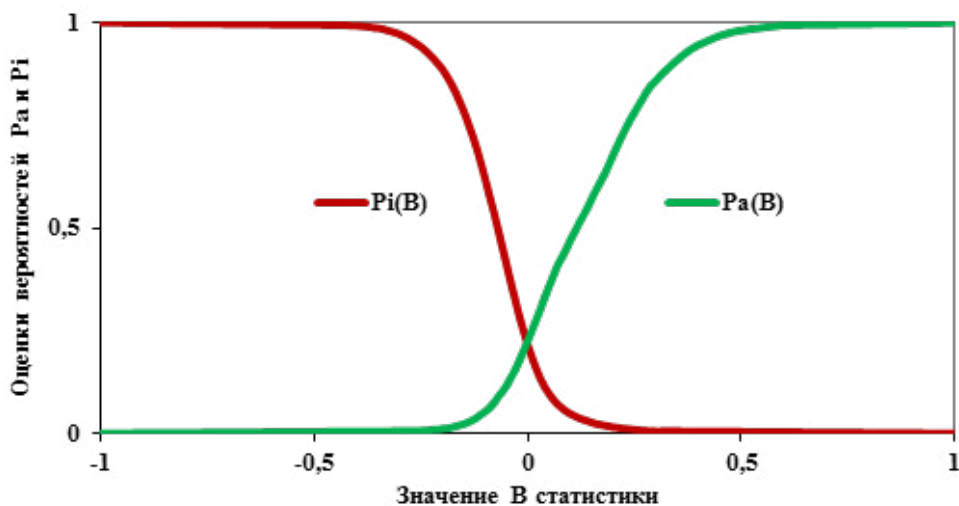
Как видно из рисунка 13, в PASS имеется возможность оценить вклад конкретных атомов в вероятность наличия определенной активности: для ингибирования агрегации тромбоцитов отдельные атомы в структурной формуле Клопидогрела раскрашены разными цветами. Здесь: зеленый означает положительный; красный – отрицательный; синий или серый – нейтральный вклады в анализируемую активность. Эта информация может быть использована химиками при дизайне аналогов с повышенной вероятностью наличия активности (в случае побочного действия или токсичности – с пониженной вероятностью наличия активности).

The screenshot shows the PASS 2019 Professional software interface. The main window displays the chemical structure of Clopidogrel, with atoms color-coded: green for positive, red for negative, and blue/gray for neutral contributions to the activity. On the right, a list of 44 possible pharmacological effects is shown, with 'Antithrombotic' and 'Platelet aggregation inhibitor' highlighted. The bottom status bar shows the predicted activity for 'Platelet aggregation inhibitor' with  $P_a=0.647$  and  $P_i=0.005$ .

Effect	$P_a$	$P_i$
0.859 0.003 Antithrombotic	0.859	0.003
0.954 0.008 Neuroprotector	0.954	0.008
0.577 0.075 Antimicrospirochetal	0.577	0.075
0.583 0.004 Vascular (peripheral) disease treatment	0.583	0.004
0.518 0.004 Pancreatic disorders treatment	0.518	0.004
0.505 0.012 Cardioprotectant	0.505	0.012
0.491 0.019 Atherosclerosis treatment	0.491	0.019
0.458 0.014 Acute neurologic disorders treatment	0.458	0.014
0.438 0.014 Stroke treatment	0.438	0.014
0.409 0.007 Platelet antagonist	0.409	0.007
0.363 0.005 Myocardial infarction treatment	0.363	0.005
0.303 0.101 Diabetic neuropathy treatment	0.303	0.101
0.306 0.029 Angiogenesis stimulant	0.306	0.029
0.351 0.086 Analgesic	0.351	0.086
0.325 0.063 Antibiotic	0.325	0.063
0.249 0.106 Antiinflammatory, pancreatic	0.249	0.106
0.237 0.029 Anticoagulant	0.237	0.029
0.249 0.084 Antiparasitic	0.249	0.084
0.162 0.005 Acetylcholine release stimulant	0.162	0.005
0.207 0.051 Fibromyalgia syndrome treatment	0.207	0.051
0.160 0.011 Analgesic, opioid	0.160	0.011

Рис. 13. Прогноз спектра биологической активности для препарата Клопидогрел с использованием PASS 2019

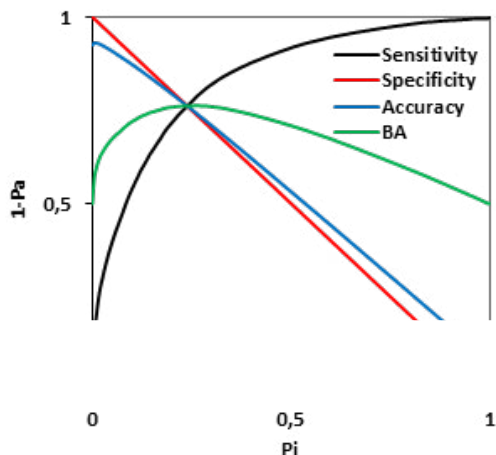
Важный вопрос связан с выбором порогов вероятностей для отбора «активных» соединений. Зависимости, необходимые для получения вероятностей  $P_a$  и  $P_i$  по значениям  $B$  статистики (подробнее о методе расчета см. в работе [283]), и оценки точности прогноза PASS являются конечным результатом процедуры обучения, которая состоит в следующем. По данным SAR Base, сформированной на основе обучающей выборки, для каждой активности  $A_k$  для каждого из  $N_k$  активных и для каждого из  $N-N_k$  неактивных соединений вычисляются значения  $B$  статистики. Вычисления проводятся в режиме скользящего контроля с исключением по одному, т.е. после «исключения» этого соединения из SAR Base. По полученным выборкам  $B$  статистики строятся гладкие полиномиальные оценки функций  $P_a(B)$  и  $P_i(B)$ . На рис. 14 представлены распределения  $P_a(B)$  и  $P_i(B)$  для активности «Антигипертензивное».



Ри. 14. Зависимости  $P_a(B)$  и  $P_i(B)$  для активности «Антигипертензивное» на основе данных, представленных в базе знаний PASS

Из приведенного на рисунке 14 примера видно, что значения  $P_i$  монотонно убывают при возрастании значений  $P_a$  и сумма  $P_a$  и  $P_i$  меньше или равна 1. Вероятности  $P_a$  и  $P_i$  являются также, по построению, оценками вероятности ошибок прогноза 1-го и 2-го рода, соответственно, а  $1-P_a$  и  $1-P_i$  – оценками чувствительности и специфичности. Вероятности  $P_a$  и  $P_i$  можно рассматривать и как меры принадлежности прогнозируемого соединения к нечетким множествам «активных» и «неактивных» органических соединений. Все эти интерпретации вероятностей  $P_a$  и  $P_i$  эквивалентны и полезны для анализа результатов прогноза. На их основе можно сконструировать самые разные критерии анализа результатов прогноза, соответствующие решению конкретных практических задач.

Точность прогноза каждой активности оценивается в PASS как вероятность того, что для произвольной пары новых активного и неактивного соединений значение  $Pa$  для активного соединения будет выше, чем значение  $Pa$  для неактивного соединения. Соответствующая величина называется инвариантной точностью прогноза (IAP). Она эквивалентна критерию площади под кривой оперативной характеристики (AUC ROC). На рис. 15 на примере активности «противоопухолевое» показаны зависимости между  $Pa$  и  $Pi$ , чувствительностью, специфичностью, точностью и сбалансированной точностью.



**Рис. 15.** Пример зависимостей между чувствительностью («Sensitivity»  $\equiv 1 - Pa$ , черная кривая), специфичностью («Specificity»  $\equiv 1 - Pi$ , красная линия), точностью (конкордансом) («Accuracy» (Concordance), синяя кривая), и сбалансированной точностью («BA», Balanced Accuracy,  $BA = (Sensitivity + Specificity) / 2$ ) как функций порога по вероятности ошибок второго рода ( $Pi$ ) для активности «противоопухолевое»

Площадь под кривой зависимости  $1 - Pa$  от  $Pi$  (кривой чувствительности), показанной на рисунке 15 черным цветом, и есть AUC ROC, совпадающая с IAP. Точка пересечения всех кривых соответствует равенству  $Pa$  и  $Pi$ , и, соответственно, равенству вероятностей ошибок первого и второго рода, равенству чувствительности и специфичности, и, примерно, максимуму сбалансированной точности. Значение  $Pa = Pi$  в этой точке равно минимаксной оценке точности прогноза при полном отсутствии априорной информации как о платежной матрице, так и вероятности встречаемости активности в какой-либо выборке.

Вероятность  $Pa$  отражает, прежде всего, сходство структуры молекул данного органического соединения со структурами молекул, наиболее типичных в соответствующем подмножестве «активных» соединений в обучающей выборке. Поэтому никакой прямой корреляции вычисляемых величин  $Pa$  с количественными характеристиками активности, как правило, нет. Действительно активное соединение, но имеющее нетипичную для обучающей выборки структуру молекул, может иметь согласно прогнозу низкое значение  $Pa$ , даже, возможно,  $Pa < Pi$ , поскольку значения величин  $Pa$  для активных и  $Pi$  для неактивных соединений из обучающей выборки (подсчитанные с их исключением!) распределены строго равномерно, что следует из способа построения функций  $Pa(B)$  и  $Pi(B)$ .

Если, например, величина  $P_a$  равна 0,9, то для 90% соединений из обучающей выборки, проявляющих эту активность, значение  $V$  статистики меньше, чем для исследуемого соединения, и только для 10% – больше. И, соответственно, если мы отклоним предположение о том, что это соединение обладает активностью, то, в среднем, мы с вероятностью 0,9 совершим ошибку. Если же величина  $P_a$  меньше 0,5, то, следовательно, более половины активных соединений из обучающей выборки имеют значение  $V$  статистики больше, чем для данного соединения, и если мы отклоним предположение о том, что оно обладает активностью, то совершим ошибку с вероятностью менее 0,5.

Другой важный аспект интерпретации результатов прогноза связан с новизной анализируемого соединения по сравнению с соединениями в обучающей выборке. Результатам прогноза  $0,3 < P_a < 0,7$  примерно соответствуют наиболее вероятные структуры активных соединений в SAR Base (наибольший наклон  $P_a$  на рисунке 15), хотя оно может и сильно отличаться от всех соединений с данной активностью в SAR Base, но, вероятнее всего, оно «такое же». Если же  $P_a > 0,7$ , то шансы обнаружить активность в эксперименте довольно высоки, и соединение, скорее всего, сочетает в себе наиболее важные особенности активных соединений, имеет очень мало общего с остальными соединениями в SAR Base (левый нижний угол на рисунке 15) и даже может оказаться родоначальником нового химического класса для рассматриваемого вида биологической активности.

Возможности PASS ограничены перечнем прогнозируемых видов активности, который составлен с учетом современного состояния фармакологической науки, и источниками данных о результатах экспериментального исследования органических соединений на биологическую активность. Создание новых биологически активных веществ – динамично развивающаяся область, постоянно претерпевающая как количественные, так и качественные изменения. Появляются новые термины, характеризующие биологическую активность, например, “Drugs Modulating Gene Expression”, “Transcription Factor Ligands”, “Translation Initiation Factor Inhibitors” [260] или “Modulators of Alternative Splicing” [241], и др. Усложняется наше понимание связей между молекулярными механизмами действия и вызываемыми ими фармакотерапевтическими эффектами, что привело к появлению и развитию «сетевой фармакологии» [333]. Соответственно, необходимы постоянные усилия, направленные не только на то, чтобы пополнять обучающую выборку PASS новыми данными о структуре и биологической активности органических соединений, но и существенным образом уточнять понятийный аппарат описания химико-биологических взаимодействий в ряду «лиганд – мишень – биологический процесс – болезнь» [436].

Кроме того, необходимо отметить, что критерии отнесения соединений к «активным» и «неактивным» также изменяются со временем. В случае исследования новых мишеней, для которых лиганды либо не известны, либо их активность сравнительно невысока, соединения со значениями  $IC_{50} < 100$  мкМ могут рассматриваться как активные. Если для рассматри-

ваемой мишени уже известны вещества, действующие в микромолярных или даже субмикромолярных концентрациях, этот порог снижается до  $IC_{50} < 10$  мкМ, или даже до  $IC_{50} < 1$  мкМ. Сложности интерпретации количественных данных об активности также связаны с различием методик экспериментального тестирования [383, 478, 513]. Отчасти вносимые этими факторами погрешности компенсируются статистической устойчивостью используемого в PASS подхода [437].

Необходимо помнить, что PASS прогнозирует возможность проявления биологической активности конкретным соединением, однако не позволяет сделать каких-либо умозаключений относительно величины активности и условий экспериментального тестирования (доза, путь введения, биологический объект, пол, возраст и т.п.), при которых эта активность может проявиться. Таким образом, PASS позволяет сузить область экспериментального тестирования в отношении конкретных соединений, однако любой прогноз необходимо подтверждать экспериментом.

Особую осторожность следует проявлять при интерпретации прогнозируемых PASS побочных или токсических эффектов, поскольку эти эффекты могут не только проявляться при существенно более высоких, в сравнении с терапевтическими, дозах, но также могут наблюдаться у сравнительно небольших групп пациентов (известно, что многие побочные эффекты возникают вследствие идиосинкратических реакций на прием лекарств) [354].

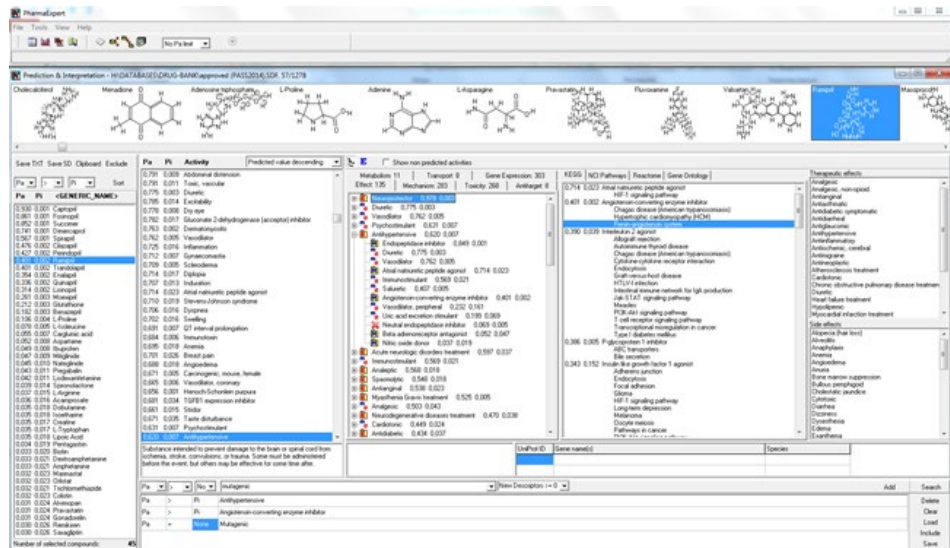
Следует также подчеркнуть, что PASS не может предсказать, станет ли конкретное вещество лекарственным препаратом, поскольку это зависит от ряда различных факторов. Предсказание, однако, может помочь определить, на какие виды биологической активности следует протестировать анализируемое соединение в первую очередь, и какие вещества с наибольшей вероятностью могут проявить требуемые виды активности.

Перечень прогнозируемых PASS видов биологической активности включает в себя как фармакотерапевтические эффекты, так и механизмы действия, что позволяет использовать PASS для решения различных задач при поиске и создании новых лекарственных препаратов:

- идентифицировать, какие соединения следует синтезировать в первую очередь или отобрать наиболее перспективные соединения среди доступных образцов, как потенциально обладающие требуемым видом биологической активности;
- определить, какие тесты являются наиболее релевантными для выборки соединений из конкретного химического класса;
- найти новые соединения с требуемым набором видов биологической активности среди доступных образцов из собственных или коммерчески доступных баз данных;
- выявить новые эффекты и/или механизмы действия для известных фармакологических веществ.

Для интерпретации результатов прогноза PASS и поиска соединений с требуемыми профилями биологической активности нами разработана компьютерная программа PharmaExpert [436]. Это экспертная система,

позволяющая визуализировать возможные причинно-следственные взаимосвязи между фармакологическими эффектами и механизмами действия фармакологических веществ, осуществлять поиск соединений с множественными механизмами фармакологического действия, проводить поиск вероятных положительных и негативных фармакокинетических и фармакодинамических межлекарственных взаимодействий. На рис. 16 приведен интерфейс программы PharmaExpert, частично иллюстрирующий ее функциональность.



**Рис. 16.** Общий вид программы PharmaExpert с иллюстрацией визуализации взаимосвязей «механизм-эффект» и результата поиска соединений по запросу «Antihypertensive AND Angiotensin converting enzyme inhibitor NOT Mutagenic»

Рассмотрим некоторые примеры практического применения программ PASS и PharmaExpert в поиске и разработке новых фармакологических веществ.

В рамках международного проекта INTAS нами был выполнен прогноз анксиолитического действия 5494 виртуальных структур из различных химических классов (тиазолы, пиразолы, изатины, имидазолы и др.), на основе которого было отобрано 8 наиболее перспективных соединений для синтеза и тестирования целевой активности. Соединения были синтезированы и исследованы по стандартным фармакологическим тестам на лабораторных животных. Шесть из восьми исследованных соединений проявили анксиолитическую активность на уровне или выше препарата сравнения Медазепам. Структурные формулы пяти исследованных соединений существенно отличались от структуры известных анксиолитиков, что позволило отнести их к классу NCE (New Chemical Entities), то есть соединений, относящихся

к химическим классам, в которых анксиолитическая активность ранее не была установлена [299].

С целью поиска новых антигипертензивных веществ, обладающих дуальными механизмами действия, с использованием PASS было выполнено прогнозирование ассоциированных с этим эффектом 30 молекулярных механизмов действия для 183462 молекул из баз данных компаний AsInEx и ChemBridge. Тестирование *in vitro* четырех соединений, для которых было предсказано ингибирование ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и нейтральной эндопептидазы (NEP), подтвердило наличие у них прогнозируемых видов активности (для АСЕ значения  $IC_{50} = 10^{-7} - 10^{-9}$  М, для NEP значения  $IC_{50} = 10^{-5}$  М). Также на основе прогноза были выявлены вещества с такими дуальными механизмами действия, комбинации которых ранее не были описаны в литературе [391].

Компанией «Oriflame Skin Research Institute» (Швеция) было показано, что ацетил аспарагиновая кислота (ААА) проявляет омолаживающие кожу свойства (anti-ageing action), однако механизм этого действия оставался неясным [301]. Прогноз спектра биологической активности с использованием PASS показал, что ААА может стимулировать регенерацию кератиноцитов благодаря ингибированию действия матричных металлопротеиназ 1–3 и экспрессии F-актина. Проведенные *in vitro* исследования полностью подтвердили результаты прогноза PASS, несмотря на то, что указанные выше виды биологической активности прогнозировались с невысокими вероятностями.

Прогноз спектров биологической активности для разрешенных к медицинскому применению лекарственных препаратов позволил предположить, что ряд антигипертензивных средств, ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента, включая Каптоприл, Эналаприл, Рамиприл и др., может обладать ноотропным действием [80]. Ноотропную активность трех препаратов этого класса исследовали на мышах по тесту спонтанной ориентации (поведения патрулирования) в крестообразном лабиринте. Было показано, что Периндоприл в дозе 1 мг/кг, а Квинаприл и Моноприл в дозе 10 мг/кг вызывают улучшение показателей поведения патрулирования лабиринта, сходным образом с эффектами референсных ноотропных препаратов Пирацетама и Меклофеноксата (в дозах 300 и 120 мг/кг соответственно). Установленное ноотропное действие этих ингибиторов АПФ не связано с их антигипертензивным эффектом, поскольку ноотропное действие имело место лишь при относительно малых дозах периндоприла, квинаприла и моноприла, и исчезало при дальнейшем увеличении дозы. Выявление ноотропных свойств у антигипертензивных препаратов открывает возможности для их нового применения в медицинской практике, что было впоследствии подтверждено в клинике [296].

Ссылки на дополнительные примеры применения PASS для поиска новых фармакологических веществ могут быть найдены в Google Scholar [498].

Нами также разработана программа GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) [59], которая позволяет строить QSAR мо-

дели на основе обучающих выборок, содержащих информацию о структуре и количественных характеристиках активности ( $IC_{50}$ ,  $EC_{50}$ ,  $LD_{50}$  и др.). В отличие от PASS, прогнозирующей вероятность наличия той или иной БА у анализируемого ХС на качественном уровне (активно/неактивно) на основе MNA дескрипторов и метода «наивный Байес», GUSAR предназначен для анализа количественных взаимосвязей структура-активность с использованием QNA дескрипторов и метода самосогласованной регрессии. На ряде примеров продемонстрированы преимущества реализованного в GUSAR подхода по сравнению с широко используемыми для построения QSAR моделей методами CoMFA, CoMSIA, Golpe/GRID, HQSAR и др. [288].

С использованием программ PASS и GUSAR нами реализован ряд веб-сервисов, объединенных в единую информационно-вычислительную платформу Way2Drug [65].

## 2.8. Веб-сервисы для прогнозирования биологической активности и других свойств фармакологических веществ

Появление свободно-доступных через Интернет баз данных, содержащих информацию о структуре и биологической активности химических соединений [253, 275, 440], создало необходимые предпосылки для развития методов дизайна лекарств, основанных на структуре лигандов и позволяющих прогнозировать профили биологической активности для новых веществ через Интернет [255, 460, 474, 475, 479, 480]. Для прогноза биологической активности используется либо анализ структурного сходства (например, Swiss Target Prediction), либо методы машинного обучения (например, ChemProt).

Программа PASSOnline (исходное название PASS INet) стала первым в мире свободно-доступным веб-ресурсом [127, 394], позволявшим пользователям осуществлять прогнозирование спектров биологической активности через Интернет, что было отмечено в недавней публикации Андреаса Бендера с сотрудниками: «*One of the earliest and most widely used examples of datamining target elucidation is the continuously curated and expanded Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) software, which was assimilated from the bioactivities of more than 270,000 compound-ligand pairs*» [409].

В настоящее время с помощью свободно-доступного в интернете веб-ресурса PASS Online можно прогнозировать около 4000 видов биологической активности со средней точностью прогноза ~95%. Число зарегистрированных пользователей PASS Online насчитывает свыше 23000 человек из 100 стран мира; ими получены результаты прогноза спектров БА для более чем 760000 молекул. Независимыми от разработчиков программы исследователями опубликовано свыше 600 работ, в которых приведены результаты прогноза спектров БА изучаемых ими ХС (частично работы, опубликованные в 2001–2013 г.г., рассмотрены в обзоре [287]). PASSOnline широко исполь-



зуется российскими учеными, аспирантами и студентами с целью отбора наиболее перспективных соединений для органического синтеза и определения оптимальных направлений тестирования их биологической активности [418, 448, 500].

Мы провели несколько компьютерных экспериментов по сравнению предсказательной способности PASS Online с другими, свободно-доступными через Интернет, веб-ресурсами.

В 2008 году отличных от PASS веб-ресурсов в Интернете, прогнозирующих спектры биологической активности веществ, не было обнаружено; поэтому для сравнения качества прогноза мы сопоставили между собой результаты оценки некоторых других характеристик с применением различных методов [298]. Наилучшее согласие между результатами прогноза было получено для величины коэффициента распределения «н-октанол–вода»  $\log P$  (для семи методов коэффициенты корреляции  $R$  варьировали от 0,65 до 0,90); менее согласованные между собой результаты были получены для прогноза растворимости в воде ( $R = 0,01 - 0,73$  для четырех методов) и параметра «drug-likeness» ( $R = 0,19 - 0,73$  для трех методов). Качество прогноза PASS было оценено на основе анализа независимых от авторов программы публикаций: было найдено 15 работ, в которых результаты прогноза были подтверждены в эксперименте для веществ, принадлежащих к различным химическим классам, и разнообразных видов биологической активности.

В 2016 году для веществ из тестовой выборки лекарственных препаратов, разрешенных к медицинскому применению в 2014 г., были проведены оценки качества прогноза с использованием четырех веб-ресурсов [53]. Оказалось, что значения чувствительности  $S$  для четырех рассмотренных методов убывают в следующем порядке: PASS > SuperPred > DRAR-CPI > SwissTargetPrediction ( $S = 0,95; 0,53; 0,41; 0,37$ ). На основе полученных результатов мы пришли к выводу о преимуществе реализованных в PASS дескрипторов MNA и алгоритма классификации, по сравнению с используемыми в SuperPred и SwissTargetPrediction методах оценки по сходству или поиску ассоциаций на основе молекулярного докинга в DRAR-CPI.

В 2017 году было сопоставлено качество прогноза исходных и репозиционированных фармакотерапевтических эффектов с использованием шести доступных в Интернете веб-ресурсов (ChemProt, PASS, SEA, SuperPred, SwissTargetPrediction, TargetHunter) с использованием двух тестовых выборок: 50 репозиционированных лекарств и 12 препаратов, недавно запатентованных по новому назначению [416]. Для первой выборки значения чувствительности варьировали от 0,64 (TarPred) до 1,00 (PASS) для исходных показаний, и от 0,64 (TarPred) до 0,98 (PASS) для репозиционированных показаний. Для второй выборки - от 0,08 (SuperPred) до 1,00 (PASS) для исходных показаний, и от 0,00 (SuperPred) до 1,00 (PASS) для репозиционированных показаний. Таким образом был сделан вывод о «самодостаточности» прогноза PASS и отсутствии необходимости консенсусных прогнозов на основе комбинирования результатов PASS и каких-либо других веб-ресурсов.

Нами было разработано 16 свободно-доступных в Интернете прогностических веб-ресурсов на основе специализированных версий PASS, прогнозирующих новые категории видов биологической активности, а также на основе QSAR моделей, построенных в программе GUSAR. Все эти веб-ресурсы, перечень которых приведен в таблице 2, представлены в настоящее время на платформе Way2Drug [54].

**Табл. 2.** Перечень веб-ресурсов, представленных на платформе Way2Drug

Название, ссылка	Описание веб-ресурса	Адрес в Интернете
PASS Online [394]	Прогноз свыше 4000 видов биологической активности	<a href="http://www.way2drug.com/passonline">http://www.way2drug.com/passonline</a>
PASS Targets [433]	Прогноз взаимодействия с молекулярными мишенями	<a href="http://www.way2drug.com/passtargets/">http://www.way2drug.com/passtargets/</a>
KinScreen	Прогноз взаимодействия фармакологических веществ с кинемом человека	<a href="http://www.way2drug.com/KinScreen">http://www.way2drug.com/KinScreen</a>
DIGEP-Pred [393]	Прогноз влияния лекарств на генную экспрессию	<a href="http://www.way2drug.com/ge/">http://www.way2drug.com/ge/</a>
PASS CLC Pred [390]	Прогноз взаимодействия с опухолевыми и неопухолевыми клеточными линиями	<a href="http://www.way2drug.com/Cell-line/">http://www.way2drug.com/Cell-line/</a>
AntiHIV-Pred [471]	Прогноз антиретровирусной активности и эффектов, связанных с коморбидностями ВИЧ-инфекции	<a href="http://www.way2drug.com/hiv/">http://www.way2drug.com/hiv/</a>
AntiBac-Pred [432]	Прогноз антибактериальной активности	<a href="http://www.way2drug.com/antibac">http://www.way2drug.com/antibac</a>
SOMP: Sites of Metabolism Prediction [449]	Прогноз сайтов метаболизма фармакологических веществ	<a href="http://www.way2drug.com/SOMP/">http://www.way2drug.com/SOMP/</a>
SMP: Substrate/Metabolite Specificity Prediction [451]	Прогноз специфичности субстратов и метаболитов по отношению к ферментам биотрансформации	<a href="http://www.way2drug.com/SMP/">http://www.way2drug.com/SMP/</a>
RA: Reacting Atoms [453]	Прогноз сайтов биотрансформации	<a href="http://www.way2drug.com/RA/">http://www.way2drug.com/RA/</a>
MetaTox [451, 452]	Прогноз токсичности с учетом метаболизма	<a href="http://way2drug.com/mg2/">http://way2drug.com/mg2/</a>
Acute rat toxicity [395]	Прогноз острой токсичности для крыс при четырех путях введения препарата	<a href="http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html">http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html</a>
Antitarget prediction [519]	Прогноз взаимодействия с нежелательными мишенями	<a href="http://www.way2drug.com/gusar/antitargets.html">http://www.way2drug.com/gusar/antitargets.html</a>
ROSC-Pred [396]	Прогноз органо-специфичной канцерогенности	<a href="http://www.way2drug.com/ROSC">http://www.way2drug.com/ROSC</a>

ADVER-Pred [353]	Прогноз побочного действия фармакологических веществ на сердечно-сосудистую и гепатобилиарную систему	<a href="http://www.way2drug.com/adverpred/">http://www.way2drug.com/adverpred/</a>
DDI-Pred [272]	Прогноз межлекарственного взаимодействия	<a href="http://way2drug.com/ddi/">http://way2drug.com/ddi/</a>

При разработке этих веб-ресурсов была проведена большая подготовительная работа по подготовке специализированных обучающих выборок, поскольку, как уже говорилось выше, качество построенных QSAR зависимостей или классификационных моделей существенным образом зависит от качества данных, на которых проводится обучение. Кроме того, для прогноза метаболизма и межлекарственного взаимодействия были разработаны специальные структурные дескрипторы (LMNA – Labeled Multilevel Neighborhoods of Atoms и PoSMNA – Pairs of Substances Multilevel Neighborhoods of Atoms, соответственно), а также проведена модификация соответствующих математических методов для описания зависимостей «структура-свойство». Была проведена тщательная валидация построенных классификаторов, как на основе скользящего контроля с исключением по одному, так и на основе независимых тестовых выборок. Сравнение с опубликованными в литературе результатами показало, что разработанные нами методы не уступают, а в ряде случаев превосходят имевшиеся ранее подходы.

В рамках Российско-Индийского проекта РФФ-DST на платформе Way2Drug был реализован информационно-вычислительный ресурс по репозиционированию лекарств [65]. Создана база данных по ~4000 лекарственных субстанций, разрешенных к медицинскому применению в США, России, Индии, и других странах, содержащая информацию о наименованиях препаратов, фармакотерапевтических показаниях, механизмах действия. Имеются гипертекстовые ссылки на документы в базах данных FDA, ChEMBL, UniProt, PDB; реализована возможность прогноза «в один клик» 4000 тысяч видов биологической активности с помощью программы PASS. Подготовлена база знаний по фармакологическим мишеням, воздействие на которые используется для терапии онкологических заболеваний, диабета, туберкулеза, эпилепсии, малярии, туберкулеза, лейшмании, шисостомоза. С использованием разработанной нами вычислительной технологии найдены новые соединения, обладающие противоопухолевым действием [476], и выявлено ранее неизвестное антидепрессантное действие у фитокомпонентов лекарственного растения *Achyranthes aspera* [302].

## 2.9. Прогнозирование ADMET характеристик

Поскольку шансы у фармакологического вещества стать лекарственным препаратом существенно зависят от всей совокупности его фармакодинамических и фармакокинетических характеристик, прогнозирование

на ранних стадиях разработки таких параметров, как абсорбция, распределение в организме, метаболизм, экскреция (выведение из организма) и токсичность (ADMET – Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity) приобретает особое значение. В предыдущем разделе мы привели информацию о разработанных нами веб-ресурсах для прогнозирования метаболизма и токсичности лекарственных-подобных соединений и привели ссылки на соответствующие публикации. Здесь же остановимся вкратце на подходах к прогнозированию других перечисленных выше характеристик.

По-видимому, первые попытки оценить в комплексе шансы изучаемых фармакологических веществ стать разрешенным к медицинскому применению лекарственным препаратом связаны с концепцией «drug-likeness» (лекарственного подобия) [367, 494]. Крис Липинский с соавт. предложили в 1997 году так называемое «Правило пяти» [398], согласно которому для хорошей абсорбции при пероральном приеме характеристики соединения должны удовлетворять следующим условиям: (1) молекулярный вес (MW) – не более 500 а.е.м.; (2) коэффициент распределения октанол-вода (AlogP) – не более 5; (3) число атомов, являющихся донорами водородной связи (HBDs) – не более пяти; (4) число атомов, являющихся акцепторами водородной связи (HBAs) – не более 10. Согласно Правилу Липинского, молекула не будет проявлять активность при пероральном приеме в случае нарушения двух или более из этих четырех условий. Однако эти правила были не применимы, например, по отношению к природным соединениям, которые обладают достаточно сложной структурой, а сами правила были разработаны на основе анализа относительно простых фармакологических веществ. В связи с этим, другими авторами были предложены модифицированные «Правила», однако в ряде исследований было показано, что применимость «фильтров», основанных на физико-химических характеристиках молекул, имеет существенные ограничения [244, 282, 300, 415, 426, 504].

Современные рекомендации для медицинских химиков по дизайну лекарственных-подобных соединений учитывают такие характеристики, как растворимость, проницаемость через различные биологические барьеры, метаболическая стабильность, структурная ригидность, значения рKa, способность к образованию водородных связей, взаимодействие с транспортерами, а для препаратов центрального действия – также проницаемость через гематоэнцефалический барьер [306].

Наряду с эмпирическими правилами оценки фармакокинетических характеристик фармакологических веществ, разрабатывается также большое число расчетных методов [234, 256, 404]. К сожалению, значительная часть компьютерных программ, предназначенных для оценки ADMET характеристик фармакологических веществ доступна только на коммерческой основе. Это такие программы как: QikProp компании Schrodinger [458], GastroPlus и ADMET Predictor компании Simulation Plus, Inc. [464], PhysChem Suite,

ADME Suite и Tox Suite компании ACD/Lab [230], Discovery Studio ADMET Software компании Biovia [246], StarDrop компании Optibrium [427].

Из свободно доступных в сети Интернет вычислительных ресурсов отметим ADMET Prediction Service [231] разработанный сотрудниками Лаборатории медицинской химии Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова.

В то же время, необходимо отметить, что использование фильтров на основе расчетных ADMET характеристик для «отсеивания» молекул, не удовлетворяющих рекомендуемым значениям параметров, необходимо проводить с определенной долей осторожности. Во-первых, значительная доля разрешенных к медицинскому применению лекарственных препаратов не удовлетворяет этим рекомендациям (ярким примером является применяемая в течение более 100 лет в медицине ацетилсалициловая кислота, для которой оценка «drug-likeness» равняется 0,302). Во-вторых, в значительном числе фармацевтических исследований открытие «хитов» происходило на основе молекул, не удовлетворяющих рекомендуемым значениям, с последующей оптимизацией их до соединений-лидеров, которые уже соответствовали рекомендациям. И, наконец, компьютерные прогнозы необходимо подтверждать в последующих экспериментальных исследованиях: наряду с «activity cliffs» могут существовать и «property cliffs», что может привести к неоправданной потере ценного фармакологического вещества на ранних стадиях исследований.

Таким образом, фармацевтическое исследование представляет собой сложный многоэтапный процесс, требующий участия специалистов многих дисциплин, и базирующийся на самой современной информации. Поскольку фармацевтическая разработка требует чрезвычайно больших финансовых, временных и человеческих ресурсов, а также сопряжена с высокими рисками неудач [270], повышение эффективности поиска и конструирования новых фармакологических веществ требует применения современных методов медицинской биоинформатики.

Вильям Йоргенсен в аналитическом обзоре, опубликованном в журнале Science в 2004 году [358], очень четко сформулировал проблему использования компьютерных методов в создании лекарств: ««Есть ли хоть один пример того, что продаваемое в аптеке лекарство было разработано с помощью компьютера? Когда меня спрашивают об этом, я вспоминаю профессорскую мантру «Любой вопрос – это хороший вопрос», предчувствуя, что ожидаемый ответ – «Нет». В этом случае задававший вопрос сможет вернуться в лабораторию в твердой уверенности, что его выбор не тратьте время на изучение компьютерной химии является мудрым решением. Реальность, однако, такова, что сегодня использование компьютеров и вычислительных методов пронизывает все аспекты открытия лекарств. Наиболее квалифицированные в области вычислительных методов конструирования лекарств специалисты обладают существенным преимуществом в разработке оригинальных фармакологических веществ, что позволяет им создавать новые

лекарственные препараты с меньшими временными и финансовыми затратами, нежели их конкуренты».

В настоящее время медицинская биоинформатика перестает быть всего лишь «поставщиком» математических методов и компьютерных программ для анализа данных. Это – мультидисциплинарная область науки, интегрирующая разнородные химические, биологические и медицинские данные с целью извлечения из них полезной информации и генерации новых знаний. Сравнительное рассмотрение в биологических образцах в норме и при различных заболеваниях геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных и других экспериментальных данных позволяет идентифицировать биомаркеры, которые могут быть использованы для повышения качества диагностики, а также фармакологические мишени, воздействие на которые может привести к нормализации патологических процессов. Анализ ассоциаций между характеристиками фармакологических веществ, молекулярных мишеней, регуляторных сигнальных и метаболических сетей, модуляции процессов транскрипции и трансляции, ингибирования белок-белковых взаимодействий создает фундаментальную основу для уточнения патофизиологических механизмов возникновения заболеваний на молекулярном, клеточном, органно-тканевом и организменном уровнях организации биологических систем, и установления наиболее эффективных направлений для их профилактики и терапии. Изучение межиндивидуальных структурно-функциональных особенностей биологических и патофизиологических процессов в перспективе позволит определять и применять в клинической практике наиболее эффективные подходы к персонализации терапии.

## Глава 3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

### 3.1. Фармацевтическая разработка и концепция «Качество путём разработки»

В соответствии с российскими требованиями: «качество лекарственного средства - соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа». В международных источниках имеются различные определения этого термина, однако они, как правило, связаны с пригодностью к использованию по назначению, т.е. с клинической ценностью препаратов. Одна из признанных на международном уровне трактовок понятия «качество» в фармацевтической отрасли сформулирована следующим образом: «надлежащее фармацевтическое качество представляет собой приемлемо низкий уровень риска неудачи в достижении желаемых клинических свойств» (Жанет Вудкок, комиссар FDA США, 2004, на базе формулировок, предложенных представителями фирмы Мерк).

Многие зарубежные специалисты разделяют понятия «соблюдение официальных требований (compliance)» и «обеспечение качества» (quality assurance). Например, на фирме Ново Нордиск различают три уровня качества: 1-й - соблюдение требований (compliance), чтобы получить допуск на рынок, 2-й – качество продуктов и услуг, чтобы выдержать конкуренцию, и 3-й – психологическая установка работников на качество (Quality mindset), чтобы добиваться совершенства.

Цель фармацевтической разработки заключается в создании качественного препарата и процесса его производства, однородно придающего препарату необходимые функциональные характеристики [346].

Ведущие мировые производители лекарственных средств еще в середине прошлого века начали по своей инициативе проводить в рамках трансляционных исследований по созданию новых препаратов углубленное изучение физико-химических свойств активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и упаковочных материалов. Особое внимание при этом уделялось выбору наиболее технологичных составов и определению совместимости компонентов будущей лекарственной формы.

В регуляторной практике существует механизм, некогда описанный британским специалистом в области GMP Дж. Шарпом. Он сформулировал правило поднимающейся спирали или «спираль Шарпа» (Рис. 17) [94]. В соответствии с этим принципом инновации в сфере обеспечения качества ЛС первоначально используются отдельными производителями на добро-

вольной основе, потом наиболее ценные из них, получившие широкое распространение, становятся обязательными, эта практика нашла отражение в регуляторных требованиях.

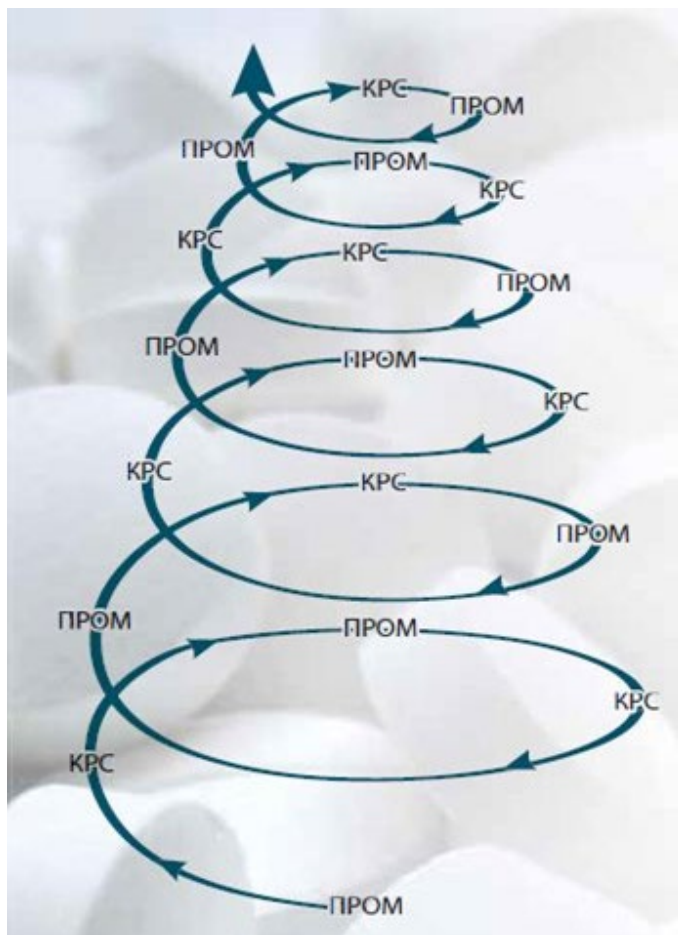


Рис. 17. «Спираль Шарпа», где ПРОМ – промышленность, КРС – контрольно-разрешительная система

В 60-х годах прошлого столетия в отраслевую нормативную базу Европейского союза были введены методические указания в отношении фармацевтических аспектов разработки (Development pharmaceuticals). Они предусматривали включение в регистрационное досье на новый препарат обоснования выбора предложенных состава и технологии производства дозированной формы. Аналогично этому в США в регистрационное досье на препарат в обязательном порядке включался отчёт о его разработке (Development report).



В начале 2000 годов в рамках ICH был согласован формат регистрационного досье: Общий технический документ (CTD, ICH M4). Одним из разделов этого документа (3.2.P.2) предусматривается представление материалов о результатах проведенных исследованиях по разработке заявленных на регистрацию лекарственных препаратов.

В течение 2002 г. года отраслевой регуляторный орган США (Администрация по пищевым и лекарственным продуктам – FDA) опубликовал серию стратегических документов, объединённых позднее в пакет под названием Американская инициатива «Правила GMP для 21 века – риск-ориентированный подход». Инициатива основывалась на тезисе об устаревании «классических» правил GMP и содержала предложение создать новую отраслевую систему качества. Центральным её элементом был анализ рисков для потребителей лекарств – пациентов.

Предложенная стратегия усиления контроля и надзора в сфере производства ЛС включала следующие основные направления:

- Сближение практики регистрации препаратов, производства по GMP и инспектирования по GMP (интегрированный подход к «регуляторике»);
- Новые подходы к разработке состава и технологии производства ГЛС: углублённая научная база, качество через проект (Quality by Design), пространство проектных параметров или проектное поле (Design space);
- Новые формы контроля производства: процессно-аналитическая технология (PAT), испытания для выпуска серий в реальном времени;
- Управление рисками для качества продукции;
- Укрепление систем качества фармацевтических производителей;
- Совершенствование практики инспектирования по GMP;
- Международная гармонизация требований GMP и расширение международного сотрудничества по всем перечисленным направлениям.

В 2003 г. в результате обсуждения инициативы FDA на семинаре ICH по GMP в Брюсселе были согласованы основные положения новой идеологии обеспечения качества лекарственных средств (т. н. «видение ситуации» - vision) и план действий по разработке современных, гармонизированных на глобальном уровне стандартов качества. Согласованная идеология в отношении цели реформ в этой сфере была сформулирована следующим образом: гармонизированная (отраслевая) система качества, применимая в течение всего жизненного цикла лекарственного продукта, основанная на интегрированном подходе к управлению рисками и к научным данным. В дальнейшем эта идеология получила название «фармацевтическая система качества».

Работа по внедрению в жизнь такой идеологии началась в трех направлениях: научная база создания новых препаратов, управление рисками и использование систем качества. В 2005 г. стороны согласовали два документа: ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q9 «Управление рисками для качества». Вскоре, в 2008 г. появилось третье руководство: ICH Q10 «Фармацевтическая система качества». Разработчики руководств обращали

внимание на то, что непризнание одного из них крайне затруднило бы использование двух других.

Руководство ICH Q8 появилось в результате компромисса между позициями участников процесса гармонизации. Документ состоит из двух частей. Часть I основана на материалах Евросоюза – она посвящена фармацевтической разработке и содержит развёрнутые методические указания по реализации традиционного подхода к созданию лекарственных форм новых препаратов. Часть II отражает вклад американской стороны – в ней изложена инновационная концепция «качество путём разработки», включая понятия «пространство проектных параметров», «процессно-аналитическая технология» (PAT) и др.

Таким образом, две темы – фармацевтическая разработка и концепция «качество путём разработки» тесно связаны между собой. Ключевым элементом понятия «фармацевтическая разработка» являются указания о подготовке раздела 3.2.P.2 «Общего технического документа» (в формате M4). В отличие от этого, концепция «качество путём разработки» является не более чем рекомендацией компаниям, способным и готовым проводить трансляционные исследования на высоком научном и методическом уровне.

Имеются определённые различия в трактовке концепции QbD в Европе и США. Для европейских специалистов QbD включает такие подходы, как пространство проектных параметров, формальное планирование экспериментов (DoE), PAT и выпуск в реальном времени. В отличие от этого в США термин QbD означает примерно то же, что фармацевтическая разработка: проводимые на современном уровне исследования по обеспечению устойчивого, надёжно воспроизводимого *in vivo* действия готового препарата в соответствии с заранее составленным планом. Американские специалисты практически не используют гармонизированный термин «фармацевтическая разработка».

### **3.2. Место фармацевтической разработки в создании лекарственных препаратов**

Руководство ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» является научно-методической базой процесса создания лекарственной формы нового препарата. Значение руководства в том, что оно содержит рекомендации относительно содержания раздела 3.2.P.2 «Общего технического документа» (ОТД), т.е. стандартной заявки на регистрацию лекарственных препаратов. Поскольку ОТД признан российским законодательством как формат регистрационного досье, это руководство имеет прямое отношение и к отечественной регуляторной системе.

Следует отметить, что понятие качество лекарственных препаратов в этом документе тесно связывается со знаниями о препаратах и о процессах их производства. Важным аспектом знаний является понимание причин

вариабельности свойств материалов и параметров процессов в сочетании с пониманием ожидаемых пределов этой вариабельности.

Данные о вариабельности используются при выборе элементов стратегии контроля в процессе производства и в валидационных исследованиях. На их основе устанавливаются параметры внутрипроизводственного контроля: контрольные точки и допустимые пределы отклонений контролируемых показателей. Эти же данные используются для подготовки спецификаций производителя и фармакопейных статей. Сказанное означает, что руководство связано не только с процедурой регистрации препаратов, но и с правилами GMP, а также с фармакопейной программой.

Как известно, руководства ICH, в т.ч. и Q8, предназначены преимущественно для разработчиков инновационных препаратов, содержащих оригинальные молекулы. Между тем аналогичные исследования крайне важны и при создании воспроизведённых препаратов. В связи с появлением новых вспомогательных веществ и форм упаковки, а также новой технологической аппаратуры дженериковые копии многих брендов, поступивших в оборот десятки лет назад, в настоящее время производятся с иным составом и иными методами. Соответственно, их биодоступность и стабильность, а, следовательно, также эффективность и безопасность, могут существенно меняться.

С учётом этого рекомендации по фармацевтической разработке дженериков были сформулированы в документах ВОЗ. В них отмечалась необходимость изучения критических характеристик исходных материалов и параметров технологических процессов. В докладах профильного Комитета экспертов ВОЗ указано, что для целей обеспечения качества лекарственных препаратов данные по фармацевтической разработке должны составлять неотъемлемую часть регистрационных досье.

В процессе фармацевтической разработки определяются те свойства фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, укупорочных систем контейнера и производственных процессов, которые являются ключевыми (критическими) для качества препарата, и обосновываются стратегии их контроля. Критические показатели состава и параметры процесса, как правило, определяются посредством оценки, насколько их изменение влияет на качество лекарственного препарата. Кроме того, разработчик вправе провести исследования, которые могут расширить знания о функциональных характеристиках препарата в более широком диапазоне показателей качества субстанций, возможностей их обработки и параметров процесса. Включение этих дополнительных сведений в отчет о фармацевтической разработке позволяет продемонстрировать большую степень понимания многих характеристик. В некоторых случаях появляются возможности для разработки более гибких регуляторных подходов, например, в целях содействия:

– регуляторным решениям, основанным на риске (экспертизы и инспекции);

- усовершенствованию процесса производства в пределах одобренного проектного поля, описанного в регистрационном досье (без дополнительной регуляторной экспертизы);
- снижению вносимых изменений в регистрационное досье;
- контролю качества в реальном времени, влекущему снижению выпускающих испытаний готового препарата.

В целях реализации такой гибкости разработчик должен показать глубокое знание функциональных характеристик препарата в широком диапазоне показателей качества субстанций, возможностей процесса производства и параметров процесса. Правильное использование принципов управления рисками для качества может оказаться полезным при расстановке приоритетов между дополнительными исследованиями по фармацевтической разработке, проводимыми в целях сбора таких знаний. Следует понимать, что основой информации, поданной в досье для регуляторной экспертизы служит уровень полученных знаний, а не объем данных.

Для пояснения процессов, связанных с фармацевтической разработкой, выделим её важнейшие этапы. Первый из них, обозначаемый иногда как предварительные исследования компонентов (preformulation studies), направлен на изучение физико-химических свойств индивидуальных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Цель его – выявление критических характеристик исходных материалов, влияющих на качество готового продукта.

Требуемое качество АФС зависит от её использования в составе лекарственного препарата, а также от знания и понимания физических, химических, биологических и микробиологических свойств и характеристик, способных повлиять на разработку лекарственного препарата (например, растворимость АФС способна повлиять на выбор лекарственной формы). Целевой профиль качества препарата (ЦПКП), потенциальные критические показатели качества (КПК) лекарственного препарата и предыдущий опыт производства родственных продуктов, может помочь выявить потенциальные КПК активной фармацевтической субстанции. Знание и понимание КПК может углубляться в процессе разработки.

Изучаются, в частности гранулометрический состав, форма и свойства (behavior) кристаллов, поверхностная энергия, содержание воды (контроль гидратов), гигроскопичность, полиморфизм, включая псевдополиморфы, и др. Результаты используются при разработке спецификаций для входного контроля и на этой основе – для выбора поставщиков.

Важность таких исследований определяется тем фактом, что до 50% проблем с технологией и качеством готовых форм (сыпучесть гранул, процесс таблетирования, распадаемость и растворимость твердых оральных форм и т.п.) зависит от фармацевтических субстанций. Хорошо известно, что соблюдение фармакопейных требований к АФС и вспомогательным веществам недостаточно для обеспечения устойчивости процессов и желаемых фармакокинетических свойств многих готовых лекарственных форм (ГЛФ).

Для разных АФС и ГЛФ важными могут оказаться различные характеристики. Размер частиц АФС часто является критическим при разработке твердых дозированных лекарственных форм. Так, например, уровень в крови противогрибкового препарата гризеофульвин возрастает вдвое при уменьшении размера частиц АФС с 10 микрон до 2,6 микрон.

Полиформы ряда субстанций отличаются между собой по биодоступности, стабильности и технологичности. Для анализа полиморфных модификаций используются рентгеновские, спектральные и термические методы. Хиральные модификации могут по-разному взаимодействовать с ферментами и рецепторами в организме. Исследования хиральных веществ проводятся с помощью хиральной хроматографии, капиллярного электрофореза, дисперсии оптического вращения, спектроскопии ЯМР и других методов.

Примеси являются важными критическими показателями качества активной фармацевтической субстанции ввиду потенциального их влияния на безопасность лекарственного препарата. К примесям химических соединений относятся органические примеси (включая потенциально мутагенные примеси), неорганические примеси, (например, остаточные металлы) и остаточные растворители. Необходимо понимать процесс образования примесей, их дальнейшие изменения (вступает ли примесь в реакции, изменяет ли примесь свою химическую структуру), процесс очистки от них (удаляется ли примесь посредством кристаллизации, экстракции и т.д.), а также связь этих примесей с конечными примесями, которые в конечном итоге становятся критическими показателями качества АФС.

Примеси биотехнологических/биологических препаратов могут быть производственными и родственными. К производственным примесям относятся примеси, связанные с клеточным субстратом (например, белки клетки-хозяина (БКХ) и ДНК клетки-продуцента), примеси, связанные с клеточной культурой (например, компоненты питательной среды), примеси, связанные с последующими процессами (например, вещества, вымываемые из колонок). Установление КПК биотехнологических/биологических препаратов также должно предусматривать анализ контаминантов, включая все привносимые посторонние агенты, которые не являются частью процесса производства (например, контаминация посторонними вирусами, бактериями или микоплазмами).

Установление КПК сложных препаратов может быть затруднительным. Например, биотехнологические/биологические препараты, обычно обладают столь большим числом показателей качества, что практически невозможно полностью оценить влияние на безопасность и эффективность каждого из них. В целях ранжирования показателей качества или расстановки приоритетов для них можно прибегнуть к оценке рисков. Ранее полученные знания можно использовать в начале разработки, а оценку можно повторно обновлять по мере получения результатов разработки (включая данные доклинических и клинических исследований) на протяжении жизненного цикла. Знания о механизме действия и установление биологических ха-

рактических, таких как исследования, направленные на оценку структурно-функциональных зависимостей, могут вносить вклад в оценку рисков некоторых показателей препарата.

Во многих публикациях подчеркивается, что фармакопейными статьями на вспомогательные вещества могут не определяться ни профиль примесей, ни физико-химические характеристики. С учетом этого часто возникает необходимость включать дополнительные требования к закупаемым вспомогательным веществам. Для контроля их качества используются хроматография и различные виды спектроскопии, как-то ИК, БИК и Рамана. Это относится, например, к определению кристаллических свойств гидроксипропилцеллюлозы.

Среди специалистов FDA распространено мнение о том, что не столько биологические свойства АФС, сколько физико-химические характеристики вспомогательных веществ играют определяющую роль в том, как функционируют лекарственные вещества в организме человека.

Выбранные вспомогательные вещества, их концентрации и характеристики, которые могут оказать влияние на действие лекарственного препарата (устойчивость, биодоступность) или возможности производства следует обсудить в отношении соответствующей функции каждого вспомогательного вещества. Такое обсуждение должно включать все вещества, используемые в производстве лекарственного препарата, независимо от того, присутствуют ли они в конечном продукте или нет (например, эмульгатор). При необходимости, должна быть установлена совместимость одних вспомогательных веществ с другими (например, комбинации консервантов в двойной консервирующей системе). Должна быть также подтверждена способность вспомогательных веществ (например, антиоксидантов, усилителей всасывания, разрыхлителей, регуляторов скорости высвобождения) обеспечивать заданные функции и сохранять эффективность в течение предусмотренного срока хранения лекарственного препарата. Информацию об эффективности вспомогательного вещества можно использовать, в зависимости от обстоятельств, для обоснования выбора и качественных характеристик вспомогательного вещества, а также для поддержки обоснования спецификации лекарственного препарата

Известно, что вспомогательные вещества оказывают решающее влияние на фармакокинетические свойства лекарственных форм, в частности на скорость высвобождения лекарственных веществ и их способность проникать сквозь биологические мембраны. Например, дикальций фосфат – наполнитель, используемый в производстве таблеток и капсул, снижает биодоступность тетрациклина. Аналогичное действие в отношении ряда АФС может оказывать стеарат магния, применяемый в качестве лубриканта.

Следующий этап – разработка состава и технологии производства выбранной лекарственной формы. В рамках этих исследований выясняется совместимость субстанций и вспомогательных веществ, определяются критические параметры полупродуктов и технологического процесса, а также

максимальные отклонения этих параметров, в пределах которых качество готового продукта, включая его стабильность, будет считаться приемлемым. Для этого используются такие подходы, как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), изотермальная микрокалориметрия, хроматография после ускоренного испытания стабильности и термогравиметрический анализ (TGA).

На основе полученных результатов устанавливаются критические точки и допуски для поэтапного контроля, а также спецификации для выпускающего контроля готового продукта. Одновременно проведенные исследования способствуют лучшему пониманию процесса, оценке его надежности, предсказуемости. Информация, полученная в результате подобных исследований, является основой управления рисками и создаёт основу для валидации технологических процессов на этапе серийного производства.

В разработке процесса производства необходимо объяснить выбор, контроль и любые усовершенствования технологического процесса. Необходимо учесть имеющиеся возможности процесса производства и подтвердить правильность выбора компонентов. Необходимо проанализировать пригодность используемого оборудования для получения желаемых препаратов. Результаты исследований разработки процесса производства должны служить основанием его усовершенствования, валидации процесса и непрерывной верификации процесса (если применимо), и любых требований к контролям процесса.

При выборе упаковочно-укупорочной системы необходимо учесть целевое применение препарата и пригодность упаковочно-укупорочной системы для хранения и транспортировки (перевозки), включая хранение и перевозку нерасфасованного лекарственного препарата, если применимо.

Изучение микробиологических показателей направлено на выбор и эффективность систем консервирования для препаратов, содержащих противомикробные консерванты, или противомикробную эффективность препаратов, которые сами по себе обладают противомикробными свойствами; в отношении стерильных препаратов – целостность упаковочно-укупорочной системы, поскольку она является фактором предотвращения микробного заражения.

Сведения и знания, получаемые по результатам исследований на этапе фармацевтической разработки и производственного опыта, обеспечивают научное понимание, способствующее созданию проектного поля, спецификаций и внутрипроизводственного контроля.

Результаты исследований по фармацевтической разработке могут служить основой управления рисками для качества. Изменения состава и процессов производства в ходе разработки и управления жизненным циклом следует рассматривать как возможность получения дополнительных знаний и дальнейшего содействия доработке проектного поля. Аналогично включение релевантных знаний, полученных из экспериментов, давших неожиданные результаты, также может быть полезно.

### 3.2.1. Концепция Quality-by-Design (QbD)

Концепция «Качество путём разработки» (Quality by Design – QbD) была предложена Дж. Джураном, создателем науки о качестве. Соответственно данная концепция носит межотраслевой характер; она широко признана и используется на практике в автомобильной и химической промышленности, производителями полупроводников и электронного оборудования, а также в других областях.

При использовании подходов QbD появляется возможность:

- сократить сроки разработки состава и технологии производства;
- сократить сроки регистрации препаратов и раньше вывести новый препарат на рынок;
- вносить целый ряд изменений в условия производства и контроля качества без согласования с регуляторными органами;
- реже подвергаться инспектированию по GMP.

Концепция Quality-by-Design (QbD) заключается в том, что качество программируется (закладывается, создается) на этапе разработки препарата. Все последующие этапы жизненного цикла (перенос технологии, валидация процессов, производство и продажи) должны поддерживать выбранную стратегию контроля и уточнять (при необходимости изменять) ее с учетом объема накапливаемых данных и выявляемых тенденций [5, 347].

Принцип QbD предусматривает системный подход к разработке, основанный на получении надежных научных данных и управлении рисками для качества. При таком подходе разработку начинают с предварительного определения целей и уделяют особое внимание пониманию продукции и процесса, а также его контролю [90].

Принятие подхода QbD обеспечивает постоянное производство препарата с предсказуемым и предопределенным качеством при уменьшении рисков для качества и установлении более совершенных критериев приемлемости (соответствия). Центральными в подходе QbD являются экспериментальные исследования. При этом стратегия эксперимента включает фазы скрининга, определения параметров (количественной оценки эффектов переменных и их взаимодействия друг с другом) и оптимизации (в т. ч. изучения устойчивости). Важнейшее значение приобретает аналитическое сопровождение экспериментов и оценка аналитических методик, необходимых для контроля продукции и процесса [90].

Фармацевтическая разработка, согласно концепции QbD, должна, по меньшей мере, включать следующие элементы:

- определение целевого профиля качества препарата (ЦПКП), поскольку он связан с качеством, безопасностью и эффективностью, принимая во внимание, например, путь введения, лекарственную форму, биодоступность, дозировку и стабильность;
- выявление потенциальных критических характеристик качества (КХК) лекарственного препарата, так чтобы эти характеристики препарата, влияющие на его качество, можно было изучить и проконтролировать;



- определение критических характеристик качества фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ и т.д. и выбор вида и количества вспомогательных веществ для получения лекарственного препарата требуемого качества;
- выбор надлежащего процесса производства;
- определение стратегии контроля.

### **3.2.2. Целевой профиль качества препарата (ЦПКП)**

Целевой профиль качества препарата формирует основу для разработки продукта. Аспекты целевого профиля качества препарата могут включать следующее:

- применение по назначению в клинических условиях, путь введения, лекарственная форма, системы доставки;
- дозировка;
- система упаковки (укупорки);
- высвобождение или доставка лекарственного вещества и характеристики, влияющие на фармакокинетику (например, растворение, аэродинамические характеристики), приемлемые для разрабатываемой лекарственной формы лекарственного средства;
- критерии качества лекарственного препарата (например, стерильность, чистота, стабильность и высвобождение), приемлемые для планируемого, размещаемого на рынке препарата.

### **3.2.3. Критические характеристики качества**

КХК – физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство, или характеристика, показатели которых должны находиться в рамках соответствующих предельных значений, диапазона или зоны, чтобы обеспечить желаемое качество продукта. КХК, как правило, связаны с фармацевтической субстанцией, вспомогательными веществами, промежуточными продуктами (внутрипроизводственными материалами) и лекарственным средством.

К КХК твердых лекарственных форм для приема внутрь обычно относят те аспекты, которые влияют на чистоту препарата, дозировку, выпуск препараты и стабильность. КХК для других систем доставки дополнительно могут включать другие аспекты, связанные с препаратом, например, аэродинамические характеристики в случае ингаляционных препаратов, стерильность в случае парентеральных препаратов и адгезионные свойства в случае трансдермальных пластырей. В случае фармацевтических субстанций, сырья и промежуточных продуктов КХК дополнительно могут включать свойства (например, распределение частиц по размерам, насыпная плотность), влияющие на КХК лекарственного средства.

Возможные КХК лекарственного средства, вытекающие из целевого профиля качества препарата и/или ранее полученных знаний, используются для управления разработкой препарата и процесса. В перечень возможных КХК

допускается вносить изменения после выбора состава и производственного процесса и по мере увеличения знаний о препарате и понимания процесса. Управление рисками для качества может использоваться для определения приоритетности в списке потенциальных КХК для последующей оценки. Для определения соответствующих КХК можно использовать итерационный процесс управления рисками для качества и эксперименты по оценке степени влияния их изменения на качество лекарственного средства.

### **3.2.4. Выбор надлежащего процесса производства**

Выбор надлежащего процесса производства направлен на разработку оптимальной технологии получения лекарственного препарата, соответствующего целевому профилю качества препарата (ЦПКП), удовлетворяющего критическим характеристикам качества. На данном этапе определяются критические параметры процесса.

*Критический параметр процесса (КПП)* – параметр процесса, изменчивость которого может повлиять на критический показатель качества, и который вследствие этого должен быть объектом мониторинга и контроля, чтобы обеспечить необходимое качество полученной в результате процесса продукции.

После выбора состава и процесса производства и по мере увеличения знаний о препарате и улучшения понимания процесса перечень потенциальных КХК может измениться. В целях расстановки приоритетов внутри группы потенциальных КХК с целью последующего их анализа можно прибегнуть к управлению рисками для качества. Релевантные КХК можно выявить посредством итеративного процесса управления рисками для качества и экспериментирования, направленного на определение, в какой степени их изменение может повлиять на качество лекарственного препарата.

### **3.2.5. Пространство проектных параметров**

Связь между входными показателями процесса (существенными характеристиками и параметрами процесса) и критическими характеристиками качества может быть описана в пространстве проектных параметров (проектном поле).

Пространство проектных параметров / Проектное поле (Design Space) – многофакторная комбинация и взаимодействие входных переменных величин (например, существенных характеристик) и параметров процесса, которые были продемонстрированы для обеспечения качества. Изменения, произошедшие на этапах разработки и жизненного цикла продукта, можно рассматривать, как возможность получить дополнительные знания и дальнейшую поддержку в создании пространства проектных параметров. Пространство проектных параметров является непосредственным предметом контрольной оценки и утверждения. Работа в границах пространства проектных параметров не считается изменением. Выход за пределы пространства проектных параметров рассматривается как изменение и, как правило, является началом регуляторного процесса утверждения изменений после регистрации.

В проектное поле описывается связь между критическими характеристиками качества и входами процесса (исходные переменные факторы и параметры процесса).

Пространство проектных параметров можно описать, исходя из диапазонов существенных характеристик и параметров процесса или на основе более сложных математических связей. Пространство проектных параметров можно описать как зависящую от времени функцию (например, цикл изменения температуры и давления цикла лиофилизации) или как комбинацию переменных величин, таких как компоненты многомерной модели. Также можно указать коэффициент масштабирования, если пространство проектных параметров направлено на обеспечение разных масштабов процесса. При определении пространства проектных параметров может помочь анализ хронологических данных. Независимо от того как определяется пространство проектных параметров, ожидается, что работа в рамках пространства проектных параметров обеспечит соответствие препарата установленному уровню качества.

Эксперименты, направленные на оценку рисков и разработку процесса, могут способствовать пониманию (осознанию, раскрытию) связи и влияния параметров процесса и характеристик субстанций на КХК препарата, а также позволить выявить переменные и их диапазоны, в пределах которых возможно достижение однородного качества. Таким образом, эти параметры процесса и характеристики материалов можно избрать для включения в проектное поле. В досье необходимо представить описание параметров процесса и характеристик материалов, включенных в проектное поле, и их влияние на качество препарата. Необходимо представить основания включения в проектное поле. В определенных случаях целесообразно также представить основания исключения некоторых параметров. Знания, полученные по результатам исследований, необходимо описать в досье. Необходимо указать параметры процесса и характеристики материалов, которые не изменялись на протяжении разработки.

Можно выбрать между созданием отдельных проектных полей для одной или нескольких отдельных операций или созданием одного пространства проектных параметров, охватывающего несколько операций. Хотя зачастую проще разработать отдельное пространство проектных параметров для каждой отдельной операции, пространство проектных параметров, охватывающее весь процесс, может обеспечить большую гибкость процесса. Например, в случае лекарственного препарата, подвергаемого разложению в растворе перед лиофилизацией, пространство проектных параметров для контроля степени разложения (например, концентрация, время, температура) может быть представлено для каждой отдельной операции или как сумма всех отдельных операций.

**Пример:** Пространство проектных параметров сушки, которое зависит от изменения во времени температуры и/или давления. Конечное содержание влаги 1–2%. Работа за пределами верхнего предельного значения

пространства проектных параметров может привести к образованию чрезмерного количества примеси, а работа за пределами нижнего предельного значения пространства проектных параметров – к чрезмерному истощению частиц (рис. 18).

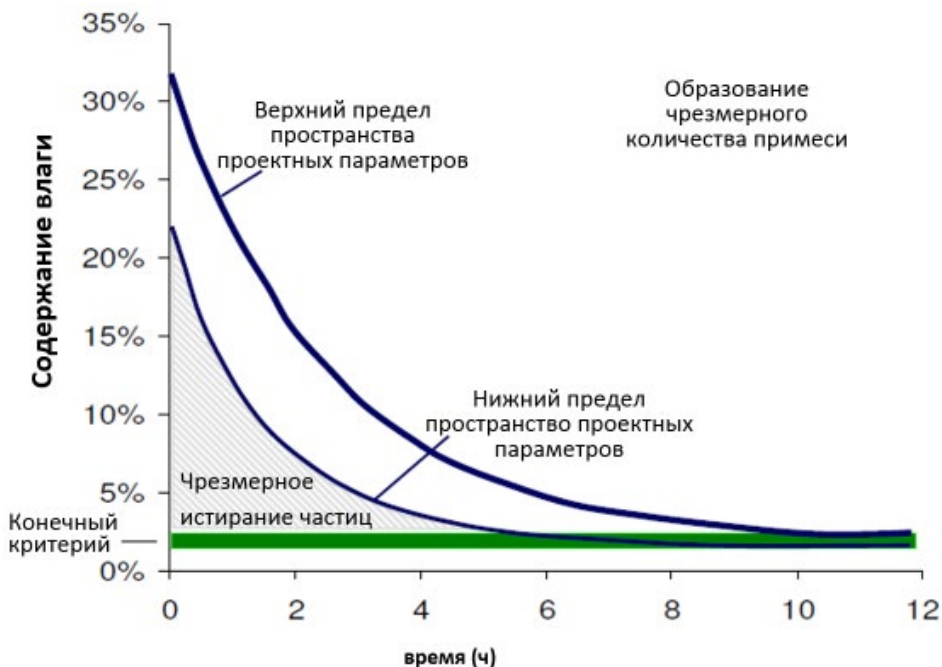


Рис. 18. Пример из ICH Q8: фармацевтическая разработка

При описании пространства проектных параметров заявитель должен учитывать требуемый тип гибкости процесса. Пространство проектных параметров может быть разработано в любом масштабе. Заявитель должен представить обоснование взаимосвязи пространства проектных параметров, разработанного в малом или полупромышленном масштабе, с предложенным промышленным производственным процессом и обсуждение потенциальных рисков при расширении масштаба процесса [5, 90, 349, 352].

Если заявитель предлагает пространство проектных параметров, применимое к нескольким масштабам процесса, оно должно быть описано, исходя из соответствующих параметров, не зависящих от масштаба. Например, если установлено, что препарат чувствителен к сдвигу при смешивании, пространство проектных параметров должно включать скорость сдвига, а не скорость смешивания. Безразмерные показатели и/или модели для масштабирования могут быть включены в описание пространства проектных параметров, как его часть. Создание проектного поля может быть полезным при замене производственной площадки или при трансфере технологий [9].

### **3.2.6. Оценка рисков: связь существенных характеристик и параметров процесса с КХК препарата**

Оценка рисков является ценным научно-ориентированным процессом, используемым в управлении рисками для качества, способным помочь при определении существенных характеристик и параметров процесса, которые потенциально могут влиять на КХК препарата. Оценку рисков обычно проводят в начале процесса фармацевтической разработки и повторяют по мере получения дополнительной информации и расширения знаний.

Инструменты оценки рисков можно использовать для определения и классификации параметров (например, процесса, оборудования, входящих материалов), которые, исходя из ранее полученных знаний и исходных экспериментальных данных, потенциально могут влиять на качество препарата. Первоначальный перечень возможных параметров может быть весьма обширным, однако по результатам дальнейших исследований (например, посредством комбинации дизайна экспериментов, моделей механизма действия) он может быть изменен и ранжирован. Дальнейшая корректировка перечня возможна посредством проведения экспериментов, направленных на определение значимости отдельных переменных величин и возможного взаимодействия. После определения значимых параметров возможно их дальнейшее исследование (например, посредством комбинации дизайна экспериментов, математических моделей или исследований, ведущих к пониманию механизма действия) для достижения более глубокого понимания процесса.

### **3.2.7. Стратегия контроля**

Стратегия контроля предназначена для обеспечения стабильного производства препарата требуемого качества. Элементы стратегии контроля, рассмотренные в разделе 3.2.P.2 регистрационного досье, должны описывать, каким образом внутрипроизводственные средства контроля и средства контроля входящих материалов (фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ), промежуточные продукты (внутрипроизводственных материалов), система упаковки (укупорки) и лекарственные средства способствуют обеспечению качества готового лекарственного препарата, и служить обоснованием этого. Данные средства контроля должны основываться на понимании препарата, состава и процесса и должны включать, как минимум, контроль критических параметров процесса и существенных характеристик.

Комплексный подход к фармацевтической разработке обеспечит понимание процесса и продукта и определит источники вариабельности. Необходимо определение, надлежащее понимание и последующий контроль источников вариабельности, которые могут влиять на качество препарата. Понимание источников вариабельности и их влияния на постферментационные процессы или обработка, внутрипроизводственные материалы и качество лекарственного средства могут обеспечить возможность перенести

средства контроля на подготовительные этапы и минимизировать потребность в испытаниях конечного продукта. Понимание препарата и процесса в сочетании с управлением рисками для качества способствуют контролю процесса, позволяющему в достаточной степени компенсировать вариативность (т.е. сырья), чтобы обеспечить надлежащее качество препарата.

Такое понимание процесса может обеспечить условия для альтернативной модели производства, в которой вариативность входящих материалов может быть ограничена в меньшей степени. Как вариант, можно разработать адаптируемый этап процесса (этап, который реагирует на входящие материалы) с соответствующим контролем процесса для обеспечения надлежащего качества препарата.

Углубленное понимание эффективности препарата обмет служить обоснованием для использования альтернативных подходов к определению соответствия материала его характеристикам качества. Улучшенное понимание действия продукта может оправдать применение тестирования на основе косвенных показателей или поддержать выпуск в реальном времени вместо испытаний конечного продукта. Например, распадаемость может служить заменителем растворения в случае быстрораспадающихся твердых форм с легкорастворимыми фармацевтическими субстанциями. Внутри-производственное испытание на однородность дозирования (например, расчетно-весовым методом с количественным определением в ближней инфракрасной области спектра (NIR)) может сделать возможным испытание при выпуске в реальном времени и обеспечить повышение уровня обеспечения качества по сравнению с традиционным испытанием конечного продукта с применением фармакопейных стандартов прямого метода определения. Испытание при выпуске в реальном времени может заменить испытание конечного продукта, но не заменяет проверку этапов контроля качества, требуемые в соответствии с GMP для выпуска серии.

В качестве примера можно привести различные спектроскопические датчики, работающие в широком диапазоне длин волн и позволяющие регистрировать спектры образцов практически мгновенно. Кроме этого, существуют и другие аналитические приборы, например, для анализа процесса кристаллизации и гранулирования и оценки размеров частиц используют так называемые FBRM-датчики (Focused Beam Reflectance Measurement), которые не требуют извлечения образцов [83].

Примеры тестирования в реальном времени приведены в таблице 3.

**Табл. 3.** Примеры тестирования в реальном времени

<b>Простые</b>	<b>Более сложные</b>
рН приготовленного раствора	Анализ NIR в линии
Содержание воды онлайн или оффлайн	Однородность содержания по NIR в линии
Тест распадаемости для пероральных твердых лекарственных форм	

Стратегия контроля может включать, но не ограничивается, следующее:

- контроль характеристик входящих материалов (например, фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, материалов первичной упаковки), исходя из понимания их влияния на технологические свойства или качество препарата;

- спецификация (-и) препарата;

- средства контроля отдельных операций, влияющих на постферментационную обработку или качество препарата; (например, влияние сушки на разложение, распределение частиц гранул по размерам на растворение);

- внутрипроизводственные испытания и испытания при выпуске в реальном времени вместо испытания конечного продукта (например, измерение и контроль КХК в процессе обработки);

- программа мониторинга (например, полное испытание препарата с регулярной периодичностью) для верификации многомерных моделей прогнозирования.

Стратегия контроля может включать различные элементы. Например, один элемент стратегии контроля может опираться на испытание конечного продукта, а другой может зависеть от испытания при выпуске в реальном времени. Обоснование применения данных альтернативных подходов производитель должен привести в досье на регистрацию.

### **3.2.8. Управление жизненным циклом и непрерывное усовершенствование**

С момента начала разработки и далее в течение коммерческой жизни продукта вплоть до момента прекращения его выпуска продуктом и знанием о процессе следует управлять.

Управление знаниями – это систематический подход к получению, анализу, сохранению и распространению информации, относящейся к лекарственным средствам, процессам и их составляющим.

Источниками знаний могут быть первичные знания из открытой информации, внутренней документации, исследования в рамках фармацевтической разработки, деятельность по переносу технологии, изучению валидации процесса в течение жизненного цикла лекарственного средства, производственный опыт, инновации, предприятия по непрерывному улучшению или управлению изменениями. Увеличение знаний о лекарственном препарате и процессах его производства и контроля может способствовать сокращению числа документов для подачи в уполномоченный регуляторный орган [90].

Управление знаниями применяется на всех стадиях жизненного цикла продукта. На этапе фармацевтической разработки знания о процессе и продукте формируют стратегию контроля. Знания, полученные при переносе и масштабировании, могут быть полезны для дальнейшей разработки стратегии контроля. Четкая система мониторинга процессов и качества ЛП на этапе производства также формируется с учетом полученных знаний. После прекращения выпуска ЛП следует продолжать мониторинг, например, изу-

чение стабильности, до завершения исследований, для пополнения знаний о продукте [9].

Чтобы гарантировать надлежащее функционирование процесса и обеспечение им характеристик качества препарата, предусмотренных проектным полем, можно осуществлять контроль эффективности процесса [340]. Данный контроль может включать анализ тенденций производственного процесса, проводимый по мере получения дополнительного опыта в процессе планового производства. В случае некоторых проектных полей, разработанных с использованием математических моделей, для обеспечения эффективности модели может быть полезно периодическое обслуживание. Обслуживание модели – пример деятельности, управление которой может осуществляться в рамках внутренней системы качества компании при условии, что пространство проектных параметров остается неизменным.

После получения дополнительных знаний о процессе может потребоваться расширение, сокращение или переопределение пространства проектных параметров.

Как отмечают специалисты, на первом этапе применения принципов QbD затраты на научные исследования и НИОКР возрастают. Однако в процессе серийного производства эти дополнительные затраты более чем компенсируются благодаря повышению эффективности технологических процессов и контрольных операций.

### **3.2.9. Технология анализа процессов – PAT**

Вместе с концепцией QbD используется PAT, когда наряду с понятием валидации технологических процессов в серийном производстве, используется непрерывная верификация процессов. В целях конкретизации данного термина, можно упомянуть об использовании помимо широко известной БИК, таких аналитических методов, как акустические, сканирующая БИК, химическая визуализация, *in situ* лазерная дифракция и микроскопия, микроволновой анализ, спектроскопии Рамана и ионной мобильности (IMS), быстрые жидкостная и газовая хроматографии, индуцированная флуоресценция, оценка размеров частиц с помощью отраженного лазерного луча. Эти и другие методы, как правило, встроены в технологические процессы по принципу *on line* или *in line*.

Внедрение технологии анализа процессов предполагает применение интегрированного системного подхода для стабилизации качества фармацевтической продукции на основе научных и инженерных принципов оценки и снижения рисков выпуска низкокачественного продукта. В этом отношении желаемый уровень фармацевтического производства может быть выражен следующим образом:

- качество и характеристики продукции обеспечиваются разработкой эффективных и рациональных производственных процессов;
- спецификации продуктов и процессов основываются на понимании того, каким образом рецептура и параметры процесса влияют на характеристики конечного продукта;



- обеспечение непрерывной, в реальном режиме времени, поддержки качества;
- соответствующая нормативная политика и процедуры формируются с учетом современных научных разработок;
- нормативный подход, основанный на оценке рисков, учитывает:
- уровень научного понимания того, как рецептура и параметры процессов производства влияют на качество и характеристики продукции;
- потенциал стратегии контроля процессов по предотвращению или снижению рисков получения продукции низкого качества.

Один из ключевых элементов идеологии PAT – сделать качество неотъемлемым свойством как самого продукта, так и процесса его производства. Для этого необходимо в первую очередь сфокусироваться на изучении многофакторных взаимосвязей между свойствами исходных материалов, производственным процессом, факторами внешней среды и их влиянием на качество конечного продукта. Это обеспечит базис для обнаружения и понимания связей между различными критическими параметрами рецептуры и процессов производства и сделает возможным разработку эффективной стратегии снижения рисков (например, контроль процессов, обучение и т.п.). Информация и данные, которые помогают понять эти отношения, могут быть дополнены/усилены посредством подробного анализа промышленных параметров, получаемых в течение всего цикла производства продукта. Уровни качества, безопасности и/или эффективности будут меняться в зависимости от процесса или продукта. Определяются они:

- уменьшением времени производственного цикла за счет использования on-, in- и at-line измерений и контроля;
- предотвращением или уменьшением брака и отходов;
- контролем производства и качества продукции в режиме реального времени;
- более эффективным использованием материалов и энергоресурсов.

Инструменты PAT и принципы их применения направлены в первую очередь на получение необходимой информации о физических, химических и других параметрах процессов и материалов и использование этих знаний для оптимизации и улучшения контроля процессов. Для осуществления концепции PAT необходимы автоматизированные системы управления качеством продукции в процессе производства с установлением обратной связи, т.е. с автоматической коррекцией критических параметров процессов, например, pH температуры и др.

Для того чтобы использовать результаты нескольких сотен (а иногда и тысяч) измерений в сочетании с другими параметрами, чтобы понять, что в данный момент происходит с процессом, и как можно принимать какие-то решения за достаточно короткий промежуток времени, на помощь приходит наука *хеометрика*, позволяющая извлечь полезную информацию из больших (многомерных) массивов данных, находя в них скрытые зависимости и существенно понижая их размерность [146].

Наряду с базовыми методами хемометрики, называемыми методом главных компонент (МГК) и проекцией на латентные структуры (ПЛС), существует отдельная область, посвященная именно работе с большими объемами спектральных данных – MCR (Multivariate Curve Resolution, многомерное разрешение кривых). В этой области разработаны и успешно применяются весьма эффективные подходы, например, SMCR, SIMPLISMA и т.д. Своеобразным симбиозом аналитических методов и хемометрики для мониторинга и управления процессами является многомерный статистический контроль процессов (Multivariate Statistical Process Control – MSPC), основные положения которого были разработаны У. Шухартом в начале 30-х годов прошлого века. Для осуществления статистического контроля на производстве используются контрольные карты Шухарта, карты накопленных сумм, карты скользящих средних и т.п. Контрольные карты позволяют визуализировать ход производственного процесса и выявить, является ли он статистически контролируемым или нет [83].

Таким образом, для успешного функционирования подхода PAT необходимо создание аппаратно-программных комплексов, которые будут не только контролировать производственный процесс с помощью косвенных измерений и многомерного анализа получаемых данных в режиме реального времени, но и накапливать такие данные и формировать на их основе различные шаблоны поведения, создавая промышленные базы знаний.

### **3.2.10. Характеризация и оптимизация**

В соответствии с практикой многих производителей лекарственных средств, в ходе фармацевтической разработки получают информацию по двум основным направлениям, условно обозначаемым как «характеризация» и «оптимизация».

Характеризация – это накопление фактических данных о свойствах материалов и параметрах процессов. Это наиболее важный раздел, который может служить отправной точкой исследований по разработке продукта не только на дорегистрационном этапе, но также в последующие 10–20 и более лет. Такие исследования проводят в основном в лабораторном масштабе (на небольших количествах вещества).

Данные, касающиеся характеристики, включают:

- Предварительное изучение фармацевтической субстанции, в первую очередь физико-химические свойства АФС (preformulation studies).
- Совместимость АФС с выбранными вспомогательными веществами (compatibility studies).
- Выбор состава продукта.
- Выбор технологического процесса, включая методы внутрипроизводственного контроля.
- Выбор аналитических методик.

*Пример* результатов изучения свойств активной субстанции «Х»

- Форма кристаллов: кубическая
- Размер кристаллов: D10 – 2, 6  $\mu\text{m}$ ; D50 – 15  $\mu\text{m}$ ; D90 – 48  $\mu\text{m}$

- Удельная поверхность – 1,5 м<sup>2</sup>/г
- Сыпучесть: слабая
- Прессуемость: плохая
- Угол контакта: 77°
- Скорость растворения: 1, 5 м<sup>2</sup>/см<sup>2</sup>/мин.
- Полиморфизм: нет
- Термическая взрывоопасность: нет.

*Пример* изучения свойств активной субстанции в растворе

- Профиль растворимости: макс. 10 м<sup>2</sup>/мл при рН 1-4 (добавление буферного раствора)
- Зависимость стабильности от рН: деградация выше рН 5,5
- Влияние растворителей: добавка ПЭГ 400 (20/80) при рН 4 – 150 м<sup>2</sup>/мл
- Стерилизация: термическая стерилизация невозможна – только  $\gamma$ -стерилизация

В раздел «Оптимизация» входят данные, определяющие:

- Устойчивость технологического процесса.
- Его критические параметры.
- Реалистичные допуски критических параметров.

Под оптимизацией понимают целенаправленные исследования по отработке технологии, включая уточнение состава, проводящиеся в ограниченный период времени, до валидации. Основным подходом является сравнительное изучение значительного числа экспериментальных партий (серий), например, 20 и более. Большинство из них изготавливается в крупнолабораторном масштабе (например, по 500 г – 1 кг для твердых ГЛФ) с определенными вариациями в части состава и технологии.

Например, изучается таблетированная ГЛФ, полученная с использованием двух исходных вариантов состава в трех дозировках, трех видов стабилизатора рН и 2 методов грануляции. В процессе таблетирования измеряется усилие прессования и усилие выбрасывания таблетки из матрицы. Образцы всех серий анализируются, например, по следующим параметрам:

- Однородность содержания действующего вещества в смеси порошков.
- Влажность гранулята после высушивания.
- Размер и сыпучесть гранул.
- Однородность массы, твердость, истираемость, распадаемость таблеток.
- Количественное содержание активной субстанции и профиль примесей в готовом продукте.
- Стабильность ускоренным методом (4 недели при 40°С и 75 % относительной влажности, с использованием климатических камер).

По итогам исследования выбираются варианты состава и технологии, соответствующие наилучшим результатам анализа по всем или по важнейшим показателям.

Результаты описанных выше исследований оформляется в виде «Отчета о фармацевтической разработке» (Product Development Report). В дальнейшем отчет пополняется новыми данными, получаемыми в ходе серийного

производства и, особенно, в ходе расследования причин отклонений и других инцидентов (брак, жалобы, претензии и т.п.). Он служит источником для составления технологической документации, спецификаций качества готового продукта и полупродуктов, разработки методов внутрипроизводственного контроля, а также является важнейшим пособием в процессе непрерывного совершенствования условий производства.

Примерное содержание Отчета о разработке продукта:

- Введение
- Обзор процесса разработки продукта вплоть до полномасштабного производства
- Описание продукта
- Показания и эффективность
- Характеристики активной субстанции: молекулярная формула, спецификация
  - Общие сведения о синтезе
  - Биофармацевтические аспекты продукта
  - Разработка состава, основания выбора вспомогательных веществ
  - Описание методик анализа и хода их разработки
  - Обоснование изменений методик в ходе разработки продукта
  - Валидация аналитических методик
  - Описание процесса производства, включая объем серии, методы внутрипроизводственного контроля
    - Результаты внутрипроизводственного контроля и анализа готового продукта
    - Стабильность субстанции, готового продукта и, при необходимости, полупродуктов
  - Спецификации упаковки
  - Валидация технологических процессов
  - Валидация очистки
  - Резюме работ по оптимизации
  - Критические аспекты и пояснения их роли
  - Экспериментальные серии

Перечислить «первичные серии», использованные для изучения стабильности, «биосерии» – использованные для определяющих (pivotal) клинических исследований (применительно к оригинальным продуктам) и для испытаний биодоступности/биоэквивалентности (применительно к дженерикам).

### **3.3. Этапы создания лекарственного препарата**

Выделяют следующие этапы создания лекарственного препарата:

- 1) разработка состава лекарственной формы;
- 2) разработка производственного процесса;

- 3) выбор системы контейнер / укупорочное средство, материалов вторичной упаковки;
- 4) изучение микробиологических свойств лекарственного препарата;
- 5) изучение совместимости компонентов лекарственного препарата.

### 3.3.1. Разработка состава лекарственной формы

Подход к разработке состава лекарственной формы зависит от поставленной задачи: получения оригинального (инновационного) препарата или получения воспроизведенного (дженерикового) препарата.

Оригинальный лекарственный препарат – лекарственный препарат с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке на основании регистрационного досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность, эквивалентного по содержанию требованиям, установленным частью I приложения №1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

Воспроизведенный лекарственный препарат, дженерик – лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ (активных фармацевтических субстанций) и ту же лекарственную форму, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

Референтный лекарственный препарат, лекарственный препарат сравнения, компаратор, контроль – лекарственный препарат, который используется в качестве эталона в исследованиях сравнительной биодоступности для нормирования исследуемых параметров. Как правило, в качестве референтного лекарственного препарата выступает уже существующий оригинальный препарат.

Необходимо представить резюме описания разработки состава, включая перечисление показателей, являющихся критичными для качества лекарственного препарата, принимая во внимание его целевое применение и путь введения.

Фармацевтическая эквивалентность, фармацевтические эквиваленты – лекарственные препараты в идентичных лекарственных формах, которые содержат одинаковое количество идентичного действующего вещества (активную фармацевтическую субстанцию), то есть одинаковую соль или эфир одной и той же активной части молекулы действующего вещества или в лекарственных формах с модифицированным высвобождением, требующим создания резервуара или избытка, или в таких формах, как предварительно заполненные шприцы (в которых может варьировать остаточный объем), которые доставляют идентичное количество действующего вещества в течение идентичного периода дозирования. Фармацевтические эквиваленты необязательно содержат одинаковые вспомогательные вещества. Они удов-

летворяют идентичным фармакопейным или иным применимым стандартам по подлинности, дозировке, качеству и чистоте, включая активность и в применимых случаях по однородности содержимого, времени распада и (или) скорости растворения.

Понятно, что при разработке состава воспроизведенного препарата подход более прост и менее трудоемок в плане разнообразия и объема проводимых исследований. Он сводится к копированию рецептуры воспроизводимого оригинального препарата. Однако, различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и (или) эффективность значимо не отличаются. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой (с биофармацевтической точки зрения). Сложность разработки таких препаратов сводится к получению продукта биоэквивалентного референтному лекарственному препарату.

Разработка состава лекарственной формы оригинального препарата более сложна и трудоемка.

Исследования должны отражать изучение состава, начиная с исходной концепции до конечного проекта, обоснованность выбора компонентов лекарственного препарата (например, свойства фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, упаковочно-укупорочной системы и любое релевантное дозирующее устройство), процесс производства опытных образцов. Необходимо обосновать любые диапазоны содержания вспомогательных веществ, включенных в материальный баланс, это обоснование может зачастую основываться на опыте, полученном в ходе разработки или производства.

Необходимо предоставить краткое описание составов, которые используются при клинических испытаниях и в действительности, а также в данных по биодоступности или биоэквивалентности. Любые изменения между составом, заявленным для регистрации и составами, которые использовались в клинических испытаниях и при изучении стабильности, должны быть четко описаны и должны иметь логичное объяснение по поводу имеющих изменений.

Информация в отношении исследований *in vitro* (например, растворение) или исследований на живых организмах *in vivo* (биоэквивалентность), которая объединяет состав при клинических испытаниях с составом, заявленным при регистрации, описанным в разделе 3.2.P.1 должна быть суммирована и должна иметь перекрестные ссылки на предоставленные исследования (с их номерами). В этом разделе должны предоставляться результаты исследований, в которых были сделаны попытки установить взаимодействие в пробирках/организмах, и перекрестные ссылки на предоставленные исследования (с их номерами). Успешное взаимодействие может помочь в выборе подходящего критерия, и может потенциально снизить необходи-

мость в дальнейшем изучении биоэквивалентности последующих изменений продукта или его производственного процесса.

Любые специальные особенности разработки лекарственного препарата (фаска таблетки, меры против подделок, так как это влияет на продукт) должны быть идентифицированы и логично объясняться в отношении их использования.

### 3.3.2. Избытки активного вещества

В составе лекарственного препарата, как правило, не одобряется использование избытка активной фармацевтической субстанции для выполнения его разложения во время производства или в течение срока хранения препарата, а также для увеличения срока годности. Любые избытки при производстве препарата, независимо от того, присутствуют они в готовом препарате или нет, следует обосновать с учетом безопасности и эффективности препарата. Разработчик должен представить информацию о:

- 1) количестве избытка;
- 2) причине его использования (например, для восполнения потерь в процессе производства лекарственного препарата);
- 3) обосновании количества избытка.

Избыток необходимо включать в количество лекарственного вещества в составе на серию.

В качестве примера внесения избытка в состав лекарственного препарата Н.А. Ляпунов с соавторами [89] приводят следующий пример – в ходе технологического процесса получения мягких лекарственных форм могут происходить потери этанола или воды вследствие их испарения при гомогенизации под вакуумом при повышенной температуре. Эти избытки следует обосновать и привести информацию о количестве избытка и причине его использования (в данном случае для восполнения потерь). Избытки надо прогнозировать и определять их количество после наработки лекарственного средства в технологическом оборудовании, моделирующем промышленное оборудование, а затем уточнять при трансфере технологии и сопутствующей валидации процесса. Например, для определения избытка этанола следует сопоставить его количество, загруженное в реактор-гомогенизатор, с количеством этанола в составе не расфасованного геля.

По результатам испытаний стабильности в состав определенных биологических (биотехнологических) препаратов, например, вакцин, допускается включать избытки активной субстанции с целью обеспечения сохранения у них необходимой биологической активности в течение всего срока годности при заданных условиях хранения. При включении любых излишков необходимо также учитывать вариабельность используемого биологического метода количественного определения активности, особенно если для подобного определения необходимо проведение биологического анализа *in vivo*.

### 3.4. Выбор лекарственной формы

Выбор оптимальной лекарственной формы – один из самых ответственных этапов фармацевтической разработки будущего лекарственного средства.

Согласно терминологии Европейского директората по качеству лекарств и здравоохранения (EDQM), лекарственная форма (pharmaceutical dose form, синоним из Ph. eur.: dose form) – это физическое воплощение препарата, содержащего активную(ые) субстанцию(и) и/или вспомогательное(ые) вещество(а), которые предназначены для доставки пациенту. Понятие лекарственной формы относится как к вводимой пациенту, так и к производимой форме (которые могут отличаться) [466].

Еще в первых отечественных работах по биофармации А.И. Тенцова с соавторами указывали, что лекарственная форма оказывает значительное влияние на действие включенного в нее лекарственного вещества. Лекарственная форма всей совокупностью свойств, а не только активным веществом, воздействует на определенные процессы в организме человека [184].

При выборе лекарственной формы для будущего лекарственного препарата следует руководствоваться Фармакопеей и документами Евразийской экономической комиссии. В этих документах приведена возможная номенклатура лекарственных форм, с указанием особенностей их технологии и применения.

Процесс выбора лекарственной формы должен опираться на следующие теоретические и экспериментальные данные:

- данные доклинических исследований лекарственного средства (определение органа-мишени, распределение АФС по органам, эффективность и токсичность при различных путях введения, эффективная и токсичная дозы, другие фармакокинетические и фармакодинамические показатели);
- физические и физико-химические свойства лекарственного средства.

Кроме того, должны быть учтены: возрастная группа пациентов, для которых предполагается лекарственный препарат, предпочтительный путь введения, необходимый фармакокинетический профиль, возможные виды первичной и вторичной упаковки.

Таким образом, на первом этапе фармацевтической разработки должен создаваться «концепт» будущего лекарственного препарата. В этом процессе должны участвовать фармакологи, химики, биологи, врачи и, конечно, технологи. То есть выбор лекарственной формы будущего лекарственного препарата – проблема, несомненно, мультидисциплинарная.

После выбора лекарственной формы разработчик должен задуматься при необходимости, о ее фармакокинетическом профиле. Перед технологиями может быть поставлена задача как немедленного высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, так и модифицированного высвобождения. На этом этапе необходимо принять решение, каким способом (с использованием необходимых вспомогательных веществ, технологическими приемами или сочетанием этих факторов) будет достигаться поставленная цель.



## 3.5. Характеристика компонентов лекарственного препарата

### 3.5.1. Лекарственное вещество

Лекарственные вещества или лекарственные средства – это вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

В фармацевтической промышленности больше распространено понятие фармацевтическая субстанция – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность [106].

Среди множества жестких требований к лекарственным веществам следует выделить такие, как:

- высокая биологическая активность, избирательность действия, если есть необходимость, пролонгированное действие,
- отсутствие токсического, тератогенного и других нежелательных эффектов на организм человека,
- должны обладать высокой степенью очистки от примесей и побочных продуктов синтеза,
- быть устойчивыми и стабильными при хранении.

В соответствии с ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» лекарственные вещества должны быть идентифицированы, изучены их физико-химические и биологические свойства, которые могут влиять на продукт и возможности его производства, или которые были специально определены для данного лекарственного вещества.

Изучение физических и химических свойств необходимо для подбора вспомогательных веществ, лекарственной формы и разработки технологии предполагаемой лекарственной формы. При этом физико-химические свойства в фармацевтической разработке могут рассматриваться как отдельно, так и в комплексе друг с другом. Так, например, растворимость может влиять на выбор лекарственной формы по дисперсологической классификации; растворимость, содержание влаги, размер частиц и свойства кристаллов – на выбор технологии изготовления таблеток (с предварительным гранулированием или прямое прессование).

Полный перечень физико-химических свойств активных фармацевтических субстанций представлен Фармакопее – ОФС «Фармацевтические

субстанции». Часть этих свойств (например, описание, растворимость, подлинность, температура плавления и др.) изучаются уже на этапе разработки и синтеза АФС, а часть свойств – на следующих этапах. Тем не менее, все свойства, представленные в данной общей фармакопейной статье, должны быть изучены перед разработкой лекарственной формы.

Однако существует ряд свойств, которые не включены в ОФС «Фармацевтические субстанции» и не являющиеся обязательными для изучения. Это так называемые технологические свойства, которые изучаются при разработке определенной лекарственной формы. Например, при разработке твердых лекарственных форм необходимо изучить такие свойства лекарственных веществ, как прессуемость, сыпучесть, фракционный состав, объемная плотность, удельная поверхность, форма и размер частиц. При этом форма и размер частиц играют ключевую роль: форма и размер частиц обуславливают технологические характеристики субстанций, такие как сыпучесть, прессуемость, насыпная масса, удельная поверхность и другие. Так, по данным С.В. Емшановой субстанции с анизометрической формой частиц (индапамид, лоратадин, карведилол) практически не обладают сыпучестью. Из субстанций с изометрической формой частиц не обладает сыпучестью преднизолон из-за высокой дисперсности порошка – 93% массы имеет размер частиц до 10 мкм. Феназепам с округлой формой и анаприлин с симметричной призматической формой частиц имеют высокие значения сыпучести. Кроме того, автором установлено, что все исследованные порошки обладают удовлетворительной прессуемостью, кроме натрия левотироксина с пластинчатой формой частиц, которые при прессовании легко скользят, не образуя прочных таблеток. Например, для прямого прессования пригодна только субстанция анаприлина, имеющая сыпучесть 9 г/с и прессуемость 50 Н. Для остальных лекарственных веществ применение метода прямого прессования возможно за счёт использования специальных вспомогательных компонентов, которые придают таблеточным массам необходимые технологические и фармацевтические свойства [56].

Некоторые лекарственные вещества могут существовать в различных кристаллических формах при одинаковом химическом составе. Такое свойство называется полиморфизм. Изучение полиморфизма активной фармацевтической субстанции является обязательным только в тех случаях, когда полиморфная модификация определяет терапевтическую эффективность и безопасность лекарственного препарата, а также технологические свойства субстанции [46].

Еще одним технологическим свойством, не обязательным для изучения, но от которого во многом может зависеть качество произведенного лекарственного препарата является кристалличность, т.е. степень кристалличности фармацевтической субстанции. Изучение данного свойства очень важно, так как одна и та же субстанция может находиться в кристаллическом или аморфном состоянии, или представлять смесь кристаллической и аморфной форм [46].

Ключевым свойством, как активной фармацевтической субстанции, так и лекарственного препарата, определяющим эффективность и безопасность лекарственного средства, а также его стабильность при хранении является отсутствие родственных примесей, обусловленных процессом синтеза активной фармацевтической субстанции (исходные вещества, промежуточные продукты, продукты побочных реакций) и/или его хранения [46]. Родственные примеси и аналитические методики их определения описываются в соответствующем разделе фармакопейных статей на фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Для оценки потенциального воздействия физико-химических свойств действующего вещества на лекарственный препарат необходимо гарантировать изучение стабильности АФС [347].

В настоящее время существует несколько стандартов и руководств к исследованию стабильности активных фармацевтических субстанций:

– ГОСТ Р 57129-2016 Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения;

– Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. №69 «Об утверждении требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций;

– Общая фармакопейная статья «Стабильность и сроки годности лекарственных средств».

Согласно ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» главной целью изучения стабильности активной фармацевтической субстанции является получение данных об изменении качества фармацевтической субстанции с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как, температура, влажность, свет и др. Данные, полученные в ходе изучения стабильности, необходимы:

– для установления срока годности малоустойчивых (нестабильных) фармацевтических субстанций;

– для установления периода до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических субстанций;

– для установления рекомендуемых требований к надлежащим условиям хранения и транспортирования лекарственного средства и последующего выбора необходимых указаний по его маркировке.

### **3.5.2. Выбор вспомогательных веществ и их влияние на качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата**

Важнейшим этапом создания нового лекарственного препарата является выбор вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества – это вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств [106]. Использование термина «вспомогательные

вещества», объединяющего большую группу веществ, ранее основывалось только на их формообразующей способности. С этой точки зрения рассматривались и вопросы классификации вспомогательных веществ. В настоящее время в нашей стране и за рубежом придерживаются функциональной классификации вспомогательных веществ, которая учитывает возможность разной функциональной роли одного и того же вещества.

Биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ, как одного из важнейших фармацевтических факторов – их взаимодействие с лекарственным веществом и между собой – являются основой для научно обоснованного выбора вспомогательных веществ при создании ЛП. Будучи своеобразной матрицей активных веществ, постоянно контактируя с ними, вспомогательные вещества сами обладают физико-химическими и, часто, биологическими свойствами, которые в различных условиях могут проявляться по-разному.

Наряду с различиями в качестве фармацевтических субстанций и технологии их производства, возможность разного состава вспомогательных веществ в составе лекарственного препарата и их различное качество может являться причиной терапевтической неэквивалентности лекарственного препарата. Установлено, что многие вспомогательные вещества не являются индифферентными, и они, так или иначе, воздействуют на систему лекарственное вещество/макроорганизм. Некоторые вспомогательные вещества, относящиеся к антиоксидантам, антимикробным консервантам и красителям, обладают собственными биологическими свойствами и являются фармакологически активными веществами, способными влиять на терапевтическую активность лекарственных веществ в составе лекарственного препарата [15, 188]. То есть вспомогательные вещества не только обеспечивают процесс высвобождения активной фармацевтической субстанции, но и могут ускорить или замедлить процесс всасывания активной молекулы. Правильным подбором вспомогательных веществ можно усилить или снизить активность, обеспечить местное или системное действие лекарственного препарата [188].

В фармацевтической практике используются сотни и тысячи наименований вспомогательных веществ. Перед их применением важно получить информацию об их безопасности, качестве и его соответствии ведущим мировым фармакопеям [95, 187, 188]. Важно понимать, что вспомогательные вещества под одним и тем же химическим наименованием, произведенные разными производителями, могут отличаться по физико-химическим и функциональным свойствам. Ознакомится с классификацией и ассортиментом вспомогательных веществ можно в следующих изданиях [52, 195–198, 463].

Так как лекарственный препарат состоит не только из активного фармацевтического ингредиента – носителя фармакологического эффекта, но и из комбинации формообразующих и других вспомогательных веществ неорганической и органической природы. Эта комбинация должна обеспечивать и стабильность готового лекарственного препарата при его производстве и хранении, и адекватные условия высвобождения АФС из лекарственной формы [190].

Характеристики и количество вспомогательных веществ, которые могут повлиять на качество готовой лекарственной формы, следует подтверждать относительно соответствующей функции вспомогательного вещества. Необходимо доказывать способность функционального вспомогательного вещества (рН регулятора, солюбилизатора, эмульгатора, хелатообразователя, антиоксиданта и др.) сохранять свои свойства на протяжении всего предполагаемого срока годности готовой лекарственной формы [510].

Необходимо четко понимать, какой функционал отведен тому или иному вспомогательному веществу. Такой подход позволит избежать ошибок и избыточного, иногда неоправданного, использования вспомогательных веществ. Так, например, зачастую в состав лекарственного препарата могут включать два или более поверхностно активного вещества, два или более консерванта, включение консерванта в состав лекарственной формы, которую планируют выпускать в однодозовом контейнере, использование для изотонирования двух веществ и др.

В соответствии с ОФС «Уменьшение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении лекарственных средств» при использовании в составе лекарственного препарата вспомогательных веществ животного происхождения (например, желатина) следует обязательно учитывать риск передачи возбудителей прионовых заболеваний (губчатой энцефалопатии животных), который вероятен для всех лекарственных средств, при производстве которых используются исходное сырье и материалы, полученные из тканей или секретов животных и человека, либо на этапах процесса производства путем внесения в их состав материалов биологического происхождения [46].

Пристальное внимание разработчика должно быть уделено совместимости активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ. По проблеме совместимости вспомогательных и действующих веществ опубликовано большое количество научных работ, которые перед началом фармацевтической разработки необходимо тщательно изучить и проанализировать. Так, в обзоре [245] представлены возможные механизмы взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ, а также примеры их химической несовместимости. В работе Н.А. Эпштейна [224] обращено внимание на противоречие, связанное с оценкой совместимости лекарственных (ЛВ) и вспомогательных (ВВ) веществ: как несовместимые рассматривают такие ВВ и ЛВ, которые могут химически взаимодействовать между собой. В то же время в составе некоторых оригинальных препаратов имеются ВВ и ЛВ, способные к химическому взаимодействию. Для устранения этого противоречия введено понятие «потенциальная несовместимость» вспомогательных и лекарственных веществ – способность веществ к прямому или опосредованному химическому, или неблагоприятному физическому взаимодействию, которое потенциально может проявиться при производстве и хранении лекарственного препарата и оказать отрицательное влияние на его качество. Автор указывает, что вывод о несовместимости ВВ и ЛВ можно делать только в том случае, если не удастся обеспечить их совместимость в лекарственном препарате.

Взаимодействие АФС и ВВ может быть самым разнообразным – от образования простых водородных связей, комплексов включения до полноценного химического взаимодействия с образованием солей, эфиров, комплексных соединений. Следует отметить, что взаимодействие АФС и ВВ может приводить к усилению фармакологического эффекта АФС (классический пример – усиление антибактериальной активности левомицетина в присутствии полиэтиленоксидов), так и резко снижать, или даже вообще инактивировать АФС [66].

Зачастую в качестве наполнителей в твердых лекарственных формах используются лактоза, глюкоза, которые являются восстанавливающими сахарами. При их взаимодействии в процессе получения или хранения лекарственного препарата с вторичными аминами, в результате реакции Майяра, могут образовываться окрашенные меланоидные соединения [215, 514]. Вследствие этого, если молекула активной фармацевтической субстанции содержит вторичную аминогруппу, разработчик готовой лекарственной формы особенно тщательно должен выбирать вспомогательные вещества, так, чтобы они не содержали или содержали в минимальных количествах восстанавливающие сахара.

Для оценки совместимости наиболее перспективны хроматографические методы, позволяющие оценить образование иных химических соединений и продуктов разложения. Так, с помощью метода ВЭЖХ было установлено [89], что взаимодействие бетаметазона-17-валерата с катионными антисептиками (например, хлоргексидина биглюконатом) при производстве и хранении кремов приводит к его постепенной трансформации в бетаметазона-21-валерат. При этом, использование вместо ВЭЖХ спектрофотометрии не позволяет определить такую несовместимость. Два вещества могут быть несовместимы в одном препарате, если для их стабилизации или осуществления их функций требуются разные условия, например, разные области рН. Так, кетоконазол стабилен в слабощелочной среде, поэтому он несовместим с сорбиновой и бензойной кислотами, оказывающими антимикробное консервирующее действие в кислой среде, а также с парабенами, которые при хранении в щелочной среде гидролизуются. Примером несовместимости, связанной с физико-химическими взаимодействиями, является совместное мицеллообразование таких катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ), как бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид и др., с неионогенных ПАВ, которое приводит к частичной или полной потере антимикробной активности катионных антисептиков.

Методом спиновых зондов установлено, что вещества, содержащие аминогруппы, взаимодействуют с карбоксильными группами карбомеров; при этом время корреляции их вращательной диффузии замедляется и проходит через максимум в зависимости от рН гелей. Следствием такого взаимодействия становится, например, снижение антифунгальной активности тербинафина гидрохлорида. По результатам этих исследований при разработке препарата дженерика, который является аналогом инновационного препарата Ламизил® Дермгель гель 1%, потребовалась разработка специальной технологии, устраняющей проявление такой несовместимости. В связи с этим

авторы отмечают, что многие референтные препараты, несмотря на кажущуюся простоту составов, имеют ноу-хау, связанные с технологическими процессами, что требует проведения серьезных разноплановых исследований для создания терапевтически эквивалентных препаратов-дженериков. В отношении каждого лекарственного вещества, с которым планируется разработка конкретного препарата в данной лекарственной форме, необходимо проведение определенных научных исследований, которые связаны с критичностью для качества, эффективности и безопасности готового лекарственного препарата [89].

Для научно обоснованного применения вспомогательных веществ необходимы результаты фундаментальных исследований, понимание механизмов происходящих физических и физико-химических явлений, а также проведение многофакторных прикладных исследований на этапе фармацевтической разработки конкретного препарата. Такой подход соответствует принципу «качество путем разработки» («Quality by design» – QbD), установленному в части II руководства ICH Q8 [11].

### 3.5.3. Разработка производственного процесса

Разработка производственного процесса в рамках фармацевтической разработки имеет ряд особенностей. В первую очередь необходимо выбрать технологические процессы, которые будут лежать в основе технологии получения лекарственной формы. Выбор технологических процессов будет зависеть от многих факторов: от собственно лекарственной формы, физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ. Например, необходимо изготовить жидкую лекарственную форму, но лекарственное вещество не растворимо в воде. В данном случае может быть несколько подходов к выбору технологического процесса. Или оставить лекарственную форму в виде раствора, использовать процесс растворения со своим набором оборудования, а лекарственное вещество перевести в растворимую соль или добавить вещество-солнобилизатор. Или изготовить лекарственную форму в виде суспензии и использовать другие технологические подходы со своим набором оборудования и вспомогательных веществ.

Во вторую очередь необходимо подобрать виды контроля и выбрать критические параметры, которые должны контролироваться независимо от используемого оборудования и размера серии. Например, при производстве таблеток метамизола натрия используется влажная грануляция, в которой на этапе сушки гранулята необходимо строго контролировать температуру, чтобы она не превышала 55°C, т. к. при более высокой температуре метамизол натрия разрушается и окрашивает таблеточную смесь в желтый цвет.

Критические характеристики состава и параметры процесса выявляются через оценку степени влияния их изменений на качество лекарственного препарата, т.е. оценивается степень влияния критических изменений в рецептуре и технологии производства. Данный подход имеет название «наихудшего случая» и также используется для выбора производственного процесса и подтверждения пригодности компонентов выбранной лекар-

ственной формы. Наихудший случай – это определенные стандартными операционными процедурами условия или комплекс условий, относящиеся к верхним и нижним предельным значениям рабочих параметров процесса и связанным с ними факторам, которые обуславливают наибольшую вероятность появления сбоя в процессе или брака в продукте по сравнению с идеальными условиями.

При этом оценка риска является важным научным процессом, используемым в управлении рисками для качества, и может помочь установить, какие свойства материалов и параметры процесса потенциально влияют на критические характеристики качества препарата. Оценка риска, как правило, начинается на ранней стадии фармацевтической разработки и повторяется практически на каждом этапе фармацевтической разработки по мере накопления информации и знаний [150].

Кроме того, необходимо доказать пригодность оборудования применительно к запланированным результатам. Это означает, что необходимо доказать, что оборудование, которое будет использоваться для производства лекарственного препарата, будет иметь подходящую для этого конструкцию, размер и будет удовлетворительно выполнять возложенную на него функцию. В свою очередь, для подтверждения его пригодности для предполагаемого использования необходимо понимать влияние оборудования на лекарственный препарат и технические и функциональные требования к технологическому оборудованию. Причем четкие технические и функциональные требования, которые входят в спецификацию пользователя для промышленного оборудования, определяются на этапах фармацевтической разработки.

Для подтверждения пригодности производственного оборудования для его предполагаемого использования необходимо проводить квалификацию оборудования, которую также невозможно провести без четких, кратких, однозначных и верифицируемых требований к оборудованию.

В любом случае, в соответствии с ICH Q8 в отчете о фармацевтической разработке следует предоставить не только готовую технологию получения лекарственного препарата, но и представить краткое резюме, описывающее поэтапную разработку лекарственного препарата.

### **3.5.4. Система контейнер-укупорочное средство, материал первичной упаковки**

Упаковка – средство или комплекс средств, совместно обеспечивающих защиту и сохранность лекарственных средств от повреждений и потерь, а также окружающей среды от загрязнений в процессе их обращения (транспортирования, хранения и реализации).

Упаковка должна обеспечивать сохранение массы (объема), качества и стабильности лекарственного средства (содержание действующего вещества в пределах, установленных спецификаций) в течение установленного срока годности в заявленных условиях хранения, а также сохранение эффективно-



сти, качества и безопасности лекарственного средства на всех этапах его обращения. Она не должна приводить к потере лекарственного средства, в том числе посредством диффузии или проникновения лекарственного средства через нее; должна быть достаточно прочной. Также упаковка должна обладать свойствами, защищающими лекарственное средство от неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, способных повлиять на качество или эффективность лекарственного средства: таких как свет, температура, атмосферные газы и пары воздуха (кислород, углерода оксиды, влага и др.), микробиологическое загрязнение. Упаковка должна защищать лекарственное средство от физического (механического) повреждения.

Выбранный вид и тип упаковки не должны взаимодействовать химически с лекарственным средством, находящимся внутри упаковки, что может привести к изменению качества ЛС.

Выбранная упаковка должна предотвращать вскрытие лекарственного средства до использования, а также обеспечивать удобство и безопасность при его использовании [135].

В ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» приведены требования Государственной фармакопеи к особенностям упаковки различных лекарственных форм. Поэтому, при выборе материала первичной упаковки следует начинать информационный поиск с требований Государственной фармакопеи, в т.ч. ОФС «Упаковка и маркировка лекарственных средств». Так, в ОФС приведены общие свойства материалов первичной упаковки, используемой в фармацевтической практике.

Упаковочные материалы из стекла и металла, комбинированный упаковочный материал на основе алюминиевой фольги защищают содержимое упаковки от улетучивания (испарения, проницаемости), влаго- и газообмена, от проникновения микроорганизмов извне. Полимерные материалы и комбинированные материалы на основе бумаги и картона обеспечивают защиту содержимого упаковки от проникновения атмосферной микрофлоры; степень защиты лекарственных средств от улетучивания, влаго-, паро- и газопроницаемость этих материалов зависят как от вида применяемого упаковочного материала, так и от свойств действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, от требований к стабильности и сроку годности лекарственного средства, от условий его хранения. Паро- и газопроницаемость полимерных материалов необходимо учитывать при выборе оптимальной упаковки для лекарственных препаратов, подлежащих стерилизации, в связи с тем, что упаковки из отдельных марок полимерных материалов являются полупроницаемыми. В наименьшей степени от взаимодействия лекарственного средства с атмосферной средой защищает упаковка из бумаги и картона. Защиту лекарственного средства от светового потока обеспечивает упаковка из оранжевого светозащитного стекла, из металла, из алюминиевой фольги, из полимерных материалов, окрашенных или замутненных титана диоксидом. Если при хранении лекарственного препарата возможно изменение его качества вследствие по-

глощения им паров воды следует использовать в составе упаковки различные виды поглотителей (десикантов на основе силикагеля и др.).

Учитывая особенности различных материалов, используемых для изготовления первичной упаковки, следует провести ряд экспериментов для доказательства отсутствия влияния материала упаковки на качество лекарственного средства. Так, например, возможна сорбция белковых веществ на стенке контейнера при использовании для его производства фармацевтического полиэтилена, выщелачивание из стенки стеклянной ампулы ионов щелочных металлов и, как следствие возможен щелочной гидролиз активной фармацевтической субстанции, возможна химическое взаимодействие фармацевтической субстанции с металлической стенкой тубы или аэрозольного флакона. На этом же этапе подбирается материал вторичной упаковки и материал этикетки и оценивается их возможное влияние на качество лекарственного препарата. Совместимость выбранных материалов первичной и вторичной упаковки, устройство контейнера и укупорочного средства и отсутствие негативного влияния на качество лекарственного препарата должны быть оценены в результате изучения стабильности, в том числе методом «ускоренного старения».

При выборе пластиковой упаковки следует планировать исследования в соответствии с руководством по пластиковым материалам для первичной упаковки [322].

Выбор пластиковых компонентов первичной упаковки предполагает исследования по сорбции пластиком лекарственных и некоторых вспомогательных веществ, а также определение профиля экстрагируемых/выделяемых веществ из компонентов системы контейнер - укупорочный элемент, которые находятся в контакте с препаратом во время хранения и применения [19].

Если предполагается оснащать упаковку лекарственного препарата дозирующим устройством, необходимо удостовериться в точности и воспроизводимости получаемой с помощью этого устройства дозы.

Подспорьем для разработчика по выбору упаковки, ее влиянию на срок годности лекарственного препарата, характеристикам первичных и вторичных упаковочных материалов могут быть следующие издания [51,179].

### **3.5.5. Микробиологические свойства**

При фармацевтической разработке необходимо обосновать микробиологические свойства готовой лекарственной формы. Содержание микроорганизмов для нестерильных форм – выполнение или невыполнение испытаний на микробиологическую чистоту (ОФС «Микробиологическая чистота»), для стерильных – выполнение требования стерильности (ОФС «Стерильность»).

Для достижения микробной чистоты зачастую, в составе готовой лекарственной формы используются антимикробные консерванты – вещества органической или неорганической природы, обладающие антимикробным действием. Эти вещества добавляют в лекарственный препарат для пре-

дотвращения роста и развития микроорганизмов, которые могут попасть в лекарственную форму в процессе производства или при многократном применении лекарственного препарата и представлять риск инфицирования пациента или микробной деградации лекарственного средства.

Консерванты следует применять только в том случае, если физическими методами и специальными технологическими приемами невозможно предотвратить микробную контаминацию лекарственного препарата. Это требование связано с тем, что антимикробные консерванты токсичны для живых клеток, они могут обладать аллергическими, канцерогенными и мутагенными свойствами, поэтому их применение несет потенциальный риск для организма человека. Вследствие этого, включение в лекарственное средство антимикробных консервантов требует обязательного обоснования [88]. По возможности, использование этих веществ следует избегать, особенно в составе лекарственных препаратов для детей, т. к. имеются ограниченные данные относительно значений безопасной экспозиции у детей разного возраста. В педиатрических лекарственных формах необходимо обосновывать необходимость консервирования препарата для детей и выбор консервирующей системы с точки зрения баланса польза/риск при наименьшей возможной концентрации консерванта [325].

Недопустимо вносить консерванты в лекарственные препараты для внутримышечных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций, растворов, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе парентерального лекарственного препарата, превышающей 15 мл.

Лекарственные формы, для которых существует наибольшая опасность микробной контаминации – это те, которые содержат воду, то есть пероральные растворы, суспензии и эмульсии, растворы для внешнего применения, кремы и стерильные многодозовые препараты (например, многодозовые инъекции и глазные капли). Избыточным и нелогичным представляется использование консервантов в твердых лекарственных формах.

Эффективная концентрация консерванта в готовом лекарственном препарате должна быть ниже дозы, токсичной для человека [46].

Ни в коем случае не следует использовать антимикробные консерванты в качестве альтернативы соблюдению Правил надлежащей производственной практики (GMP) [46, 324].

Кроме того, при использовании в составе лекарственного препарата антимикробного консерванта в процессе фармацевтической разработки необходимо доказать эффективность его применения в соответствии с ОФС «Определение эффективности антимикробных консервантов».

При определении необходимого количества антимикробного консерванта должна быть продемонстрирована эффективность самой низкой из указанных концентраций консерванта в отношении микроорганизмов, используя тест определения эффективности консервантов. Используемая концентрация должна быть обоснована с позиций эффективности и безопасности таким образом, чтобы использовалась минимальная концентрация консер-

ванта, обеспечивающая требуемый уровень микробиологической чистоты на протяжении всего срока годности лекарственного препарата. При разработке многодозовых упаковок, на стадии разработки микробиологические испытания, подтверждающие эффективность консерванта необходимо проводить в условиях, максимально моделирующих использование продукта пациентом.

При разработке стерильных лекарственных форм следует предложить приемлемый метод стерилизации содержимого первичной упаковки, с учетом возможного негативного влияния процесса стерилизации на активную фармацевтическую субстанцию и целостность упаковки.

### **3.5.6. Совместимость компонентов лекарственного препарата**

В соответствии с ICH Q8 должна быть рассмотрена совместимость лекарственных препаратов с разбавителями/растворителями (например, осаждение, стабильность) для обеспечения соответствующей информации на этикетке.

Поэтому обязательным этапом фармацевтической разработки является оценка совместимости действующего вещества со вспомогательными веществами, а в случае комбинированных лекарственных средств, также необходимо рассмотреть вопрос совместимости действующих веществ друг с другом [347].

Например, для оценки совместимости ингредиентов лекарственного препарата может быть предложено использование стрессовых экспериментов с использованием хроматографических, спектральных, термических методов анализа и калориметрии. Кроме того, предлагается системный подход «Step-by-Step approach» к исследованию совместимости ВВ и ЛВ, основанный на экспрессном тестировании взаимодействия ВВ и ЛВ не только в модельных смесях, но и в образцах разрабатываемых лекарственных форм [224].

Оценить совместимость ингредиентов будущего лекарственного препарата можно и с помощью биологических методов. Например, при разработке препаратов с ферментами необходимо исследовать влияние вспомогательных веществ на ферментативную активность. При разработке препаратов с антибактериальными и антифунгальными лекарственными веществами целесообразно исследовать взаимное влияние компонентов на антибактериальное и антифунгальное действие с использованием методов диффузии в плотную питательную среду и/или бактерицидной/фунгицидной кинетики [89].

В зависимости от полученной на стадии фармацевтической разработки лекарственной формы проводится анализ некоторых показателей качества, приведенный в соответствующих статьях Фармакопеи. Так, например, для таблеток исследуются показатели «Распадаемость», «Растворение», «Механическая прочность» и другие. Физико-химические свойства готового лекарственного препарата определяются главным образом с целью установления соответствия показателей качества требованиям Фармакопеи.

## 3.6. Аналитическая разработка

### 3.6.1. Выбор методов анализа для контроля

Цель проведения контроля качества лекарственного средства – подтверждение его пригодности для последующего использования. Отсюда и требования к высокой специфичности, селективности, точности и достоверности методик анализа.

Используемые в контроле качества методы достаточно подробно описаны в ведущих фармакопеях. При проведении разработки важно выбрать набор методов, позволяющих наиболее полно охарактеризовать ЛС, с другой стороны предотвратить проведение лишних анализов и, тем самым, в дальнейшем снизить стоимость производства.

Для установления подлинности ЛС рекомендуются физико-химические и химические методы – ИК-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная, газовая и тонкослойная хроматография (ВЭЖХ, ГХ и ТСХ) и качественные (в первую очередь специфические) химические реакции. Метод ИК-спектрометрии является приоритетным при идентификации субстанций. ЯМР-спектроскопия хоть и является фармакопейным методом, редко применяется для установления подлинности в рутинном КК по причине высокой стоимости соответствующего оборудования и используется только на стадии лабораторной разработки. Подлинность подтверждают по крайней мере двумя различными методами.

Испытание на родственные примеси вводят для контроля содержания примесей, обусловленных технологией производства и продуктов деградации фармацевтической субстанции. Примеси могут быть идентифицированные (соединения с установленным химическим строением) и неидентифицированные (соединения, строение которых не установлено). Для контроля родственных соединений обычно используют хроматографические (ВЭЖХ, ГХ и ТСХ), реже, спектроскопические методы. Обязательно вводится идентификация и количественное определение токсичных примесей с использованием стандартных образцов.

Для количественного определения действующего вещества в ЛС используют физико-химические и химические методы анализа. Обычно используют хроматографические (ВЭЖХ, ГХ и др.), спектрофотометрические или титриметрические методы.

Для определения остаточных органических растворителей обычно используется метод ГХ.

Испытание на микробиологическую чистоту и стерильность проводят с использованием соответствующих биологических методов. Цель испытания на микробиологическую чистоту – выявление и идентификация отдельных видов бактерий и грибов, наличие которых недопустимо или ограничено в ЛС. Цель испытания на стерильность – доказательство отсутствия в ЛС жизнеспособных микроорганизмов любого вида.

Современные методы анализа предусматривают использование стандартных образцов для использования в качестве стандарта при количествен-

ном определении, идентификации или испытании на чистоту. Качество стандартного образца должно соответствовать его назначению. В качестве стандартных образцов при анализе фармацевтических субстанций следует использовать фармакопейные стандартные образцы, аттестованные уполномоченным фармакопейным органом. При их отсутствии для идентификации и оценки содержания действующего вещества должны использоваться первичные стандартные образцы.

### **3.6.2. Разработка спецификаций на АФС, вспомогательные вещества, лекарственный препарат, упаковочные материалы**

Под спецификацией понимается перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и соответствующие критерии приемлемости, представляющие собой численные (количественные) пределы, диапазоны и прочие критерии для описанных испытаний. Спецификация задает набор критериев, которым должны соответствовать активная фармацевтическая субстанция, лекарственный препарат или материалы других этапов производства, чтобы считаться приемлемыми для использования по целевому назначению [46].

Спецификации являются ключевыми стандартами качества ЛС, которые предлагаются и обосновываются производителем и утверждаются регуляторным органом в качестве условий регистрации. Спецификации составляют для подтверждения качества ЛС, а не с целью полного описания его свойств, поэтому в них включают те характеристики, которые наиболее репрезентативны для подтверждения безопасности и эффективности лекарственного препарата.

При разработке спецификаций нужно учитывать опыт и данные, полученные в ходе разработки технологии новой фармацевтической субстанции или лекарственного препарата. На основании этих данных можно предложить исключить или заменить определенные испытания.

В связи с тем, что на момент подачи регистрационного досье как правило имеются ограниченные данные, использованные для разработки критериев приемлемости, по мере накопления опыта при производстве конкретного ЛС может потребоваться пересмотр ранее предложенных критериев приемлемости, как в сторону ослабления, так и в сторону ужесточения [345].

#### ***Обоснование спецификаций***

При подаче регистрационного досье заявителю необходимо представить обоснование каждой включенной в спецификацию методики и каждого критерия приемлемости. При этом можно ссылаться на данные разработки, фармакопейные стандарты, данные испытаний ЛС в токсикологических, доклинических и клинических исследованиях, и результаты ускоренных и долгосрочных испытаний стабильности. Представление результатов в виде графиков помогает обосновать критерии приемлемости (например, для ко-

личественного определения и родственных примесей). При этом сюда необходимо включать данные, полученные на стадии разработки, на стадии валидации процесса и данные по стабильности [345].

Следующие испытания необходимо включать в спецификацию для *новых фармацевтических субстанций* [343]:

а) *Описание*: приводят характеристику физического состояния (жидкость, твердое вещество) и цвета фармацевтической субстанции. Для твердых субстанций необходимо указание формы вещества (кристаллический, мелкокристаллический или аморфный порошок). Оценка полиморфизма субстанции обязательна в тех случаях, когда полиморфная модификация определяет фармакологическую активность лекарственного препарата и его фармако-технологические свойства.

б) *Подлинность*: испытания на подлинность должны давать возможность оптимальным образом различать близко родственные по структуре соединения, которые, возможно, могут присутствовать в фармацевтической субстанции. Испытания на подлинность должны быть специфичными для фармацевтической субстанции (например, ИК-спектметрия). Подлинность только методом ВЭЖХ по времени удерживания не считается специфичной. Однако, допустимо использование двух хроматографических методик, когда разделение основывается на различных принципах, или комбинация испытаний в одной методике, (ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектором диодной матрицы (DAD), ВЭЖХ/МС или ГХ/МС). Если фармацевтическая субстанция представляет собой соль, то испытания на подлинность должны быть специфичными в отношении отдельных ионов. Для оптически активных АФС может быть необходимым специфичное испытание на подлинность в отношении хирального соединения. В этом случае целесообразно добавить в спецификацию какой-либо специфичный в отношении оптически активных молекул тест. Например, испытание на удельное вращение.

с) *Количественное определение*: в спецификацию должна быть включена специфичная методика, позволяющая получать стабильные результаты, для определения содержания АФС. Целесообразно применение одной и той же методики (например, ВЭЖХ), как для количественного определения лекарственного вещества, так и для определения содержания родственных примесей. В случае использования неспецифичной методики количественного определения, для получения специфичности можно использовать другие подтверждающие аналитические методики. Например, если для количественного определения используется титрование, можно использовать ВЭЖХ как испытание на содержание родственных примесей. В случае хиральных фармацевтических субстанций, которые разработаны как одиночный энантиомер, считается приемлемым использование специфичной для хирального соединения методики количественного определения или комбинации неспецифичной методики количественного определения с соответствующими методами контроля энантиомерной примеси.

d) *Примеси*: к этой категории относятся органические родственные и неорганические примеси (сульфатная зола, тяжелые металлы) и остаточные органические растворители.

Испытание на родственные примеси контролирует продукты деструкции АФС и технологические примеси, обусловленные технологией производства. Примеси могут быть идентифицированные (соединения с установленным химическим строением) и неидентифицированные (соединения, строение которых не установлено). Пределы содержания родственных примесей в фармацевтических субстанциях приводят с учетом параметров их безопасности. Пределы контроля (предел, выше которого примесь должна контролироваться), идентификации (предел, выше которого примесь должна быть идентифицирована) и квалификации (предел, выше которого должна быть установлена биологическая безопасность примеси) родственных примесей для фармацевтических субстанций устанавливается в зависимости от максимальной суточной дозы лекарственного препарата. В отношении хиральных фармацевтических субстанций, которые разработаны как одиночный энантиомер, контроль противоположного энантиомера проводят таким же образом, как и в отношении других примесей. При этом технические ограничения могут мешать применению тех же пределов количественного содержания. Для контроля родственных соединений обычно используют хроматографические и, реже, спектроскопические методы. Обязательно вводится идентификация и количественное определение токсичных примесей с использованием стандартных образцов.

Испытания на неорганические примеси (сульфатная зола, тяжелые металлы) обычно проводятся по стандартным фармакопейным методикам. Критерии приемлемости вводятся в зависимости от максимальной суточной дозы лекарственного препарата. Прочие неорганические примеси могут быть определены с помощью других соответствующих методик (например, с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии).

Испытания на остаточные органические растворители проводятся для подтверждения отсутствия токсичных растворителей в АФС в опасных количествах. Пределы содержания установлены в ГФ в зависимости от класса токсичности каждого конкретного растворителя. Для растворителей 1 класса токсичности, должен быть предусмотрен контроль их остаточного содержания независимо от стадии, на которой они используются.

Содержание растворителей 2 класса токсичности должно контролироваться, если они используются на последней стадии, а также на всех предыдущих стадиях, если не приведено обоснование отсутствия контроля их остаточного содержания.

Для растворителей 3 класса токсичности контроль необходим, если они используются на последней стадии производства. Для определения остаточных количеств растворителей 3 класса токсичности, если их содержание не превышает 0,5%, допускается применение неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании» [46].



е) *Содержание воды*: Это испытание вводится в спецификацию, если доказана гигроскопичность АФС или ее разложение под воздействием влаги, или если известно, что АФС является стехиометрическим гидратом. Критерий приемлемости можно обосновать с помощью данных об эффектах гидратации или поглощении влаги. В некоторых случаях можно допустить применение неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании»; однако более предпочтительна методика, специфичная в отношении воды (например, титрование по методу К. Фишера).

ф) *Физико-химические свойства*: эти свойства включают в себя рН водного раствора, температуру или диапазон температур плавления и коэффициент преломления. Методики, используемые для определения этих свойств, как правило, являются фармакопейными и не требуют значительной доработки. Испытания, выполняемые в этой категории, следует вводить в спецификацию, исходя из физической природы новой фармацевтической субстанции и ее целевого использования.

г) *Размер частиц*: для некоторых новых фармацевтических субстанций, предназначенных для использования в составе твердых лекарственных форм или суспензий, размер частиц может оказывать значительное влияние на скорость растворения, биодоступность и/или стабильность. В таких случаях следует проводить испытание по определению размера частиц, используя соответствующую методику, а также установить соответствующие критерии приемлемости.

h) *Полиморфные формы*: некоторые новые фармацевтические субстанции существуют в различных кристаллических формах, различающихся физическими свойствами. Полиморфизм также может включать продукты сольватации или гидратации (также называемые псевдополиморфозы) и аморфные формы. В случаях, когда имеются различия с доказанным влиянием полиморфизма на функциональные характеристики ЛП (эффективность, биодоступность, стабильность), следует указывать в спецификации соответствующее твердое состояние вещества и предложить методики подтверждения этого состояния. Среди примеров таких методик можно назвать испытание на растворимость, ИК-спектроскопию для веществ в твердом состоянии, рамановскую спектроскопию, определение температуры плавления, дифракцию рентгеновских лучей на поверхности порошка, оптическую микроскопию и ЯМР-спектроскопию для веществ в твердом состоянии.

і) *Микробиологическая чистота, стерильность*: уровень микробиологической чистоты и стерильности субстанции должен обеспечивать уровень чистоты лекарственного препарата при его производстве/изготовлении из этой субстанции. Эти показатели определяются в соответствии с фармакопейными методиками.

Оценку качества лекарственных препаратов в различных лекарственных формах проводят, как правило, по показателям качества, характеризующим конкретную лекарственную форму, а также по показателям качества действующего вещества/веществ и, при необходимости, вспомогательного ве-

щества/веществ данного лекарственного препарата. Следующие испытания необходимо включать в спецификацию для новых лекарственных препаратов [344]:

а) *Описание*: в этом разделе спецификации приводят сведения, которые наиболее полно характеризуют требования, предъявляемые к внешнему виду и органолептическим характеристикам (цвет, запах) лекарственного препарата в данной лекарственной форме. Если какие-либо из этих характеристик могут изменяться во время хранения, то критерии приемлемости должны включать допустимый конечный внешний вид.

б) *Подлинность*: проводимые в данном разделе испытания должны определяться составом лекарственного препарата: действующими, и вспомогательными веществами, входящими в состав лекарственного препарата. Для оценки подлинности рекомендуется сочетание физико-химических (ВЭЖХ, ГХ, ТСХ и др.) и химических методов анализа. Если активная молекула является энантиомером и рацемизация в лекарственной форме представляет проблему, то для подтверждения подлинности можно применять количественное определение с помощью специфичной в отношении хирального соединения методики, либо вводить в спецификацию испытание на энантиомерную примесь.

в) *Количественное определение*: данное испытание, как и определение подлинности, зависит от состава лекарственного препарата: действующих и вспомогательных веществ. Для количественного определения рекомендуется использовать физико-химические (ВЭЖХ, спектрофотометрия) и химические методы анализа (титриметрия), допускается применение других фармакопейных методов анализа. Как и в случае АФС, целесообразно применение одной и той же методики (например, ВЭЖХ), как для количественного определения лекарственного вещества, так и для определения содержания родственных примесей. В случае использования неспецифичной методики количественного определения, для получения специфичности можно использовать другие подтверждающие аналитические методики. Например, если для количественного определения используется титрование, можно использовать ВЭЖХ как испытание на содержание родственных примесей. В случае хиральной молекулы действующего вещества если доказана незначительная рацемизация в ходе производства и хранения лекарственной формы, ахиральное количественное определение считается достаточным. В противном случае следует использовать методику количественного определения, специфичную в отношении хирального соединения, или использовать валидированную методику для контроля наличия противоположного энантиомера.

г) *Примеси*: к этой категории относятся органические посторонние примеси и остаточные растворители. В ЛП, как и в АФС при испытании на посторонние примеси контролирует продукты деструкции АФС и технологические примеси, обусловленные технологией производства. Примеси, обусловленные технологией производства, контролируются на стадии по-

лучения АФС, поэтому, если с помощью соответствующих аналитических методов убедительно доказано, что фармацевтическая субстанция не разлагается в конкретном составе при заявляемых условиях хранения, то испытания на родственные примеси в отношении продуктов деградации можно сократить или исключить с разрешения регуляторных органов.

Для характеристики профиля продуктов деградации должны быть использованы данные работ по стабильности, знание путей деградации, данные по разработке продукта и лабораторные исследования, данные о продуктах деградации, найденных в сериях, произведенных с помощью предлагаемого в досье технологического процесса. Пределы контроля (предел, выше которого примесь должна контролироваться), идентификации (предел, выше которого примесь должна быть идентифицирована) и квалификации (предел, выше которого должна быть установлена биологическая безопасность примеси) родственных примесей для фармацевтических субстанций устанавливается в зависимости от максимальной суточной дозы лекарственного препарата. Критерии приемлемости устанавливаются в соответствии с утвержденной нормативной базой. Для контроля посторонних примесей обычно используют хроматографические и, реже, спектроскопические методы.

Спецификации на остаточные органические растворители и критерии приемлемости для ДП устанавливаются аналогично АФС.

е) *Растворение*: в спецификацию твердой лекарственной формы для перорального введения, включают испытание для определения высвобождения активной фармацевтической субстанции из лекарственного препарата. Измерения в одной контрольной точке применяют к лекарственным формам с немедленным высвобождением. В отношении лекарственных форм с модифицированным высвобождением устанавливаются подходящие условия испытаний и временные точки отбора проб. Испытания с многократными временными точками отбора проб должны применяться в отношении лекарственных форм с пролонгированным высвобождением, а двухэтапное испытание (с использованием различных сред последовательно или параллельно) может проводиться в отношении лекарственных форм с замедленным высвобождением. В некоторых случаях испытание на растворение можно заменить испытанием на распадаемость.

ф) *Распадаемость*: для быстрорастворимых лекарственных препаратов (растворение >80% за 15 минут при pH 1,2, 4,0 и 6,8), содержащих хорошо растворимые в физиологическом растворе лекарственные вещества (доза растворяется в объеме <250 мл при pH от 1,2 до 6,8), испытание на растворение можно заменить испытанием на распадаемость.

г) *Прочность к сжатию/стиранию*: целесообразно проводить испытания прочности к сжатию и/или стиранию в качестве этапа внутрипроизводственного контроля. В этом случае не требуется включать эти показатели в спецификацию. Если характеристики прочности к сжатию или стиранию критическим образом сказываются на качестве лекарственного препарата

(например, жевательные таблетки), то в спецификацию следует включать критерии приемлемости.

h) *Однородность единиц дозирования*: этот термин включает как однородность массы лекарственной формы, так и однородность дозирования активного вещества в лекарственной форме. При определении показателей используется фармакопейная методика. В спецификацию целесообразно включать одно из испытаний, но не оба.

i) *Содержание воды*: при необходимости в спецификацию следует включать испытание на содержание воды. Критерии приемлемости обосновываются данными по гидратации или поглощения воды лекарственным препаратом. Для определения можно использовать методику потери массы при высушивании; однако предпочтительнее методика определения, специфичная в отношении воды титрование по методу К. Фишера).

к) *Микробиологическая чистота*: испытания по определению предельного содержания микроорганизмов рассматриваются в рамках надлежащей практики организации производства, равно как и в рамках обеспечения качества. Критерии приемлемости должны быть установлены в отношении общего количества аэробных микроорганизмов, общего количество дрожжей и плесени, и отсутствия специфичных нежелательных бактерий (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Эти параметры следует определять при помощи подходящих фармакопейных методик, а частота выборки или временные точки производственного процесса должны быть обоснованы данными и накопленным опытом. Тип испытаний на содержание микроорганизмов и критерии приемлемости должны основываться на природе фармацевтической субстанции, методе производства и целевом использовании лекарственного препарата.

В отношении *жидких лекарственных препаратов перорального введения и порошков, предназначенных для разведения с целью получения жидких лекарственных препаратов перорального введения*, проводят одно или несколько из следующих специфичных испытаний [344].

а) *Однородность единиц дозирования*: этот термин включает как однородность массы лекарственной формы, так и однородность содержания активного вещества в лекарственной форме; следует использовать фармакопейную методику. Целесообразно включать в спецификацию одно из испытаний, но не оба. При необходимости, эти испытания могут проводиться в процессе производства; в спецификацию нужно включать критерии приемлемости. Этот подход можно применять в отношении препаратов в однодозовых или многодозовых упаковках. Дозированной единицей считают обычную дозу, принимаемую больным. Если контролируется фактическая доза, которую получает пациент, то этот контроль можно осуществлять либо с помощью прямого измерения, либо посредством расчета – путем деления общей измеренной массы или объема лекарственного препарата на предполагаемое общее число доз. Если дозирующее

оборудование (например, пипетки или пробки капельницы для бутылок) является неотъемлемой частью упаковки, то это оборудование следует использовать для определения дозы. В других случаях можно использовать стандартные единицы измерения объема. Дозирующее оборудование определяют на стадии разработки.

Испытания однородности массы считаются приемлемыми в отношении порошков для разведения.

*pH*: обычно в спецификации указывается некоторый диапазон pH, который необходимо обосновать.

b) *Содержание спирта*: если в соответствии с регуляторными требованиями на этикетке указано количественно содержание спирта в препарате, то содержание спирта следует указать в спецификации. Эта величина может быть определена посредством методики количественного определения или путем расчетов.

c) *Распределение частиц по размерам*: для суспензий перорального введения может быть введен показатель распределения частиц по размерам. При определении необходимости введения данного показателя и установлении критериев приемлемости следует опираться на данные, полученные в ходе разработки. Если в ходе разработки доказано, что для лекарственного препарата характерно быстрое высвобождение активного вещества, то можно исключить из спецификации определение распределения частиц по размерам. Критерии приемлемости должны включать в себя допустимое распределение частиц по размерам в виде процента частиц, имеющих размер в данном диапазоне, от общего числа частиц. Следует четко определить средний, верхний и/или нижний предел размера частиц.

В основе критериев приемлемости должны находиться наблюдаемые интервалы отклонений, при этом следует принимать во внимание профили растворения серий, для которых доказаны приемлемые функциональные характеристики *in vivo*, а также учитывать целевое использование препарата. В ходе разработки препарата следует анализировать потенциал увеличения размеров частиц; критерии приемлемости должны учитывать результаты таких исследований.

d) *Редиспергируемость*: для суспензий перорального введения, которые осаждаются при хранении (образуют осадок), целесообразно установить критерии приемлемости в отношении редиспергируемости. Подходящей методикой может оказаться взбалтывание.

В спецификации следует указать тип методики (механическая или ручная). Также следует четко определить время, требуемое для получения ресуспендирования по указанной методике. Данные, полученные в ходе разработки препарата, могут оказаться достаточными для обоснования выборочных (периодических) испытаний серии или предложения по исключению этого показателя из спецификации.

e) *Реологические свойства*: для относительно вязких растворов или суспензий целесообразно включать в спецификацию испытания реологиче-

ских свойств (вязкость/удельная плотность). Следует указать испытание и критерии приемлемости. Данные, полученные в ходе разработки препарата, могут оказаться достаточными для обоснования выборочных (периодических) испытаний серии или предложения по исключению этого показателя из спецификации.

f) *Время растворения (разведения)*: для порошковых препаратов, требующих разведения, следует указать критерии приемлемости в отношении растворения (разведения). Следует обосновать выбор разбавителя. Данные, полученные в ходе разработки препарата, могут оказаться достаточными для обоснования выборочных (периодических) испытаний серии или предложения по исключению этого показателя из спецификации.

g) *Содержание воды*: в отношении пероральных препаратов, требующих разведения, следует, при необходимости, указать испытание и критерии приемлемости по содержанию воды. Как правило, достаточным считается испытание потери массы при высушивании, если влияние абсорбционной или гидратной воды достаточно охарактеризовано в ходе разработки лекарственного препарата. В некоторых случаях предпочтительно применять более специфичную методику (титрование по методу К. Фишера).

***Парентеральные лекарственные препараты***: В отношении парентеральных лекарственных препаратов могут применяться следующие типы испытаний [46, 344]:

a) *Однородность единиц дозирования*: этот термин включает как однородность массы лекарственной формы, так и однородность содержания активного вещества в лекарственной форме; следует использовать фармакопейную методику. Как правило, в спецификацию следует включать одно из испытаний, но не оба испытания, и она применима к порошкам, требующим разведения.

При необходимости, эти испытания могут проводиться в процессе производства; в спецификацию нужно включать критерии приемлемости. Это испытание можно применять в отношении препаратов в однодозовых или многодозовых упаковках.

В отношении порошков, требующих разведения, испытание на однородность массы, как правило, считается приемлемым.

b) *pH*: обычно в спецификации указывается некоторый диапазон pH, который необходимо обосновать.

c) *Стерильность*: в отношении всех парентеральных лекарственных препаратов должна иметься методика испытания и критерий приемлемости для оценки стерильности. Если данные, полученные в ходе разработки и валидации, позволяют обосновать выпуск по параметрам, такой подход может быть предложен в отношении лекарственных препаратов, прошедших терминальную стерилизацию.

d) *Эндотоксины/пирогены*: в спецификацию следует включать методику испытания и критерий приемлемости в отношении эндотоксинов, с использованием испытания лизата амёбоцитов мечехвоста. При соответствующем

обосновании вместо испытания на эндотоксины может быть предложено испытание на пирогены.

*е) Механические частицы:* для парентеральных препаратов должны быть установлены соответствующие критерии в отношении механических частиц. Как правило, к ним относятся критерии в отношении видимых частиц и/или прозрачности раствора, и, при необходимости, в отношении невидимых частиц.

*ф) Содержание воды:* в отношении неводных парентеральных препаратов и парентеральных препаратов, требующих разведения, при необходимости следует предложить методику испытания и критерий приемлемости по содержанию воды. Как правило, достаточным считается испытание потери массы при высушивании, если влияние абсорбционной или гидратной воды достаточно охарактеризовано в ходе разработки лекарственного препарата. В некоторых случаях предпочтительно применять более специфичную методику (титрование по методу К. Фишера).

*г) Испытания функциональных характеристик систем введения:* для парентеральных препаратов, упакованных в предварительно наполненные шприцы, картриджи для шприц-ручек и другие подобные устройства, должны иметься методики испытаний и критерии приемлемости в отношении функциональных характеристик системы введения. К ним могут относиться контроль возможности введения посредством шприца, контроль давления и герметичности укупорки (утечки) и/или таких параметров, как усилие для удаления колпачка с наконечника, усилие для перемещения поршня, усилие для приведения в действие инжектора. При определенных обстоятельствах эти испытания можно проводить в процессе производства. Данные, полученные в ходе разработки препарата, могут оказаться достаточными для обоснования выборочных (периодических) испытаний серии или предложения по исключению этого показателя из спецификации.

*h) Осмолярность:* если на этикетке препарата указана его тоничность, то следует проводить соответствующий контроль осмолярности. Данные, полученные в ходе разработки и валидации, могут оказаться достаточными для обоснования проведения этого испытания в процессе производства, проведения выборочных (периодических) испытаний серий или определения этого показателя путем расчета.

*i) Распределение частиц по размерам:* в отношении суспензий для инъекций могут применяться количественные критерии приемлемости и методика определения распределения частиц по размерам. Данные, полученные в ходе разработки, следует рассматривать при определении необходимости методики испытания на растворимость или методики определения распределения частиц по размерам для этих составов.

Испытание распределения частиц по размерам следует проводить при выпуске. При обосновании данными, полученными в ходе разработки препарата, можно использовать внутривыпускные испытания. Если в ходе разработки доказано, что лекарственные препараты постоянно харак-

теризуются быстрым высвобождением активного вещества, то можно предложить исключить из спецификации определение распределения частиц по размерам.

Испытания определения распределения частиц по размерам можно предложить вместо испытания на растворимость, если при разработке было установлено, что размер частиц является основным фактором, влияющим на растворимость; при этом следует представить соответствующее обоснование. Критерии приемлемости должны включать в себя допустимое распределение частиц по размерам в виде процента частиц, имеющих размер в данном диапазоне, от общего числа частиц. Следует четко определить средний, верхний и/или нижний предел размера частиц.

В основе критериев приемлемости должны находиться наблюдаемые интервалы отклонений, при этом следует принимать во внимание профили растворения серий, для которых доказаны приемлемые функциональные характеристики *in vivo*, а также учитывать целевое использование препарата. В ходе разработки препарата следует анализировать потенциал увеличения размеров частиц; критерии приемлемости должны учитывать результаты таких исследований.

к) *Редеспергируемость*: в отношении суспензий для инъекций, которые осаждаются при хранении (образуют осадок), целесообразно установить критерии приемлемости в отношении редеспергируемости. Подходящей методикой может оказаться взбалтывание. В спецификации следует указать тип методики (механическая или ручная). Также следует четко определить время, требуемое для получения ресуспендирования по указанной методике. Данные, полученные в ходе разработки препарата, могут оказаться достаточными для обоснования выборочных (периодических) испытаний серии или предложения по исключению этого показателя из спецификации.

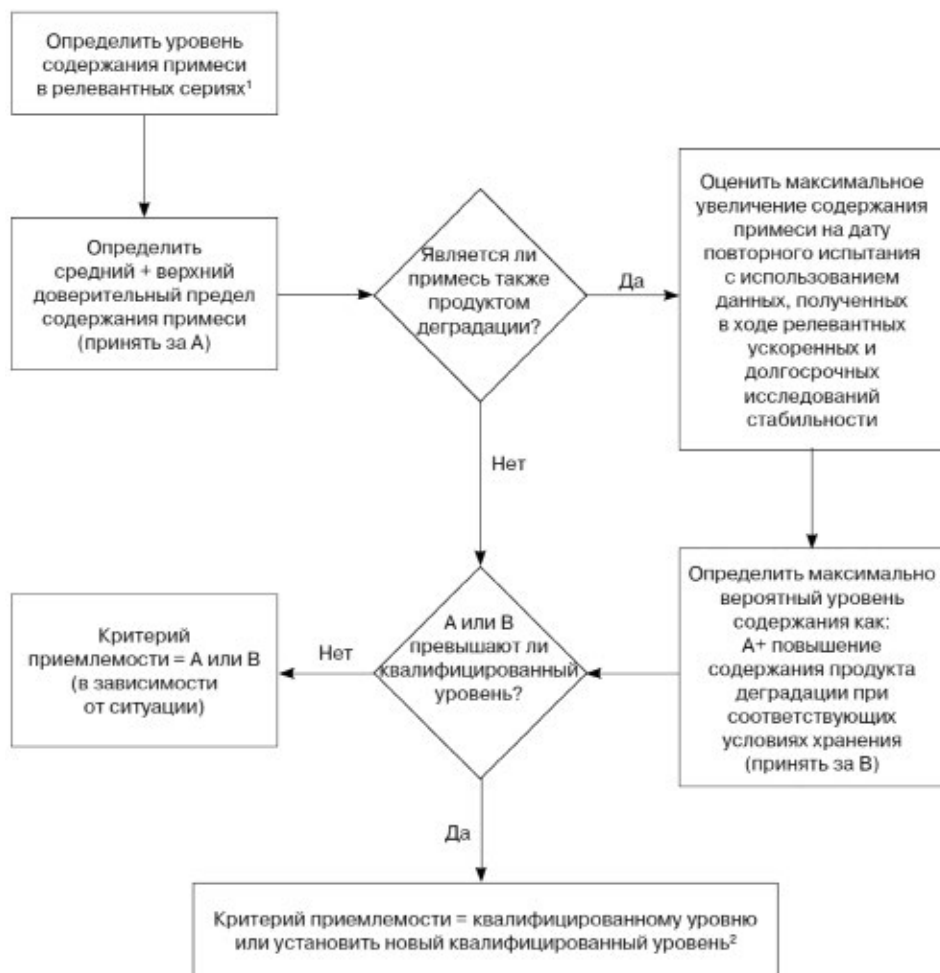
л) *Время растворения (разведения)*: для всех парентеральных лекарственных препаратов, требующих разведения, следует указать критерии приемлемости в отношении растворения (разведения). Следует обосновать выбор разбавителя. Данные, полученные в ходе разработки препарата, могут оказаться достаточными для обоснования выборочных (периодических) испытаний серии или предложения по исключению этого показателя из спецификации.



**Алгоритмы принятия решений, рекомендуемые ICH  
в отношении различных ситуаций при разработке спецификаций  
приведены на схемах №1–8**

**Схема решений №1**

**УСТАНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЯ ПРИЕМЛЕМОСТИ  
ДЛЯ СПЕЦИФИЦИРОВАННОЙ ПРИМЕСИ В НОВОЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ**

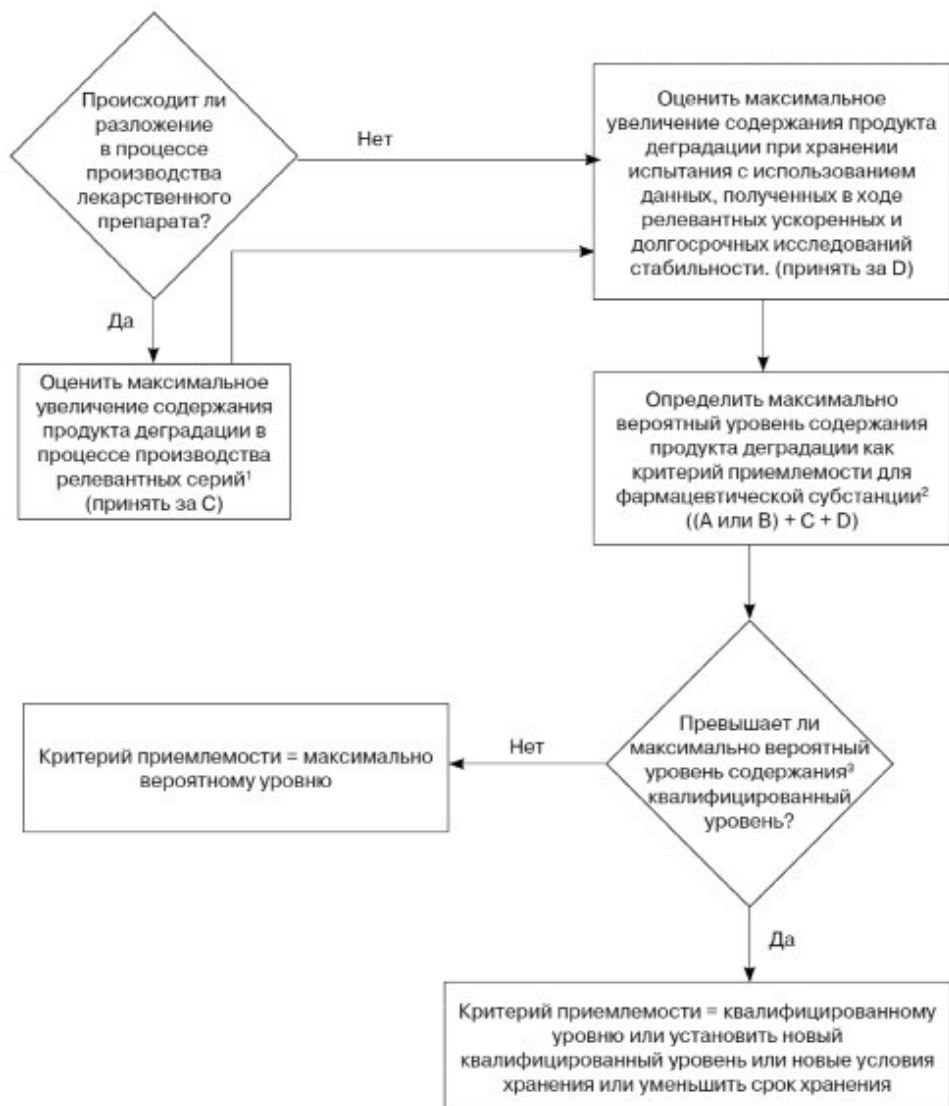


<sup>1</sup> Релевантные серии – серии, полученные в ходе исследований на этапе разработки, опытного производства и масштабирования процесса.

<sup>2</sup> Обратиться к руководству ICH «Примеси в новых фармацевтических субстанциях».  
Определение: Верхний доверительный предел равен стандартному отклонению для данных анализа серии, умноженному на 3.

## Схема решений №2

### УСТАНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЯ ПРИЕМЛЕМОСТИ ДЛЯ ПРОДУКТА ДЕГРАДАЦИИ В НОВОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ



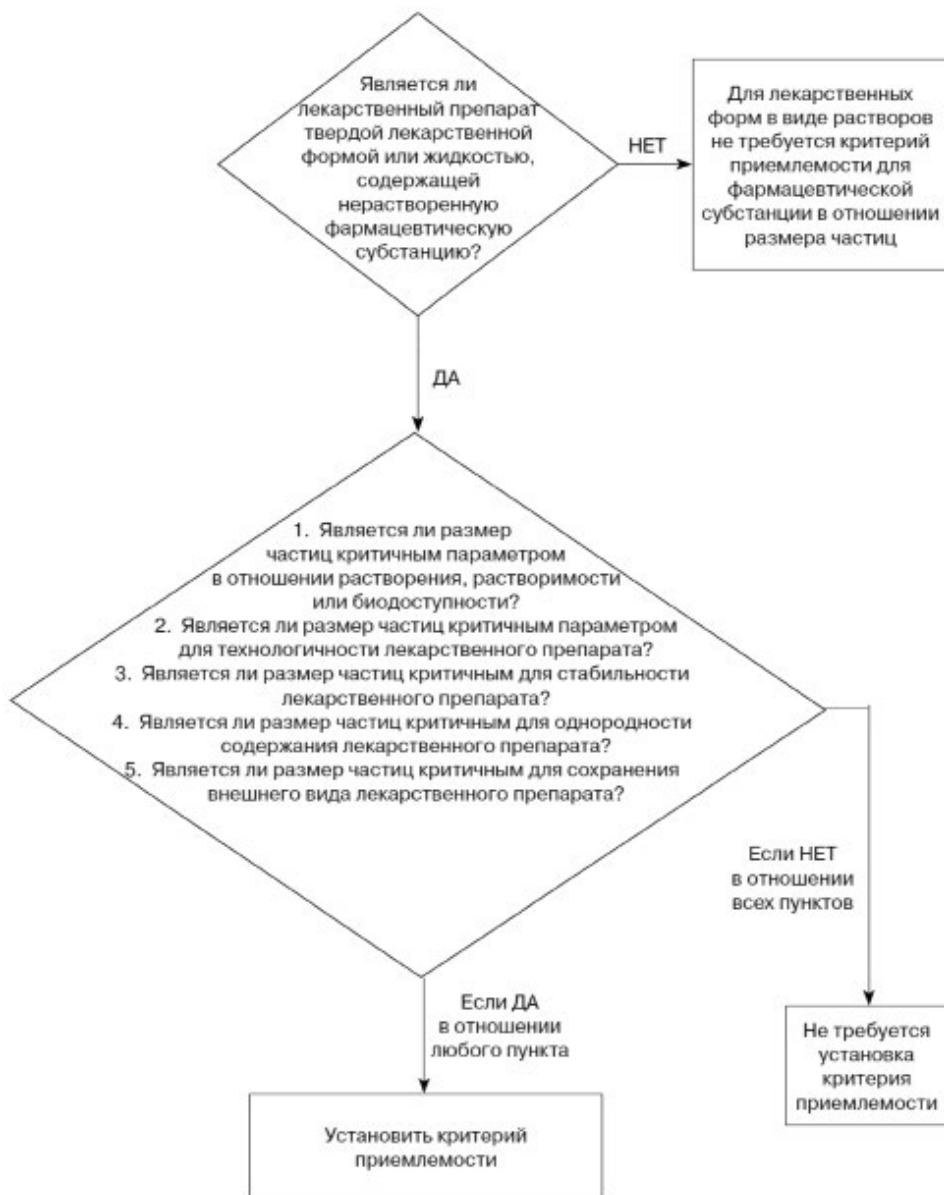
<sup>1</sup> Релевантные серии – серии, полученные в ходе исследований на этапе разработки, опытного производства и масштабирования процесса.

<sup>2</sup> см. Схему решений №1 для информации в отношении A и B.

<sup>3</sup> Обратиться к руководству ICH «Примеси в новых лекарственных препаратах».

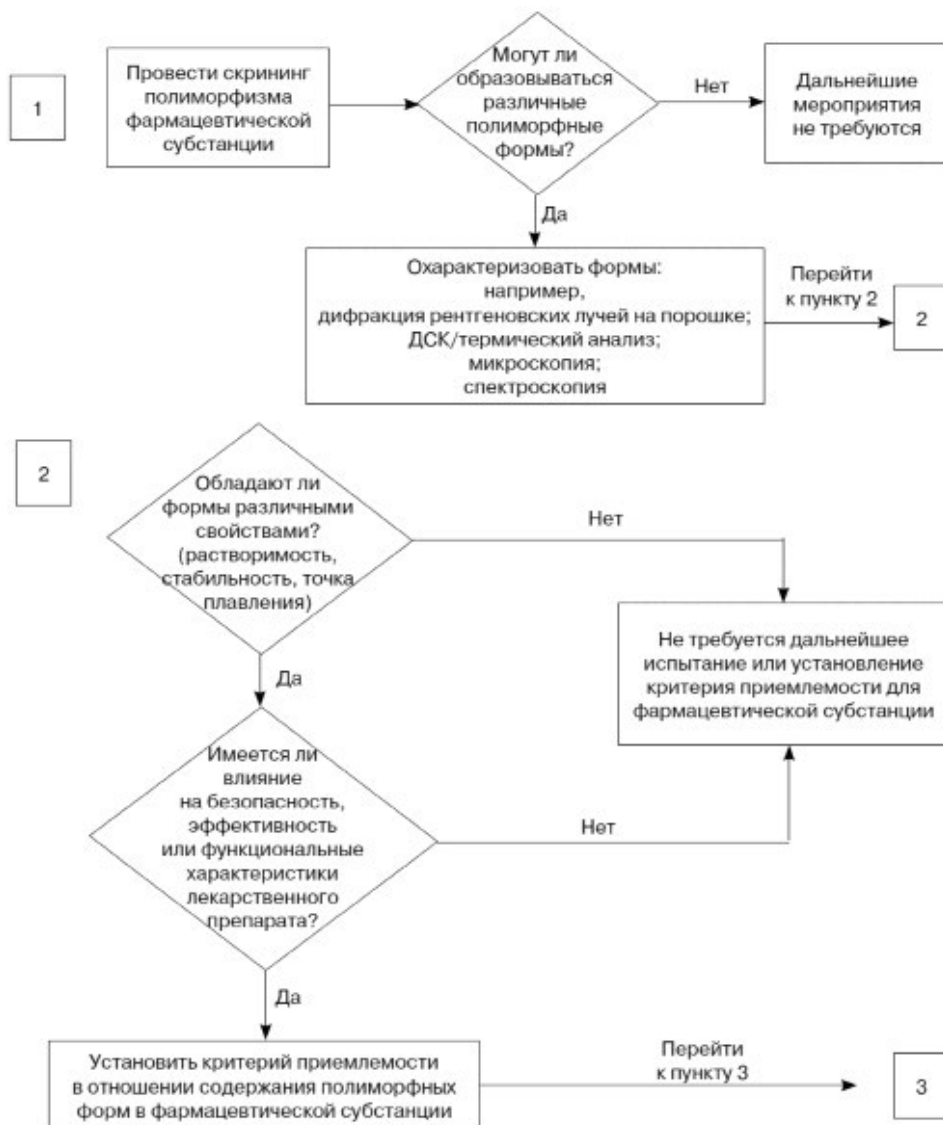
### Схема решений №3

## УСТАНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЕМЛЕМОСТИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ В ОТНОШЕНИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТИЦ ПО РАЗМЕРАМ



### Схема решений №4

## ИЗУЧЕНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ УСТАНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЕМЛЕМОСТИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ПОЛИМОРФИЗМА

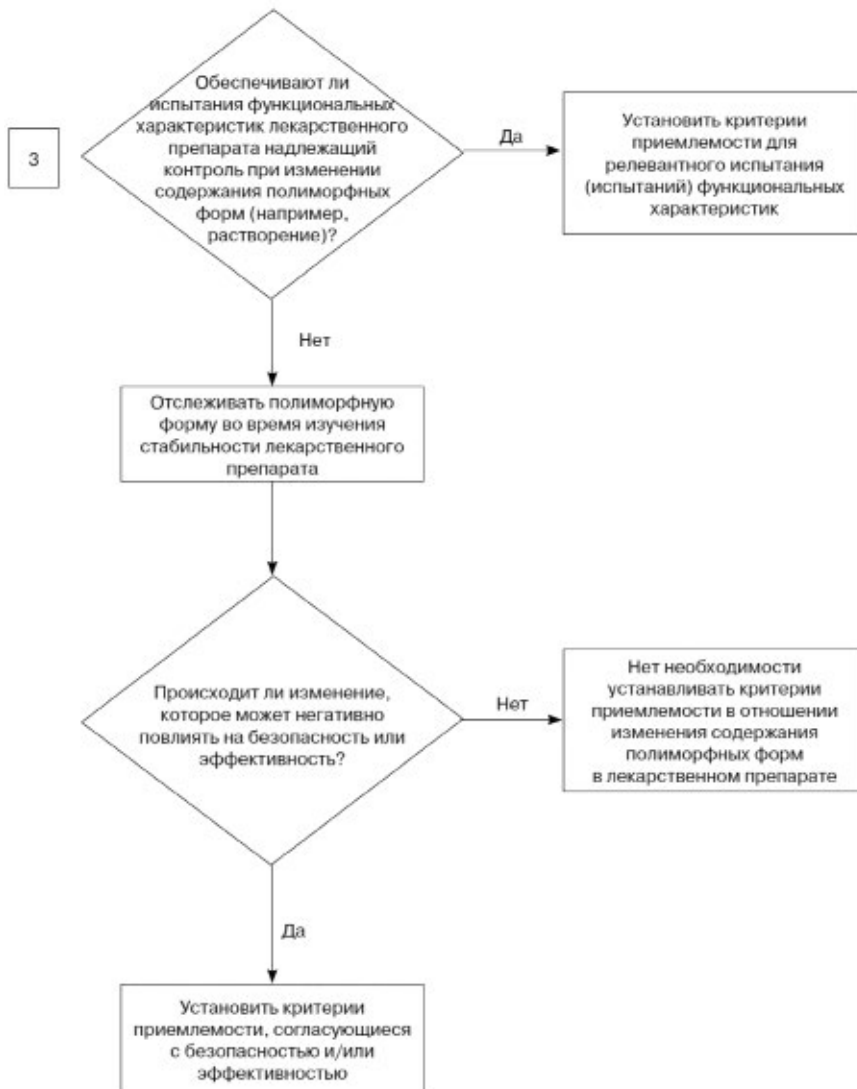


## Схема решений №4

## ИЗУЧЕНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ УСТАНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЕМЛЕМОСТИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ПОЛИМОРФИЗМА

Лекарственный препарат – твердая лекарственная форма или жидкость, содержащая нерастворенную активную фармацевтическую субстанцию

**Примечание:** Проводить указанные ниже процессы только в случае технической возможности определения содержания полиморфных форм в лекарственном препарате.



## Схема решений №5

### УСТАНОВЛЕНИЕ МЕТОДИК ИСПЫТАНИЙ НА ПОДЛИННОСТЬ, КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ПРИМЕСИ ЭНАНТИОМЕРОВ ДЛЯ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ХИРАЛЬНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ



1. Хиральные субстанции природного происхождения не рассматриваются в данном примере.

2. Как и в случае других примесей, источником которых является сырье, используемое при синтезе лекарственных веществ, можно установить альтернативный контроль качества хиральных веществ, задав пределы для соответствующего исходного сырья или промежуточного продукта, если это обосновано результатами исследований, проведенными в ходе разработки. В основном это будут такие случаи, когда имеются множественные хиральные центры (например, три или более), или, когда желательным является контроль на стадии, предшествующей получению готовой фармацевтической субстанции.

3. Методика количественного определения, специфичная для хирального соединения, или методика испытания на энантиомерную примесь могут быть приемлемы вместо методики определения подлинности хирального соединения.

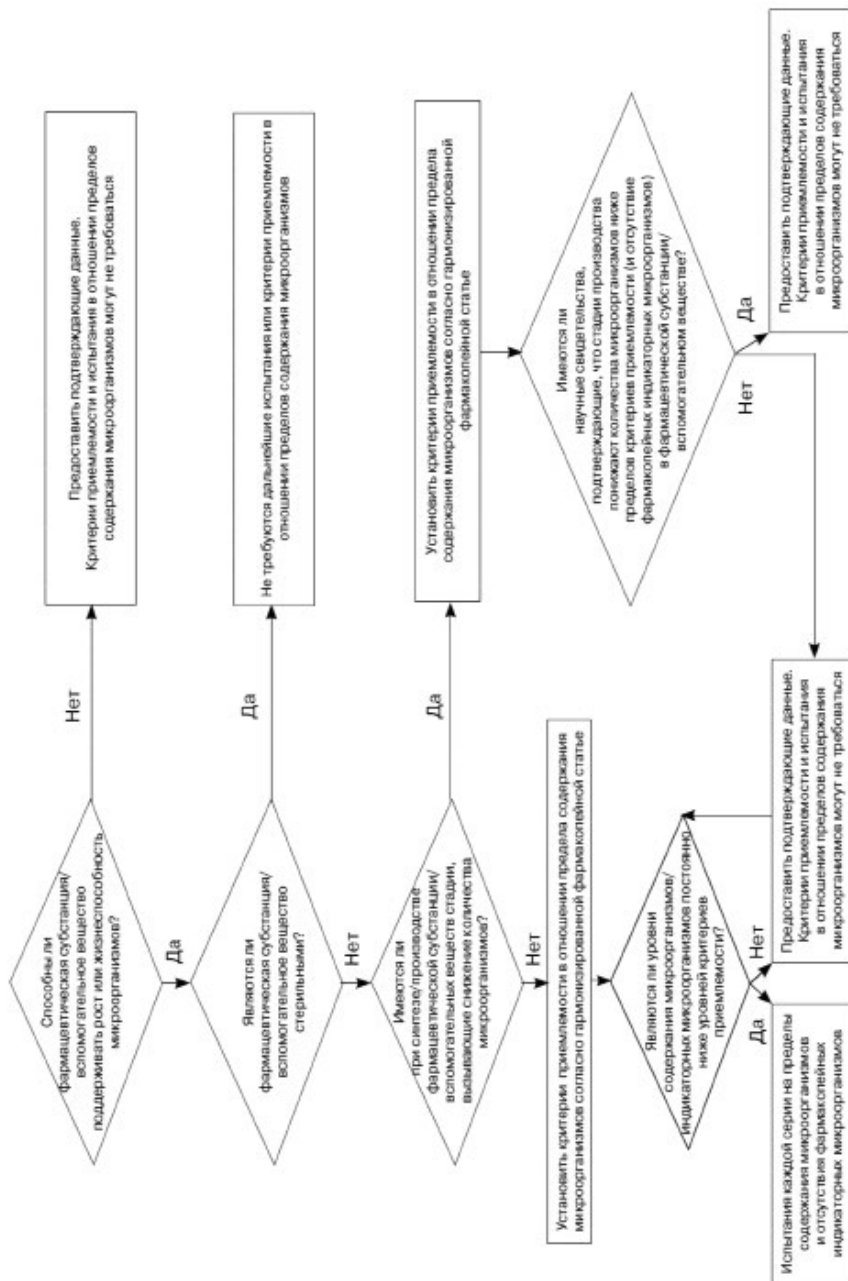
4. Методика количественного определения, которая не специфична для хирального соединения, в сочетании с методикой контроля противоположного энантиомера, может быть приемлема вместо методики количественного определения, специфичной для хирального соединения.

5. Уровень содержания противоположного энантиомера в фармацевтической субстанции можно определить на основании данных, полученных с помощью методики количественного определения, специфичной для хирального соединения, или посредством применения отдельной методики.

6. Стереоспецифичные испытания лекарственного препарата можно не проводить, если доказана незначительная рацемизация в процессе производства лекарственного препарата и во время хранения готовой лекарственной формы.

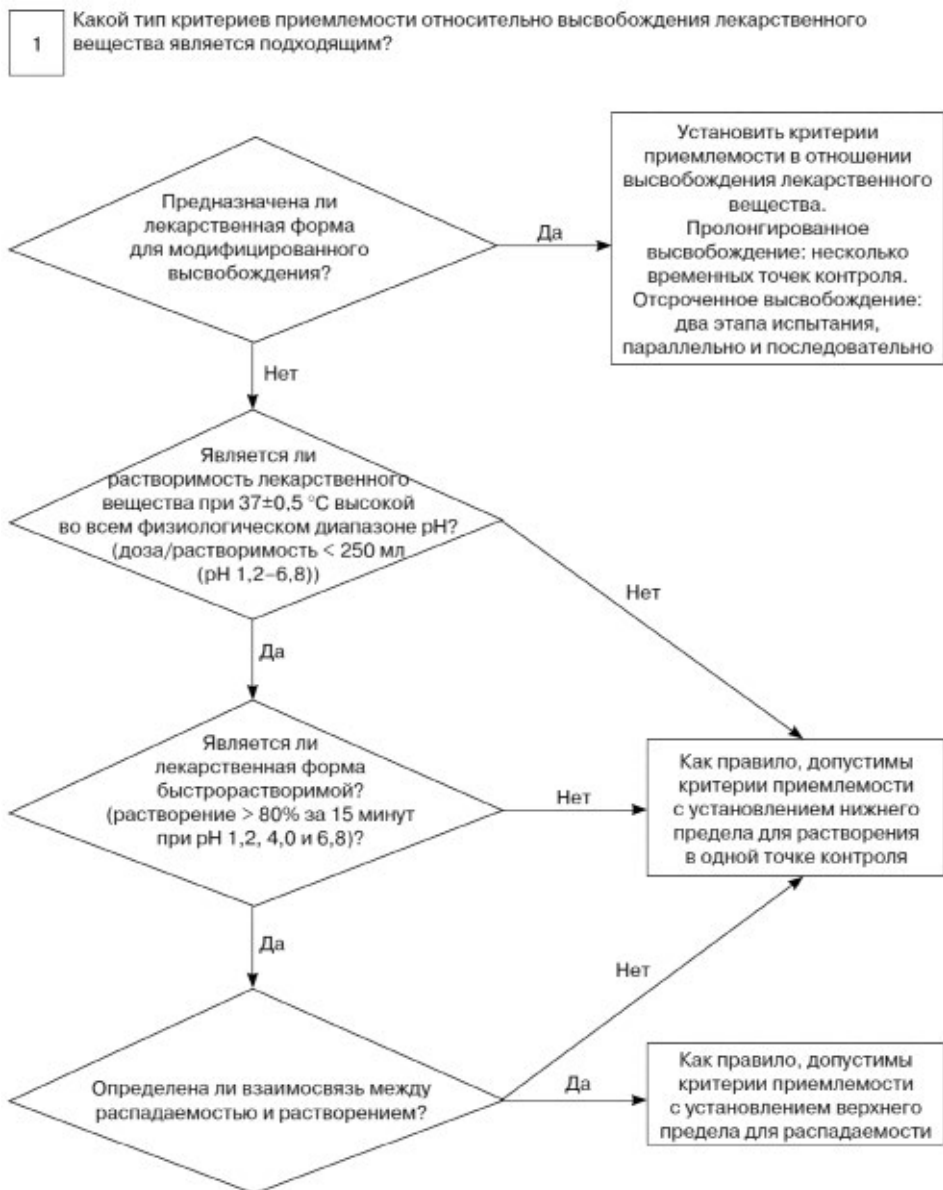
Схема решений №6

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ



### Схема решений №7

## УСТАНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЕМЛЕМОСТИ В ОТНОШЕНИИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

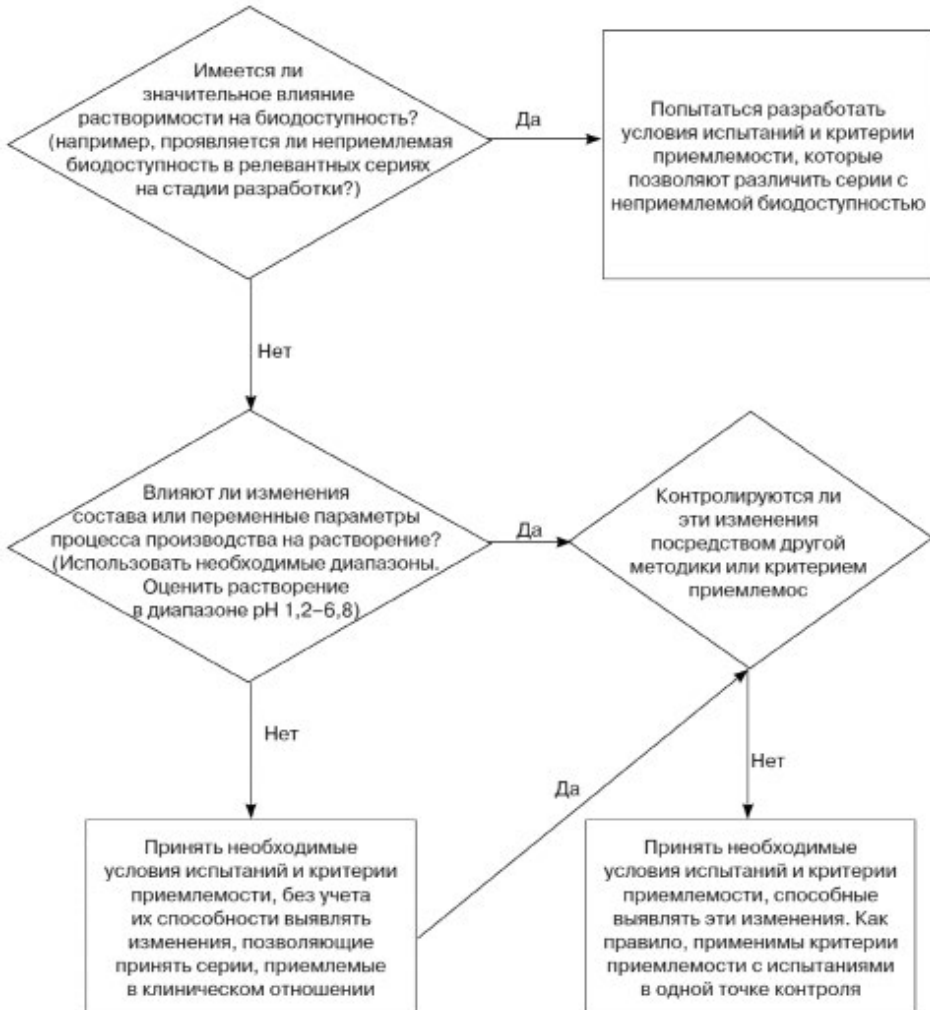




### Схема решений №7 (продолжение)

#### УСТАНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЕМЛЕМОСТИ В ОТНОШЕНИИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

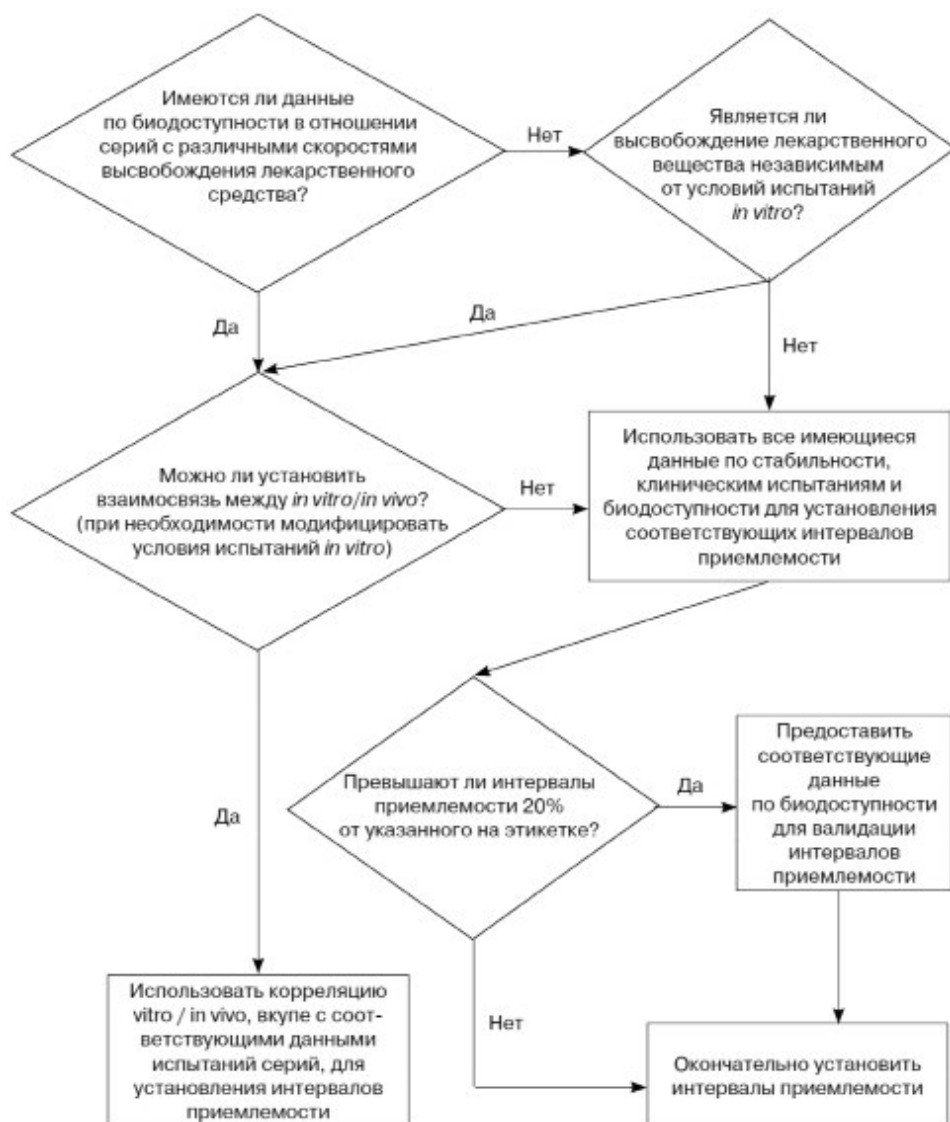
2. Какие особые условия проведения испытания и критерии приемлемости являются подходящими? [немедленное высвобождение]



### Схема решений №7 (окончание)

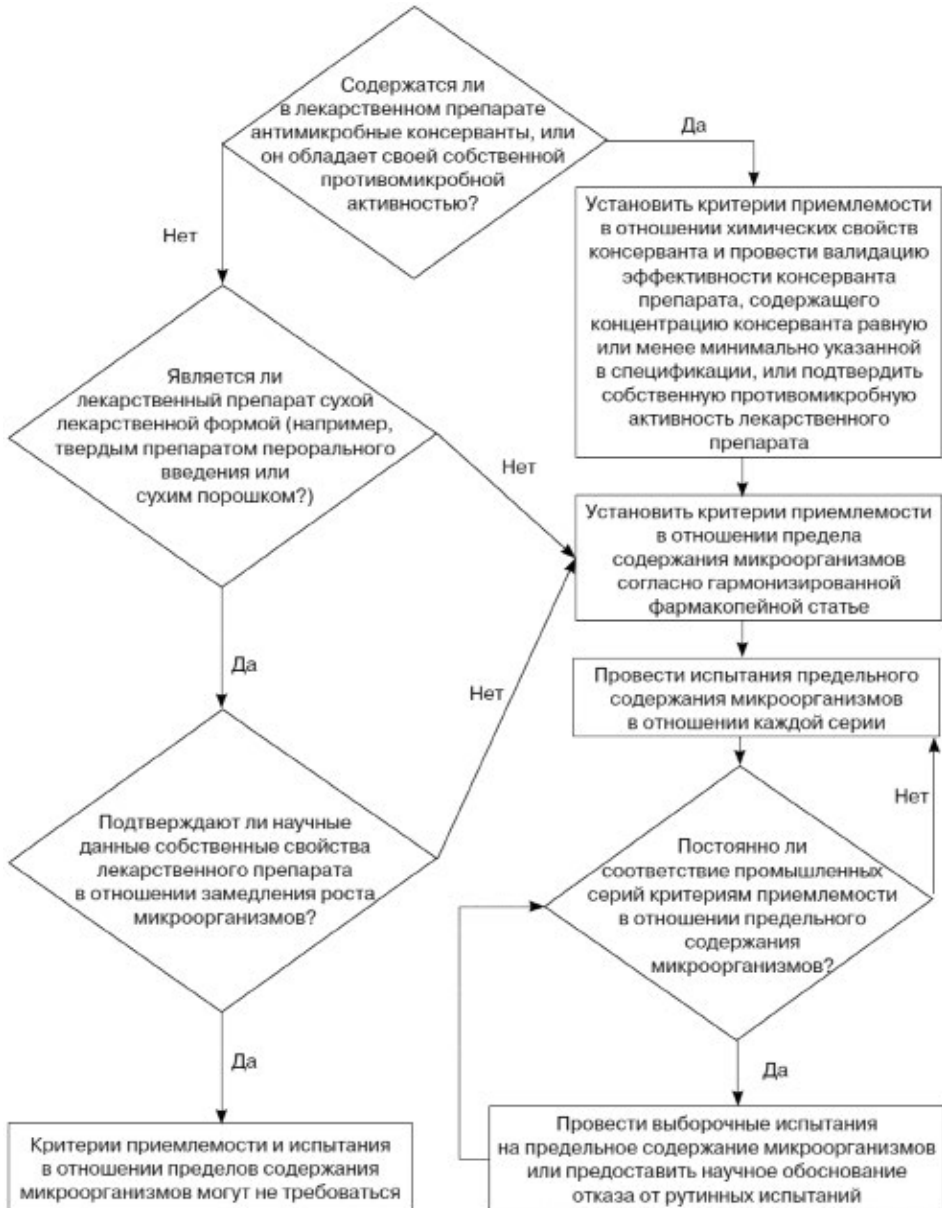
#### УСТАНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЕМЛЕМОСТИ В ОТНОШЕНИИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

3. Какие интервалы приемлемости являются подходящими? (пролонгированное высвобождение)



### Схема решений №8

## ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



### 3.6.3. Валидация аналитических методик

Все аналитические методики, используемые при контроле качества лекарственных средств, должны быть валидированы. Целью данной процедуры является экспериментальное подтверждение того, что применение разработанной методики позволит достичь поставленной цели. В зависимости от задач использования существуют методики для доказательства подлинности, определения посторонних примесей и количественного определения действующего вещества и других нормируемых компонентов ЛП. Перечень обязательных валидационных характеристик для каждого типа методик отличается. Так, согласно Государственной Фармакопее и Решению Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 №113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик», для определения подлинности достаточно доказать специфичность методики. При измерении предельного содержания примесей проводят испытания специфичности и предела обнаружения. Для методик количественного определения АФС и ВВ изучают подлинность, линейность, правильность, прецизионность, аналитический диапазон, а для количественного определения примесей – дополнительно устанавливают предел количественного определения. Проверка устойчивости (робастности) методики не является обязательной характеристикой и её подтверждают при необходимости [46].

Перечень испытаний и порядок их проведения для данных типов методик изложенные в Государственной Фармакопее, совпадают с руководством ICH Q2 (R1) «Валидация аналитических методик: Предмет и методология» [46, 342]. Требования Фармакопеи США также гармонизированы с руководством ICH Q2 (R1), однако для методик технологических испытаний лекарственных форм (например, теста растворения или распадаемости) обязательные валидационные характеристики и критерии их приемлемости содержатся в общих фармакопейных статьях для данного метода испытаний. В табл. 4 приведено описание валидационных характеристик согласно нормативному документу ICH.

Табл. 4. Валидационные характеристики аналитических методик согласно руководству ICH Q2 (R1) «Валидация аналитических методик»

Испытание	Тип методики	Цель	Порядок проведения
Специфичность – способность методики достоверно определять анализируемое вещество в присутствии других компонентов пробы (примеси, продукты разложения, матрицы и др.)	Идентификация	Гарантия подлинности анализируемого вещества	Способность отличить аналит от близких по структуре соединений, присутствие которых в образце вероятно, и других примесей: необходимо получить положительные результаты в образцах, содержащих аналит, параллельно с отрицательными результатами образцов, которые не содержат аналит
Содержание примесей	Содержание примесей	Достоверное определение примесей (родственные примеси, тяжелые металлы, содержание остаточных растворителей, др.) в присутствии анализируемого вещества	Введение в вещество (АФС или ЛП) определенное количество примесей и/или вспомогательных веществ с последующей их идентификацией. Для хроматографических методик целесообразно подтвердить отсутствие в хроматографическом пике аналита или примеси коэлюирующихся веществ с помощью диодно-матричного или масс-спектрометрического детектора
Количественное определение	Количественное определение	Обеспечение специфичности для получения точного результата количественного определения или активности аналита в пробе	Проверка наличия линейной или какой-либо другой вида зависимости аналитического сигнала от концентрации аналита в рамках аналитического диапазона методики
Количество примесей	Количество примесей (для допустимых примесей)	Проверка наличия линейной или какой-либо другой вида зависимости аналитического сигнала от концентрации аналита в рамках аналитического диапазона методики	Калибровочный график строят, как минимум, на 5 уровнях концентраций. При этом определяют вид зависимости, проводят регрессионный анализ и определяют коэффициент корреляции
Прецизионность – степень близости (степень разброса) между сериями измерений множестве проб одного и того же гомоген-	Количественное определение; содержание примесей (для допустимых примесей)	Сходимость – подтверждение прецизионности при одинаковых условиях выполнения в течение короткого интервала времени (например, рабочей смены)	• Проводят минимум 9 определенных, охватывающих весь аналитический диапазон (например, 3 концентрации по 3 повтора каждой).

Табл. 4. Валидационные характеристики аналитических методик согласно руководству ICH Q2 (R1) «Валидация аналитических методик» (продолжение)

<p>ного образца в указанных условиях. Существуют 3 вида: сходимость, внутрилабораторная прецизионность, воспроизводимость</p>	<p>Внутрилабораторная прецизионность – подтверждение прецизионности внутри лаборатории: выполнении испытаний в различные дни, различными специалистами-аналитиками, на различном оборудовании</p> <p>Воспроизводимость-подтверждение прецизионности между результатами различных лабораторий</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проводят минимум 6 определений при 100% анализируемой концентрации.</li> <li>• При этом рассчитывают стандартное отклонение, относительное стандартное отклонение (коэффициент вариации) и доверительный интервал</li> </ul>
<p>Правильность – степень близости между полученным и реальным (теоретическим) результатом количественного определения</p>	<p>Содержание примесей</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение в образцах АФС или ЛП с введенным известным количеством примесей;</li> <li>• Сравнение результатов с ранее валидированной методикой; возможно применение фактора отклика АФС</li> </ul>
	<p>Количественное определение</p>	<p>АФС:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Испытания на АФС эталонной чистоты;</li> <li>• Сравнение результатов с ранее валидированной методикой;</li> <li>• Признается после подтверждения прецизионности, линейности и специфичности ЛП:</li> </ul> <p>ЛП:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Добавление аналита к смеси вспомогательных веществ, примесей или placebo;</li> <li>• Добавление известных количеств аналита к ЛП (определение процента концентрации);</li> </ul>

Табл. 4. Валидационные характеристики аналитических методик согласно руководству ICH Q2 (R1) «Валидация аналитических методик» (продолжение)

<p>Предел обнаружения – наименьшее количество анализируемого вещества в образце, которое можно идентифицировать, но не обязательно определять количественно</p>	<p>Содержание примесей (предельное содержание для недопустимых примесей)</p>	<p>Подтверждение чувствительности методики для определения следовых количеств примеси в образце</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сравнение результатов с ранее валидированной методикой;</li> <li>• Проводится после подтверждения прецизионности, линейности и специфичности</li> <li>• Для неинструментальных методов: визуальная оценка результатов анализа образцов с минимальной концентрацией вещества.</li> <li>• Для инструментальных методов:</li> <li>• Измерение соотношения сигнал/шум – не менее 3:1 или 2:1;</li> <li>• Расчёт по формуле: <math>LOD = \frac{3.3\sigma}{S}</math>, где <math>\sigma</math> = стандартное отклонение отклика <math>S</math> = наклон калибровочной кривой</li> </ul>
<p>Предел количественного определения – наименьшее количество аналита в образце, которое можно количественно определить с необходимой правильности и прецизионностью</p>	<p>Содержание примесей</p>	<p>Подтверждение чувствительности методики для количественного определения следовых количеств примеси в образце</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Визуальная оценка результатов анализа образцов с минимальной концентрацией вещества</li> <li>• Измерение соотношения сигнал/шум - не менее 10:1;</li> <li>• Расчёт по формуле: <math>LOQ = \frac{10\sigma}{S}</math>, где <math>\sigma</math> = стандартное отклонение отклика <math>S</math> = наклон калибровочной кривой</li> </ul>
<p>Аналитический диапазон – интервал между верхней и нижней концентрацией аналита в образце, в рамках которого доказана, правильность, прецизионность и линейность</p>	<p>Количественное определение; содержание примесей</p>	<p>Подтверждение правильности, прецизионности и линейности в рамках изучаемого диапазона концентраций</p>	<p>Минимальные диапазоны:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– для количественного определения АФС или ЛПТ: от 80 до 120 % тестируемой концентрации;</li> <li>– для однородности дозирования: от 70 до 130 % тестируемой концентрации;</li> </ul>

Табл. 4. Валидационные характеристики аналитических методик согласно руководству ICH Q2 (R1) «Валидация аналитических методик» (окончание)

<p>Робастность – подтверждение отсутствия влияния незначительных изменений в параметрах методики на результат определения исследуемых веществ</p>	<p>Идентификация, количественное определение; содержание примесей</p>	<p>Подтверждение надежности результатов анализа при незначительных колебаниям параметров метода</p>	<p>– для теста растворение: -20% от нижней и +20% от верхней границы изучаемого диапазона (например, если в спецификации ЛП контролируется высвобождение вещества от 20 % после 1 часа испытание до более 90 % после 24 часов, то аналитический диапазон – от 0 до 110%          – для определения примесей – от заявленного уровня примеси до 120% по спецификации          – для токсичных примесей или примесей с неизвестной фармакологической активностью – LOD или LOQ должны быть сопоставимы с предельным содержанием примеси</p>
<p>Робастность – подтверждение отсутствия влияния незначительных изменений в параметрах методики на результат определения исследуемых веществ</p>	<p>Идентификация, количественное определение; содержание примесей</p>	<p>Подтверждение надежности результатов анализа при незначительных колебаниям параметров метода</p>	<p>– для теста растворение: -20% от нижней и +20% от верхней границы изучаемого диапазона (например, если в спецификации ЛП контролируется высвобождение вещества от 20 % после 1 часа испытание до более 90 % после 24 часов, то аналитический диапазон – от 0 до 110%          – для определения примесей – от заявленного уровня примеси до 120% по спецификации          – для токсичных примесей или примесей с неизвестной фармакологической активностью – LOD или LOQ должны быть сопоставимы с предельным содержанием примеси</p>



### 3.6.4. Необходимая предпосылка валидации технологических процессов

В текущем десятилетии трактовка понятия «валидация технологических процессов» в мировом фармацевтическом производстве была пересмотрена. К важнейшим инновациям в этой сфере можно отнести следующие:

- Валидация более не рассматривается как одномоментный акт, затрагивающий первые три серии полномасштабного производства. Валидационные исследования должны охватывать все этапы жизненного цикла препарата и процесса его производства. В настоящее время, по данным зарубежных производителей, применительно ко многим препаратам основой объём валидационной программы (по некоторым данным до 90%) приходится на этапы, предшествующие коммерческому (серийному) производству.

- В связи с этим существенным образом меняется роль производственного персонала. Из единственного по существу исполнителя валидационных работ производственники превращаются в придирчивых приёмщиков и оценщиков данных, выполненных и собранных разработчиками процессов.

- Сердцевиной валидационных исследований является количественная оценка вариабельности процессов. В практическом плане акцент делается на изучении однородности свойств материалов (промежуточных продуктов и готовых препаратов) внутри серий и между сериями.

Исключительная роль в этом плане отводится этапу фармацевтической разработки. В Руководстве ICH Q8 (R2) указано, что исследования по разработке технологического процесса должны создавать основу для его совершенствования, валидации и непрерывной верификации [346]. Верификация процессов рассматривается в разных международных источниках либо как альтернатива традиционной валидации (ЕС), либо как завершающий этап валидационной программы (США). Соответственно, в действующей версии Приложения №15 к Правилам GMP отмечено, что успешную валидацию полномасштабного процесса производства можно провести лишь при наличии информации о разработке ЛП. Дополнительно приведена рекомендация при проведении всех квалификационных и валидационных мероприятий принимать во внимание жизненный цикл помещений, оборудования, процессов и продуктов.

Нормативные и методические документы в сфере GMP увязывают валидацию процессов с критическими стадиями для воспроизводимости серий, т.е. со стадиями, подверженными наибольшему риску неоднородности материалов. Отчасти определение критичности стадий может базироваться на опубликованных данных и (или) на опыте предыдущих работ с аналогичными продуктами. Однако, в современной практике критические стадии фармацевтического производства определяются на этапе создания нового лекарственного препарата, т.е. в рамках фармацевтической разработки.

Основной массив данных этого плана получают в результате целенаправленных сравнительных исследований с несколькими экспериментальными составами и вариантами технологических процессов. При этом степень

критичности этапов процесса выявляются через оценку степени и риска их влияния на критические характеристики лекарственного продукта.

Проведенные в рамках фармацевтической разработки исследования позволяют выявить аспекты состава продукта и процесса его производства, являющиеся критическими. В свою очередь критические факторы ложатся в основу валидационных исследований.

Одновременно уточняются допустимые границы отклонений критических параметров состава и процессов, в пределах которых продукт сохраняет требуемые свойства. Иначе говоря, фармацевтическая разработка позволяет получить обоснованные исходные данные для валидации технологических процессов на этапе полномасштабного производства. В значительной степени сказанное относится также к аналитическим методикам, используемым для контроля качества продукции.

Результаты фармацевтической разработки используются и апробируются в производстве экспериментальных серий, именуемых также партиями или прогонами. В их число входят т. н. инженерные серии, вырабатываемые в целях отработки и оптимизации технологии, первичные серии (primary batches) и биосери (biobatches), на которых соответственно изучается стабильность препарата и проводятся клинические исследования (биоэквивалентность в случае дженериков), а также демонстрационные или подтверждающие серии, производимые в связи с масштабированием и переносом технологии.

Данные, полученные в результате этих работ, объединяются с результатами фармацевтической разработки. Полученная таким образом документация, должна быть передана на производственную площадку, осуществляющую выпуск серийной продукции, вместе с описанием технологии и документами по контролю производства и качества продукции.

### **3.6.5. Изучение стабильности лекарственных средств**

**Стабильность** – способность лекарственного средства сохранять химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определенных границах на протяжении срока годности.

Целями проведения исследований стабильности являются получение данных об изменении качества фармацевтической субстанции или лекарственного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды (температуры, влажности и света), а также установление рекомендуемых условий хранения и периода до повторных исследований стабильной фармацевтической субстанции, срока годности малоустойчивых фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов.

#### ***Субстанции***

Стабильность АФС устанавливается ее производителем на основании результатов исследований стабильности и необходима для определения периода до проведения повторных исследований устойчивых АФС или срока годности (срока хранения) малоустойчивых АФС.

Перед проведением исследований составляется программа изучения стабильности АФС, включающая виды планируемых исследований (стрессовые, ускоренные и долгосрочные), выбор серий, описание системы упаковки (укупорка), испытываемые характеристики, аналитические методики, частоту исследований, условия хранения.

#### *Стрессовое тестирование*

Стрессовые исследования АФС могут помочь идентифицировать вероятные продукты деградации, что помогает установить пути деградации и свойственную молекуле стабильность, а также валидировать способность аналитических методик определять стабильность. Проведение стрессовых исследований зависит от индивидуальных особенностей АФС и вида лекарственного препарата.

Для подтверждения идентифицированных продуктов и путей деградации могут быть дополнительно представлены данные, опубликованные в научной литературе. Отдельное исследование определенных продуктов деградации может не понадобиться, если обосновано, что они не образуются в условиях ускоренных или долгосрочных исследований. Если таких данных нет, то необходимо провести стрессовые исследования.

Стрессовые исследования проводятся на одной серии АФС. Такие исследования включают в себя исследования влияния температур, превышающих температуру при ускоренных исследованиях с последовательным ее повышением на 10 °С (например, 50°C, 60°C и т.д.), влияния влажности (например, относительной влажности 75% и выше), а также при необходимости окисление и фотолиз. Если фармацевтическая субстанция представляет собой раствор или суспензию, в ходе исследования стабильности необходимо оценить их способность к гидролизу в широком интервале рН.

Оценка фотостабильности - неотъемлемая часть стрессовых исследований. Для установления путей деградации, а также разработки и валидации соответствующих аналитических методик требуется исследование продуктов деградации в стрессовых условиях. Однако если те или иные продукты деградации в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не образуются, самостоятельно их исследовать не требуется.

Результаты стрессовых исследований составляют неотъемлемую часть информации, представляемой в регистрационном досье лекарственного препарата.

#### *Стандартные тесты*

Первичные данные при изучении стабильности предназначены показать, что субстанция соответствует требованиям спецификации в течение повторных периодических анализов при условии хранения в рекомендуемых условиях.

#### *Требования к сериям АФС*

Информация по стабильности в режимах ускоренного и естественного старения (долгосрочных исследований) должна быть представлена по крайней мере для 3 серий.

Допускается исследование серий, изготовленные в небольших экспериментальных объемах, но они должны иметь тот же путь синтеза и тот же технологический процесс, что будет использоваться в промышленных масштабах.

Согласно ГФ XIV [46] и решению совета ЕЭК №69 [113], серии необходимо произвести, по меньшей мере, в опытно-промышленном масштабе с помощью такого же пути синтеза, а также используя метод и технологию производства, которые имитируют окончательный процесс, который будет использован для производства промышленных серий. Качество серий АФС, используемых при изучении стабильности, должно быть таким же, как АФС, использованной в доклинических и клинических исследованиях, и репрезентативным в отношении качества АФС, которая будет производиться в промышленном масштабе.

Исследования стабильности должны проводиться на АФС, упакованной с использованием такой же или имитирующей такую же систему упаковки (укупорки), которая будет использоваться при ее хранении.

Тестирование АФС в ходе исследования стабильности должно отражать те показатели качества, которые могут изменяться в процессе хранения и влиять на качество, эффективность и безопасность. Необходимо использовать валидированные аналитические методики, позволяющие достоверно определять содержание АФС и продуктов ее деградации в смеси друг с другом.

#### *Условия хранения*

Дизайн программы испытаний на стабильность должен учитывать климатические условия в той области, где планируется использование лекарственных средств. Рекомендуемые условия (температура и влажность) в зависимости от климатической зоны приведены в соответствующих нормативных документах.

Частота исследований в ходе долгосрочных исследований должна быть достаточной для установления профиля стабильности АФС. Частота исследований в долгосрочных условиях хранения должна составлять каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года, а затем ежегодно в течение всего предлагаемого периода повторного исследования [46, 113].

В условиях 6-месячного ускоренного хранения следует использовать не менее трех временных точек, включая начальную и конечную (например, 0, 3 и 6 месяцы).

Если, исходя из опыта разработки, ожидается, что результаты ускоренных исследований, будут граничить с критериями значимых изменений (несоответствие АФС спецификации), то путем добавления проб в конечной временной точке либо путем включения четвертой временной точки в протокол исследования необходимо провести более усиленные исследования.

Если вследствие значительного изменения по результатам ускоренного хранения необходимо провести исследования в промежуточных условиях хранения.

Примеры условий приведены в табл. 5, 6.

Табл. 5. Общие правила для условий исследования стабильности

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное	(25 ± 2)°C и (60 ± 5) % или (30 ± 2)°C и (65 ± 5) % или (30 ± 2)°C и (75 ± 5) % (определяются климатической зоной, для которой предназначен лекарственный препарат, и выбираются заявителем)	12
Промежуточное	(30 ± 2)°C и (65 ± 5) %	6
Ускоренное	(40 ± 2)°C и (75 ± 5) %	6

Табл. 6. Условия исследований АФС, подлежащих хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное	(5 ± 3)°C	12
Ускоренное	(25 ± 2)°C и (60 ± 5) % или (30 ± 2)°C и (65 ± 5) % или (30 ± 2)°C и (75 ± 5) % (при обращении лекарственных средств в странах климатической зоны III–IV.)	6

*Обязательство по стабильности*

Как правило, заявитель на момент подачи регистрационного досье не имеет данных о долгосрочной стабильности в течение всего предполагаемого периода до проведения повторных исследований, поэтому он должен принять обязательство о продолжении исследований стабильности после получения регистрационного удостоверения.

В конечном счете заявитель должен предоставить в регуляторный орган данные о долгосрочной стабильности трех промышленных серий в течение как минимум 12 месяцев до проведения повторных исследований. В связи с тем, что целью исследования стабильности является определение периода повторных исследований или срока годности, применимого для всех последующих серий АФС, производимых в схожих условиях, что и серии, подвергаемые испытанию, необходима комплексная оценка полученных данных по стабильности.

Исследование стабильности АФС продолжается после регистрации лекарственного препарата. Составленная программа продолжения исследо-

ваний позволяет выявлять любые изменения стабильности (например, изменения количества продуктов деградации), наблюдать за стабильностью АФС и утверждать, что все дальнейшие серии АФС соответствуют, и будут соответствовать спецификации при условиях хранения, указанных в маркировке, в течение всего периода до проведения повторных исследований или срока годности

По крайней мере, одна промышленная серия АФС в год должна быть добавлена в программу наблюдения за стабильностью, и анализироваться ежегодно для подтверждения стабильности.

#### *Готовая лекарственная форма*

Разработка программы исследования стабильности лекарственного препарата должна основываться на знании поведения, свойств и стабильности фармацевтической субстанции, а также на опыте, приобретенном по результатам исследований разработки составов препаратов, использованных в клинических исследованиях. Необходимо описать вероятные изменения условий хранения и представить основания выбора показателей, подлежащих исследованию в ходе формализованных исследований стабильности.

#### *Требования к сериям ГЛФ*

Стабильность должна быть исследована на как минимум для трех сериях лекарственного препарата. Эти серии должны быть произведены по той же технологии и упакованы в той же системе упаковки (укупорки), что и серии, планируемые для продажи. Две из трех серий должны быть как минимум опытно-промышленного объема, третья может быть меньшей, если это обосновано. По возможности, серии ГЛФ должны быть произведены с использованием разных серий АФС.

Изучение стабильности должно быть проведено для каждой дозировки, лекарственной формы, типа и вместимости упаковки лекарственного препарата, за исключением случаев, когда применяют выбор крайних вариантов или матричный метод. Допускается представлять иные обосновывающие данные.

Тестирование должно включать все характеристики, подверженные изменению в процессе хранения и могущие повлиять на качество, эффективность, безопасность.

Количество тестов должно включать не только данные по химической и биологической стабильности, но также уменьшение содержания консервантов, физические параметры и характеристики, органолептические показатели, и при необходимости микробиологические.

#### *Условия хранения*

Дизайн программы испытаний на стабильность для ГЛФ должен учитывать климатические условия в той области, где планируется использование препарата.

ГЛФ необходимо исследовать в условиях, позволяющих изучить его термическую стабильность и, если необходимо, чувствительность к действию влаги, света или возможность потери растворителя. Выбранные условия ис-

следований должны соответствовать условиям хранения, транспортировки и последующего применения с учетом климатических условий местности, для продажи в которой предназначена данная ГЛФ.

Частота исследований в ходе долгосрочных исследований должна быть достаточной для установления профиля стабильности ГЛФ. Частота исследований в долгосрочных условиях хранения согласно [46, 113] должна составлять каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года, а затем ежегодно в течение всего предлагаемого периода повторного исследования.

В условиях 6-месячного ускоренного хранения следует использовать не менее трех временных точек, включая начальную и конечную (например, 0, 3 и 6 месяцы).

Если, исходя из опыта разработки, ожидается, что результаты ускоренных исследований, будут граничить с критериями значимых изменений (например, изменение количественного содержания действующего вещества более чем на 5%), то путем добавления проб в конечной временной точке либо путем включения четвертой временной точки в протокол исследования необходимо провести более усиленные исследования.

Допускается использовать сокращенные протоколы (выбор крайних вариантов и матричное планирование) при соответствующем обосновании.

В обычном случае, условия изучения стабильности для ГЛФ аналогичны условиям для АФС.

Для лекарственных препаратов на водной основе, упакованных в полупроницаемые контейнеры, должна оцениваться возможность потери в массе дополнительно к оценке физической, химической, биологической и микробиологической стабильности. Эта оценка должна проводиться в условиях низкой относительной влажности (табл. 7).

**Табл. 7.** Условия исследований стабильности лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное	(25 ± 2) °C и (40 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (35 ± 5) % (определяются климатической зоной, для которой предназначен лекарственный препарат, и выбираются заявителем)	12
Промежуточное	(30 ± 2) °C и (35 ± 5) %	6
Ускоренное	(40 ± 2) °C и не более 25 %	6

### **Исследования АФС и ГЛФ на фотостабильность**

Исследования на фотостабильность являются неотъемлемой частью стрессовых исследований новых АФС и ЛП. Цель таких исследований – установление путей фотохимической деградации АФС и ЛП, установление продуктов деградации, валидация аналитических методик, установление условий хранения, выбор соответствующей первичной и вторичной упаковки.

Как правило, исследования на фотостабильность проводят на одной серии АФС или ГЛФ.

Желательно, чтобы подход к исследованию на фотостабильность предусматривал проведение таких исследований, как:

- 1) исследования АФС;
- 2) исследования ЛП без первичной упаковки;
- 3) исследования ЛП в первичной упаковке;
- 4) исследования ЛП во вторичной упаковке.

Методы исследования фотостабильности описаны в ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» и Решении ЕЭК от 10.05.2018 г. №69 «об утверждении требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций».

По итогам исследований на фотостабильность могут быть установлены дополнительные ограничения на срок годности и условия хранения.

## **3.7. Доклинические исследования**

Доклиническое исследование (ДИ) лекарственного средства для медицинского применения – один из важнейших этапов создания новых лекарств. Согласно статье 11 федерального закона РФ №61 «Об обращении лекарственных средств» [106], доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится путём применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства и проводится в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. В 61-ФЗ раздел доклинических исследований обрисован в общих чертах, но приступая к «доклинике» возникает желание получить исчерпывающие ответы на многие вопросы. Сегодня на большинство вопросов есть готовые ответы в виде нормативных правовых актов, национальных стандартов, руководств или методических указаний.

### **3.7.1. Кто может выполнять доклинические исследования?**

В нормативных документах нет чёткого ответа на вопрос – кто в праве заниматься доклиническими исследованиями. В 61-ФЗ записано, что для



организации и проведения доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения разработчики лекарственных средств могут привлекать научно-исследовательские организации, образовательные организации высшего образования, имеющие необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования [106]. В ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» присутствуют понятия:

- испытательный центр: фактическое место проведения неклинического исследования медицинской и экологической безопасности, где находится коллектив специалистов, помещения и оборудование, необходимые для его выполнения;
- администрация испытательного центра: лицо или лица, официально возглавляющие испытательный центр и ответственные за организацию и соблюдение в нём Принципов надлежащей лабораторной практики;
- руководитель исследования: лицо, ответственное за проведение неклинического исследования медицинской и экологической безопасности от начала до конца;
- ответственный исследователь: лицо, которое в случае проведения исследования на нескольких испытательных площадках действует от имени руководителя исследования и несёт ответственность за переданные в его ведение этапы исследования. При этом администрация испытательного центра должна обеспечивать наличие в достаточном количестве компетентного персонала, соответствующих помещений, оборудования и материалов, необходимого для своевременного и надлежащего проведения исследования. Однако ни один документ не конкретизирует ни уровень образования, ни специализацию руководителей и исполнителей исследования. По всей видимости, такие формулировки можно объяснить тем, что при многоуровневом контроле за проведением доклинического исследования неквалифицированные исполнители не попадут в штат испытательного центра. С другой стороны, прослеживается чёткая тенденция внедрения обязательной аккредитации испытательного центра, что предполагает специальное и непрерывное обучение персонала.

### **3.7.2. Что включает в себя доклиническое исследование?**

Определение ДИ, приведённое в 61-ФЗ, гласит, что это исследование с целью получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства [106]. Российские нормативные документы, определяющие правила надлежащей лабораторной практики, безопасность, качество и эффективность лекарственного средства, активно разрабатываются в последние годы. В качестве основы используются «Guide 1:1998\* OECD Principles of good laboratory practice; Quality, Efficacy» и «Guidelines от International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)» [424].

Доклинические исследования нового лекарственного средства включают несколько последовательных этапов: компьютерное моделирование, изучение фармакодинамики, токсичности (безопасности) и фармакокинетики.

Ключевым разделом в доклинических исследованиях является изучение фармакодинамики. Нет смысла изучать кинетику или безопасность вещества, если оно не оказывает нужного фармакотерапевтического эффекта. Европейские регламенты доклинических исследований и документ Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» предполагают изучение первичной и вторичной фармакодинамики [104].

Первичная фармакодинамика – исследование активности действующего вещества (*in vivo* и (или) *in vitro*) в отношении основного (целевого) заболевания и, по возможности, установление механизма действия лекарственного вещества. При изучении первичной фармакодинамики на тест-моделях определяется активность вещества с установлением  $ED_{50}$ , длительность действия, связь между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики. При изучении противомикробных средств – спектр действия, постантибиотическую активность, резистентность. Кроме того, исследования первичной фармакодинамики (*in vivo* и (или) *in vitro*) направлены на установление механизма действия вещества по отношению к его целевой терапевтической мишени.

Вторичная фармакодинамика – изучение фармакологических эффектов, не связанных с целевой терапевтической активностью. По сути вторичная фармакодинамика представляет собой исследование побочных эффектов лекарственного средства. Результаты этих исследований могут быть использованы при выборе дозы для дальнейших ДИ и КИ.

Проведение фармакологических исследований проводится на адекватных тест-системах, с использованием валидированных моделей патологических состояний и препаратов сравнения.

Длительное время в доклинических исследованиях основным объектом были животные. Однако развитие биоэтики привело к обоснованной необходимости гуманизации и сокращения использования животных в эксперименте. Значительный вклад в гуманизацию экспериментальных исследований внесли У. Рассел и Р. Берч. В своей монографии «Принципы гуманной экспериментальной техники» авторы формулируют принципы гуманного использования животных, которые получили название «Концепция трёх R»: Replacement (замена), Reduction (сокращение) и Refinement (усовершенствование) [454].

Replacement (замена) – замена высокоорганизованных животных низкоорганизованными или использование альтернативных методов исследования. Наиболее перспективный способ замены живого организма в экспе-

рименте – использование тканевых культур (*in vitro*). На культурах тканей можно исследовать фармакодинамические свойства, токсичность препаратов. Информацию о существующих альтернативных методах исследований публикуют многие научные журналы: Биомедицина, Alternatives To Laboratory Animals, Laboratory Animals, Laboratory Animal Science.

Ещё одним вариантом «замены» может служить компьютерное моделирование (*in silico*) (по аналогии *in vitro* или *in vivo*). Существуют компьютерные модели процессов, клеток, органов, организмов, которые достаточно точно представляют живые тест-системы. Существенное значение при выборе объекта исследования имеет его стоимость. В большинстве случаев эксперимент «*in vitro*» и «*in silico*» дешевле чем «*in vivo*».

Директива 2010/63/EU европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, содержит следующие принципы, имеющие отношение к «замене»: использование животных в научных или образовательных целях оправдано только тогда, когда альтернативные методы остаются недоступными; Европейская комиссия и государства ЕС обязаны способствовать разработке и валидации альтернативных подходов, которые могут дать информацию такого же или даже более высокого уровня по сравнению с той, что дают процедуры с использованием животных, но проводятся без их использования или с использованием меньшего количества животных, или с применением менее болезненных процедур [274].

Reduction (сокращение) – уменьшение количества используемых животных без ущерба для научного результата и качества биомедицинского исследования, а также благополучия животных. Рассел и Берч предложили несколько путей для реализации этой задачи: тщательный отбор лабораторных животных; грамотное планирование эксперимента; использование адекватных статистических методов, в том числе на стадии планирования эксперимента. Под отбором животных подразумевается их стандартизация по генотипу, наличия определённой микрофлоры. Для соблюдения однородности животных существенное значение имеет качество их содержания: рациональный пищевой режим, обоснованная площадь содержания, микроклимат.

Refinement (усовершенствование) – улучшение условий содержания животных и гуманизация при подготовке и проведении эксперимента (в широком смысле с момента рождения и до момента смерти животного) за счёт использования обезболивающих и нетравматических методов.

Не смотря на активную разработку альтернативных методов исследований, чаще всего в качестве тест-систем используются лабораторные животные. Для получения достоверных результатов в модельном эксперименте необходимо выбрать «правильных» животных с учётом вида, пола, возраста, особенностей обмена, возможностью формирования патологического процесса аналогичного заболеванию человека. Классификация лаборатор-

ных животных по категориям дана Н.Н. Каркищенко и представлена в таблице 8 [69].

**Табл. 8.** Классификация лабораторных животных по категориям и их использование в биомедицинских исследованиях

Категории	Характеристика	Метод получения	Барьер	Контроль	Использование
1	Конвенциональные (CV)	Случайный	Отсутствует (открытая система)	Стандарт 1 -й категории	В целях обучения (острые опыты)
2	Улучшенные конвенциональные (MD или Minimal Diseases)	От животных более высокой категории качества	Неполная барьерная система	Регулярный по стандарту 2-й категории	Рутинные исследования в кратковременных экспериментах
3	SPF (СПФ или свободные от патогенной флоры)	От животных, содержащихся в изоляторах и ассоциированных с определенными микроорганизмами	Барьерная система	Регулярный по стандарту 3-й категории	Наработка опытных образцов, испытание на токсичность препаратов. Хронические эксперименты длительностью 6 мес.
4	SPF или СПФ	От гнотобиологических или безмикробных животных, ассоциированных с определенными микроорганизмами	Барьерная система высокой степени надёжности	Регулярный по стандарту 3-й категории	Получение культур клеток при производстве вакцин, поддержание штаммов бактерий и вирусов перевиваемых опухолей, испытание новых фармакологических средств, проведение фундаментальных исследований иммунитета, воспаления и т.д.
5	Гнотобиотные (безмикробные)	Гистерэктомия. Свободный от любой или известной формы жизни микроорганизмов	Изолятор	Регулярный на наличие ассоциированных микроорганизмов	

В настоящее время для экспериментальных целей используют несколько сотен видов животных. Исследования проводят на нелинейных (неинбредных, аутбредных) и на линейных животных.

Линейных (инбредных) животных получают методом непрерывного тесного инбридинга, то есть спариванием близких родственников. Ценность линейных животных заключается в том, что они являются генетически однородными и отличаются от нелинейных животных стандартным ответом на воздействие физиологических, химических и патогенных факторов.

Существует несколько вариантов линейных животных:

- Инбредные – генетически идентичные (более 98% сходства), достигают путём инбридинга не менее 20-ти поколений.

- F1-гибриды – результат скрещивания двух инбредных линий.

- Специальные генетические линии – получаются путём генетических манипуляций:

- сегрегированная линия – линия животных, в которых целевой ген поддерживается постоянно в гетерозиготном состоянии;

- коизогенная линия – линия животных, у которых произошла и поддерживается мутация отдельного гена;

- трансгенная линия – линия, в геном которой искусственным путём внесена чужеродная или удалена (knock out) генетическая информация.

Каждой линии присущи свои передающиеся по наследству особенности и свойства (животные со сниженным иммунитетом, с запрограммированным развитием заболеваний (опухоли, болезнь Паркинсона, Альцгеймера, артериальная гипертензия и т.д.). Примеры таких врождённых болезней, особенных поведенческих реакций у линейных мышей приводит Н.Н. Каркищенко в книге «Основы биомоделирования» (табл. 9).

**Табл. 9.** Примеры моделей болезней и интересующих характеристик в инбредных линиях мышей

Характеристика	Линии
Предпочтение спирта (10%)	C57BL, C57BR/cd
Агрессия/борьба	SJL, NZW
Аудиогенные судороги	DBA/2
Аутоиммунная анемия	NZB
Амилоидоз	YBR, SJL
Расщепление нёба	CL, A
Синдром Чедиака–Хигаши	SB
Гипертония и/или пороки сердца	BALB/c, DBA/1, DBA/2
Гиперпролинемия и пролинурия	PRO
Ожирение и/или диабет	NZO, PBB, KK, AY
Остеоартропатия коленных суставов	STR/1
Полидипсия	SWR, SWV
Устойчивость к миксовирусным инфекциям	A2G
Опухоли:	
Лейкемия	AKR, C58, PL, RF
Ретикулоклеточная саркома (болезнь Ходжкина)	SJL
Опухоль лёгких	A
Гепатома	C3Hf
Опухоль молочной железы	C3H, C3H-4пу, GRS/A, RIII

Овариальная тератома	LT
Приобретённая плазмацитома	BALB/c, NZB
Тестикулярная тератома	129/trSv
Полное отсутствие спонтанных опухолей	X/Gf
Расстройство питания	A2G

Животные с врождённой патологией значительно упрощают исследование фармакодинамических свойств новых соединений, но они очень дороги и поэтому большая часть исследований проводится на нелинейных животных с моделированием патологического процесса.

Кроме того, у каждого вида животных есть свои анатомические, физиологические или биохимические особенности, которые часто определяют выбор животных. Так, например, при изучении аллергических реакций, анафилактического шока оптимально использовать морских свинок. Авитаминоз С можно моделировать только на морских свинках и только в определенном возрасте – от 8 дней до наступления половой зрелости, позднее они уже способны синтезировать витамин С. Инфекционные процессы нужно изучать на кроликах и мышах, но не на крысах, которых отличает повышенная функциональная активность надпочечников, обуславливающая их высокую естественную (в том числе противoinфекционную) резистентность.

Сирийские хомяки имеют уникальную особенность – двусторонние защёчные мешки. Эти анатомические структуры имеют большое количество сосудов, что позволяет эффективно исследовать микроциркуляцию *in vivo* и изучать фармакокинетику и фармакодинамику трансбуккальных лекарственных форм [50].

Кролики занимают отдельное место среди лабораторных животных, они филогенетически ближе к приматам, чем грызунам [303]. Кролики – крупные лабораторные животные, что позволяет проводить мониторинг физиологических процессов без эвтаназии, изучать фармакокинетику и фармакодинамику таблеток и капсул при их пероральном использовании без разрушения лекарственной формы [161]. Кролики, это один из немногих видов животных, позволяющий моделировать атеросклероз при использовании диеты с большим содержанием холестерина, похожий на атеросклероз у человека [91]. При этом у самцов дислипидемия более выражена, чем у самок. Экспериментальный туберкулёз, ВИЧ-1 инфекция, акромегалия у кроликов в значительной степени соответствуют подобной патологии у человека.

Свиньи считаются лучшей биологической моделью человека. Использование свиней в доклинических исследованиях обусловлены сходством с человеком по морфологии и функционированию многих систем: сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной, эндокринной и нервной. Однако широкое использование в доклинической практике свиней культурных пород ограничивается их большими размерами, высокой ценой и сложностью содержания в вивариях. Более подходящими являются мелкие лабора-

торные свиньи. Они по размерам внутренних органов похожи на взрослого человека. Результаты, полученные при изучении заболеваний сердечно-сосудистой системы, атеросклероза, язвы желудка, алкоголизма, физиологии стресса, ожирения, кожных заболеваний в экспериментах на карликовых свиньях, имеют высокую прогностическую значимость при переносе данных на человека [159].

Хорьки имеют сходное строение дыхательных путей с человеком. Хорьки не только восприимчивы к некоторым респираторным вирусам человека (вирус гриппа, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус и человеческий метапневмовирус), но и имеют схожую клиническую картину вирусного заболевания. Хорьки используются как адекватные тест-системы в экспериментальной кардиологии, онкологии [31].

Самые распространённые лабораторные объекты – грызуны: крысы и мыши. Это обусловлено простотой размножения, содержания и низкой стоимостью этих животных.

Основные источники методов изучения фармакологической активности новых лекарственных средств – Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств под редакцией А.Н. Миронова [152, 153]. Второй раздел (самый большой) первого тома посвящён исследованию эффективности лекарственных средств. В этом разделе в 44 главах представлены методы моделирования патологических процессов по нозологиям и синдромам с целью изучения влияния лекарств на боль, воспаление, гемостаз, состояние сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной, мышечной, гормональной систем, противомикробной активности. Каждая глава содержит подробное описание методик воспроизведения моделей патологических процессов и критериев эффективности лекарственного средства. Так, первая глава посвящена изучению анальгетической активности, в ней представлено 14 методов оценки соматической боли, 3 – нейропатической и центральной боли, 27 методов оценки сопутствующих и нежелательных эффектов, характерных для анальгетиков. По этому плану построены остальные главы этого раздела. Таким образом, в Руководствах представлен пакет методик для всестороннего исследования фармакологии новых лекарственных средств [152, 153].

Результат этого этапа исследования – развёрнутая картина фармакологической активности нового лекарства и параметры терапевтической активности, например,  $ED_{50}$  которые будут использованы для расчёта терапевтического индекса.

Следующий этап ДИ – изучение общей и специфической токсичности (безопасности) нового лекарственного средства [44, 457].

Общая токсичность предполагает определение параметров токсичности (токсические дозы) и выявляет наиболее чувствительные к изучаемому веществу органы и системы организма. Доклинические исследования общетоксического действия подразделяются на: острую токсичность и хроническую токсичность.

Острая токсичность – характеристика вещества, выражающая его способность вызывать гибель животных при однократном введении или при введении через короткие интервалы времени (не более 6 ч) в течение суток. Параметры острой токсичности вычисляются с помощью статистических методов, например, методом Литчфилда и Уилкоксона. Основным параметром острой токсичности -  $LD_{50}$ , используется для определения класса опасности вещества по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» и в дальнейших доклинических исследованиях. В эксперименте используются два вида млекопитающих любого возраста, пола. Исследования на самцах и самках проводят отдельно, минимальный размер группы 5–6 особей грызунов, при использовании собак или кроликов 3–5 особей. Токсичность вещества исследуют при нескольких путях введения. Во-первых, используется путь, при котором была показана специфическая фармакологическая активность вещества, и, во-вторых, путь, который предполагается для клинического применения. При определении параметров острой токсичности важное значение имеет объем вводимого вещества. В Руководстве приводятся максимальные объёмы вводимых веществ для разных животных и основных путей введения (внутрижелудочное, внутрибрюшинное, внутривенное, внутримышечное) [152]. Наблюдение за животными после однократного введения лекарственного вещества, как правило, продолжается 14 дней.

Цель исследования хронической токсичности – выявление наиболее чувствительных органов и систем организма, а также исследование возможности обратимости вызываемых повреждений при длительном введении.

Продолжительность введения фармакологического вещества при изучении хронической токсичности зависит от предполагаемой длительности его применения в клинике. Т.А. Гуськова в книге «Токсикология лекарственных средств» приводит данные, представленные в таблице 10 [49].

**Табл. 10.** Продолжительность введения фармакологического вещества при изучении хронической токсичности

<b>Планируемая длительность применения препарата у человека</b>	<b>Длительность введения фармакологического вещества животным</b>
Однократное введение	5–7 дней
2–6 дней	14 дней
7–14 дней	1 месяц
15–30 дней	2–4 месяца
1–6 месяцев	6–12 месяцев

Хроническую токсичность изучают не менее чем на двух видах животных, используя самцов и самок. Путь введения фармакологического вещества в эксперименте должен соответствовать рекомендованному для клинического исследования. При изучении хронической токсичности нового ве-



щества используется три дозы вещества. Минимальная доза лекарственного средства может быть близкой к терапевтической дозе для животных или человека. Максимальная доза вещества должна вызывать симптомы интоксикации, чтобы можно было выявить органы и системы организма наиболее чувствительные к изучаемому веществу. Третья доза выбирается с учётом возможности установить терапевтическую широту лекарственного средства.

Наблюдение за животными проводят ежедневно в течение всего периода исследования. В протоколе отражают потребление корма и воды, состояние шерстного покрова и слизистых оболочек, поведение. Один раз в неделю животных взвешивают, оценивают работу сердечно-сосудистой, нервной, выделительной и пищеварительной систем. До и после окончания введения вещества проводят максимально полное обследование животных с помощью гематологических, биохимических и физиологических тестов. Часть животных после последнего введения подвергают эвтаназии для патоморфологических исследований. За оставшимися животными проводят наблюдение в течение 1 месяца, после чего проводят исследование функций основных систем организма, изучают морфологические и биохимические показатели крови, подвергают эвтаназии и проводят весь комплекс морфологических исследований.

Изучение специфической токсичности предполагает исследование мутагенности, репродуктивной токсичности, канцерогенного, аллергизирующего и иммунотоксического действия нового лекарственного вещества.

Цель изучения мутагенной активности – выявление возможности вещества вызывать изменения генетического аппарата зародышевых и соматических клеток, что может соответственно приводить к наследуемым патологиям и мутациям, приводящим к раку. В Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств (под редакцией А.Н. Миронова) рекомендованы следующие методы выявления мутагенной активности: – тест на индукцию генных мутаций (тест Эймса на *Salmonella typhimurium* или учёт рецессивных, сцепленных с полом, летальных мутаций/соматической рекомбинации у дрозофилы) и тест на индукцию хромосомных повреждений *in vivo* (учёт хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих либо учёт микроядер в клетках костного мозга или периферической крови млекопитающих) [152].

Определение репродуктивной токсичности проводят в трёх направлениях: изучение влияния вещества на репродуктивную функцию; изучение эмбрио- и фетотоксического действия в антенатальном периоде развития; выявление нарушений эмбрионального развития, проявляющихся в постнатальном периоде.

Токсическое действие вещества на репродуктивную функцию оценивают по влиянию на созревание и качество сперматозоидов и яйцеклеток; полового поведения; способности животных к зачатию.

Эмбриотоксичность оценивают по изменению уровня эмбриональной смертности, изменению массы, кранио-каудальных размеров плодов, анато-

мических, гистологических, цитологических, биохимических отклонений, увеличении перинатальной смертности.

С целью выявления нарушений эмбрионального развития, проявляющихся в постнатальном периоде, исследуют физическое развитие потомства; скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания самкой; двигательную активность и эмоциональную реактивность, выработку условных рефлексов.

Заключение о канцерогенной активности лекарственных веществ проводится на основании краткосрочных скрининговых тестов и хронических исследований. Краткосрочные скрининговые тесты предназначены для выявления потенциальной канцерогенности. Они используются в виде батареи (набора) тестов: повреждение ДНК, генные мутации, хромосомные aberrации, неопластическая трансформация, нарушение метаболической кооперации. Батарея тестов должна отражать все стадии канцерогенеза. Исследование канцерогенности вещества в хроническом эксперименте предполагает введение лекарственного препарата в максимально переносимой дозе крысам в течение 24 месяцев, мышам – 18 месяцев. Умершие и животные опытных и контрольных групп по окончании введения препарата подвергаются патологоанатомическому исследованию.

Если у животных опытной группы зарегистрировано статистически значимое увеличение частоты опухолевого роста по сравнению с контролем, лекарственное средство относится к канцерогенным.

Аллергизирующую активность веществ изучают на моделях аллергических реакций «немедленного» или «замедленного» типа как *in vivo*, так и *in vitro*: кожные тесты, конъюнктивальная проба, реакция общей анафилаксии, реакция непрямо́й дегрануляции тучных клеток, определение гистамина в крови.

Влияние на иммунную систему (иммунотоксическое действие) лекарственных средств изучают при однократном введении вещества, используя в качестве критерия выработку антителообразующих клеток при иммунизации мышей Т-зависимым антигеном – эритроцитами барана. При повторном введении вещества влияние на гуморальный иммунный ответ оценивают посредством антителообразования при иммунизации животных тест-антигенами; клеточный иммунный ответ – индукцией реакции гиперчувствительности замедленного типа к корпускулярному антигену; активность фагоцитов – оценкой фагоцитарной и бактерицидной активности фагоцитирующих клеток разной локализации. На следующем этапе исследуют митогенное действие лекарственных препаратов на лимфоциты, поликлональную активацию различных клонов антителообразующих клеток, функциональная активность лимфоцитов, резистентность мышей к экспериментальной инфекции.

К ДИ относятся фармакокинетические исследования. Они включают разработку и валидацию метода количественного определения действующего вещества в биосредах; кинетику препарата при однократном и длительном введении лекарственного средства. В результате проведённого исследо-

вания даётся оценка линейности фармакокинетики, распределения, путей элиминации вещества, кумуляционного потенциала. Подробная информация о фармакокинетических исследованиях представлена в соответствующем разделе этой книги.

### 3.7.3. Где и как проводятся доклинические исследования

Доклинические исследования проводятся в экспериментально-биологических клиниках (вивариях). От качества содержания животных в вивариях прямо зависит достоверность полученных в эксперименте результатов.

В последнее время появилось много отечественных документов, регламентирующих устройство и работу вивария:

– СП 2. 2. 1. 3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»;

ГОСТ, разработанные Некоммерческим партнерством «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными» (Rus-LASA):

– ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур;

– ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами;

– ГОСТ 33217-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными.

Реализация требований этих документов с одной стороны обеспечивает условия труда, необходимые для сохранения здоровья персонала вивария, а с другой стороны - благополучие животных и высокое качество полученных экспериментальных данных.

Современные требования предполагают размещение вивария в отдельно стоящих зданиях или отдельных помещениях организации с соблюдением санитарно-эпидемиологических требований к санитарно-защитным зонам. При размещении вивария в лабораторном корпусе организации помещения вивария изолируются от помещений иного назначения, в том числе административных и бытовых помещений организации. Виварий оборудуется отдельным входом и автономными системами вентиляции.

При планировке и размещении помещений вивария обеспечивается соблюдение принципа разделения площадей на «чистые» и «грязные» помещения и предусматриваются условия, исключающие встречные или перекрестные потоки перемещений оборудования, инвентаря, материалов, персонала вивария, лабораторных животных с различной степенью эпидемиологической опасности из «грязных» в «чистые» помещения [164]. В составе «чистых» помещений предусматриваются:

– помещения приёма, карантина и адаптации вновь поступающих животных;

- помещения экспериментальных животных;
- операционная с предоперационной для экспериментальных работ, требующих особых условий;
- помещения хранения чистого (обеззараженного) инвентаря для ухода за животными (клеток, поилок, посуды для кормов, оборудования);
- помещение манипуляционной для изучения обменных процессов, взятия проб для анализа;
- помещения для хранения и приготовления кормов для животных;
- диагностический кабинет;
- помещение или оборудованная выделенная зона для испытуемых образцов (биологические материалы) и образцов сравнения.

В составе «грязных» помещений предусматриваются:

- помещения изоляторов, предназначенные для содержания подозрительных по инфекционным заболеваниям животных или больных животных;
- помещение для мойки и дезинфекции оборудования и инвентаря;
- холодильное помещение или холодильная камера для сбора и хранения трупов животных, отходов;
- помещения для персонала вивария (душевая, туалет и гардеробная).

В помещениях по обслуживанию и содержанию животных температура воздуха обеспечивается в пределах: 20–26°C (для мышей, крыс, песчанок, морских свинок), 16–22°C (для кроликов), 18–29°C (для кошек, собак и приматов) и 16–27°C (для сельскохозяйственных животных, домашней птицы); относительная влажность воздуха в пределах 30–70 процентов [164].

### ***Размещение***

Всем животным необходимо предоставлять пространство, насыщенное для проявления широкого спектра их естественных поведенческих реакций. Это может быть достигнуто путем создания богатых стимулами условий, которые позволят расширить спектр повседневной активности и помогут животным преодолеть стресс «нового места». На всех стадиях процедур необходимо обеспечить животному достойное жизненное пространство и учесть потенциально возможный рост животного. В таблице 11 приведены размеры клеток для содержания мелких лабораторных животных [154].

**Табл. 11.** Размеры клеток для содержания и процедур для мелких грызунов и кроликов по Н.Н. Каркищенко

<b>Виды животных</b>	<b>Минимальная площадь клетки, см<sup>2</sup></b>	<b>Минимальная высота клетки, см</b>
Мышь	180	12
Крыса	350	14
Сирийский хомяк	180	12
Морская свинка	600	18

Кролик 1 кг	1400	30
Кролик 2 кг	2000	30
Кролик 3 кг	2500	35
Кролик 4 кг	3000	40
Кролик 5 кг	3600	40

### ***Корм***

Форма, состав и внешний вид корма должны соответствовать пищевым и поведенческим потребностям животных. Для некоторых видов животных грубые корма являются как необходимым элементом рациона питания, так и средством удовлетворения поведенческих потребностей. Корм должен быть приятным на вкус и не содержать вредных веществ. При выборе сырья, производстве, приготовлении и раздаче корма должны быть приняты меры по минимизации химического, физического и микробиологического загрязнения. Каждое животное должно иметь доступ к пище и достаточное пространство для кормления, обеспечивающее минимальное соперничество [154].

### ***Вода***

У всех животных должен быть свободный доступ к чистой питьевой воде. Вода, однако, является средой размножения микроорганизмов, поэтому её подача должна быть организована таким образом, чтобы сводить к минимуму риск загрязнения.

### ***Подстил***

В наличии всегда должен быть подстилочный материал, а также подходящий материал для возможности реализации животным видоспецифичного поведения, такого как поиск пищи, рытьё, обеспечение безопасного места для сна, строительство гнёзд для размножения.

### ***Эвтаназия***

Все методы эвтаназии требуют знаний и опыта, которые можно получить только в результате соответствующей подготовки. Эвтаназия животных должна проводиться с использованием методов, которые соответствуют принципам, изложенным в Рекомендациях Европейской Комиссии по эвтаназии экспериментальных животных.

В заключение этого раздела цитата из Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях: «Всякая жизнь ценна, и к ней надо относиться с уважением. Кроме того, широкой общественности не безразличны этические аспекты экспериментов с использованием животных. По этой причине животных всегда нужно рассматривать как существ, наделённых чувствами, а их использование должно быть ограничено исследованиями, которые

могут принести пользу здоровью человека или животных, а также улучшить состояние окружающей среды» [274].

#### *Стандартные операционные процедуры*

Важнейшую роль в получении качественных результатов доклинического исследования имеют стандартные операционные процедуры.

Стандартная операционная процедура (СОП) – документально оформленные инструкции по выполнению рабочих процедур. СОП является основным документом, регламентирующим выполнение рабочего (исследовательского) процесса. СОПы должны представлять из себя однозначные и простые инструкции, которые позволят персоналу безошибочно выполнять свои профессиональные обязанности.

Стандартные операционные процедуры разрабатываются организацией, проводящей исследования на все производственные операции, включая весь объём работы с лабораторными животными (приёмку, ветеринарный контроль, содержание, эвтаназию), лекарственными средствами (поступление, идентификацию, маркировку, отбор проб, использование и хранение исследуемых веществ), приборами (обслуживание, калибровка) полученными результатами (ведение записей, отчётов, архивов), программой по обеспечению качества. Соблюдение стандартных операционных процедур научными работниками и вспомогательным персоналом осуществляется в целях обеспечения качества, достоверности и воспроизводимости результатов доклинического исследования.

Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения завершается составлением отчёта, в котором содержатся результаты этого исследования и заключение о возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.

### **3.8. Клинические исследования лекарственного препарата**

Клинические исследования – одна из важнейших составляющих современной системы здравоохранения: способствуя повышению доступа пациентов к новым, инновационным методам лечения, они являются необходимым условием развития фармацевтической отрасли [73]. Кроме того, в настоящее время нет другого официального способа показать безопасность препаратов и сравнить их эффективность с уже существующей терапией [74]. На конец апреля 2019 г. года по данным портала ClinicalTrials.gov было зарегистрировано 305 352 КИ в 209 странах мира (рис. 19).

От момента создания молекулы и до выхода препарата на рынок проводится несколько стадий исследований: доклинические – исследования на животных и клинические исследования с участием человека.

После проведения КИ должно быть показано, что препарат безопасен, эффективен, а также является инновационным – имеет преимущества перед

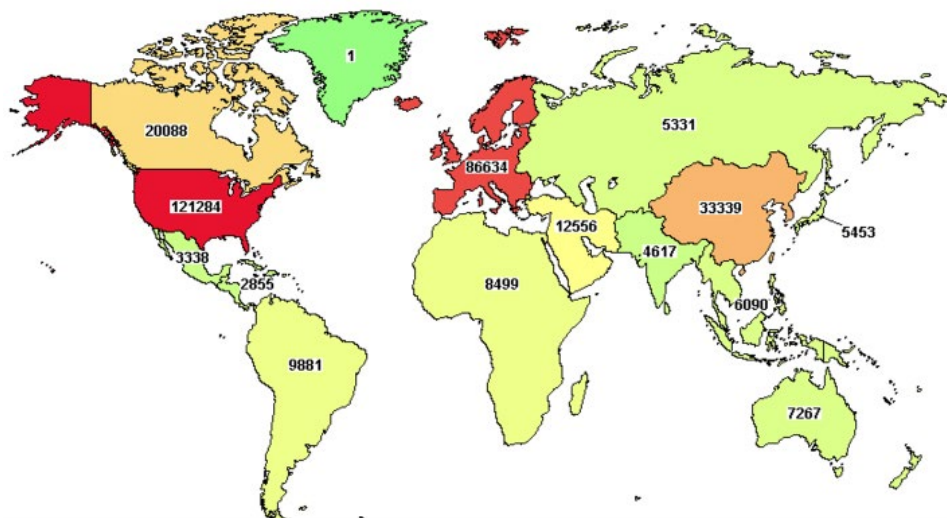


Рис. 19. Данные по клиническим исследованиям в мире (ClinicalTrials.gov)

уже существующим на рынке. Каждое государство добивается соответствия КИ стандарту Надлежащей клинической практики (GCP) с учетом особенностей своего законодательства. И, как показывает практика, от выбора страны, где будет проводиться КИ, может зависеть длительность и стоимость исследования. Процесс одобрения препарата для выхода на рынок после КИ тоже может различаться.

Под термином «клиническое исследование» понимают клиническое изучение, удовлетворяющее хотя бы одному из следующих условий:

- назначение субъекту исследования конкретной терапевтической стратегии (вмешательства) происходит заранее и не является рутинной клинической практикой в государстве-члене, исследовательские центры которого принимают участие в данном клиническом исследовании;
- решение о назначении исследуемого лекарственного препарата принимается совместно с решением о включении субъекта в клиническое изучение;
- субъектам исследования, помимо процедур рутинной клинической практики, выполняются дополнительные процедуры диагностики или мониторинга [110];

Клинические исследования можно разделить на:

- «интервенционное клиническое исследование (interventional clinical trial)» - клиническое исследование, в котором субъектам исследования выполняется проспективное назначение одного или нескольких медицинских вмешательств (например, профилактическое вмешательство, назначение лекарственных препаратов, выполнение хирургических вмешательств, поведенческая терапия и т.п.) с целью оценки влияния данных вмешательств на показатели состояния здоровья;

• «неинтервенционное клиническое исследование (non-interventional clinical study)» – исследование (испытание), которое соответствует следующим требованиям:

- лекарственный препарат назначается в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;
- решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, но соответствует принятой практике, и назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование;
- к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы [110].

### 3.8.1. Основные фазы изучения препарата

Интервенционные исследования включают в себя три основные фазы изучения препарата на людях. После выхода лекарства на рынок, проводят мониторинг воздействия препарата, неограниченный по времени – четвертая фаза клинического исследования. Схема проведения КИ представлена на рис. 20 [162].

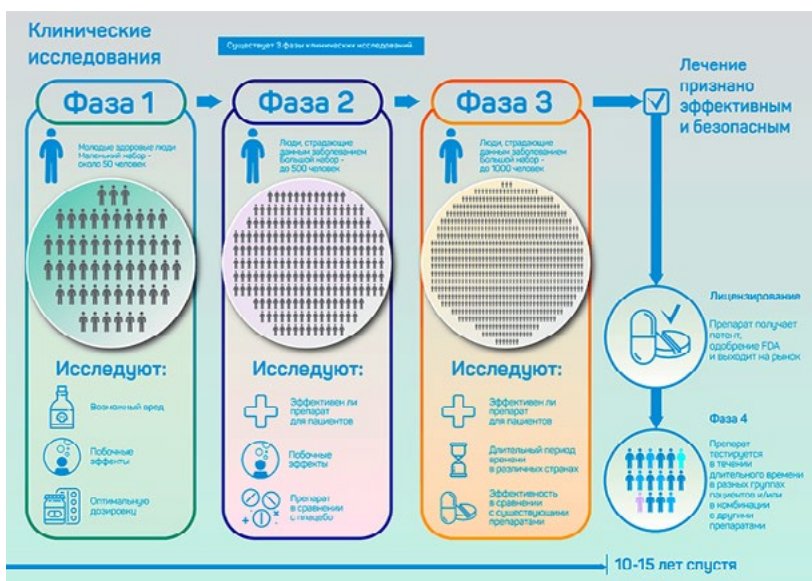


Рис. 20. Фазы интервенционных клинических исследований

Ниже представлены основные характеристики каждой из фаз [136].

#### Фаза I

- **Количество участников:** обычно несколько десятков.
- **Продолжительность:** несколько месяцев.



- **Цель:** выявить максимальную безопасную дозировку [469].

В первой фазе клинического исследования могут участвовать здоровые добровольцы или люди, страдающие каким-либо заболеванием. Сначала участники получают минимальные дозы препарата. Затем, если не наблюдается побочных эффектов, дозы повышают, постепенно доводя до максимально допустимых. Затем проводят исследование с многократными нарастающими дозами, когда каждый испытуемый получает несколько доз препарата. При этом плацебо-контроль не используют.

В ходе фазы I можно изучить фармакодинамику и фармакокинетику, влияние на эффективность и побочные эффекты препарата приемов пищи, других лекарств, сопутствующих заболеваний. Если препарат оказывается достаточно безопасным, он переходит во вторую фазу [430].

По данным FDA, первую фазу КИ успешно проходят 70 % препаратов.

## Фаза II

- **Количество участников:** от нескольких десятков до нескольких сотен.
- **Продолжительность:** от нескольких месяцев до двух лет.
- **Цель:** проверка эффективности и побочных эффектов.

Во второй фазе КИ участвуют пациенты, страдающие определенным заболеванием. В отличие от первой фазы, как правило, есть и плацебо-контроль, и рандомизация, и двойное ослепление. Нужно проверить, является ли препарат более эффективным по сравнению с плацебо. Увеличение количества участников дает возможность выявить более редкие побочные эффекты, которые не обнаружили в фазе I.

Согласно данным FDA, лишь 33% препаратов, принявших участие в фазе II, успешно проходят КИ и переходят в следующую фазу.

## Фаза III

- **Количество участников:** от нескольких сотен до нескольких тысяч.
- **Продолжительность:** от года до нескольких лет.
- **Цель:** подтверждение эффективности и выявление побочных эффектов, которые не были обнаружены на предыдущих стадиях [469].

Третья фаза клинических исследований – самая сложная и трудоемкая. В ней могут принимать участие тысячи пациентов из разных стран. Все должно быть спланировано до мелочей. В ходе фазы III окончательно подтверждается эффективность и безопасность нового лекарства, по результатам нужно принять решение о том, можно ли выводить препарат на рынок.

Большая часть препаратов на этом этапе терпит неудачу. По данным FDA, третья фаза клинических исследований заканчивается положительным результатом лишь в 25–30% случаев [403, 430, 469, 509].

## Фаза IV

- **Количество участников:** обычно несколько тысяч.
- **Продолжительность:** разная.
- **Цель:** дополнительная проверка безопасности и эффективности.

Четвертая фаза клинических исследований – это постмаркетинговые исследования, их проводят параллельно с активным использованием препарата. Четвертая фаза не обязательна для вывода препарата на рынок, но в некоторых случаях она важна, например, если препарат прошел процедуру ускоренного утверждения [403, 430, 469, 509].

Из всех фаз КИ фаза III – самая затратная. На нее приходится наибольший сегмент рынка (рис. 21 и 22). Стоимость проведения одной стадии среднестатистического исследования от создания начального протокола до завершения написания отчетов, согласно данным за прошлый год, составила \$3, 4 млн. для I фазы КИ, \$8, 6 млн. для фазы II и \$21, 4 млн. для фазы III [262]



Рис. 21. Бюджетирование различных фаз КИ, млн долларов



Рис. 22. Затраты на проведение 3 фазы КИ

В случае регистрации воспроизведенного препарата нет необходимости в проведении основных фаз КИ, т. к. действующее вещество уже изучено и

активно используется в реальной клинической практике на протяжении нескольких лет (не менее 5–7). Для вывода на рынок воспроизведенных препаратов проводят регистрационные исследования. При этом в отношении препаратов для приема внутрь и ректальных суппозиторий, обладающих системной биодоступностью, проводят исследование биоэквивалентности (чаще всего с участием здоровых добровольцев); в данном случае изучаются фармакокинетические параметры исследуемого препарата и препарата сравнения. В остальных случаях проводится исследование фармакодинамики исследуемого препарата и препарата сравнения, т.е. оценка эффективности и безопасности у пациентов с определенным заболеванием.

Независимо от того, какой тип исследования предстоит проводить, наиболее важным фактором, вносящим вклад в успешное завершение исследования и подтверждение безопасности и эффективности изучаемого препарата, является планирование самого исследования – создание дизайна. Дизайн исследования, с одной стороны, должен быть выполнимым в реальной практике; с другой стороны, он должен включать в себя определение тех необходимых параметров, по которым в конце и будет сделано заключение о безопасности и эффективности. В настоящее время предпочтение отдается такому дизайну КИ, при котором обеспечивается получение наиболее достоверных данных.

При планировании клинического исследования важно определить показатели, которые позволят оценить полученный эффект. С позиции эффекта выделяют показатели процесса и показатели результата. Показатели процесса – это всевозможные измерения биохимических, физиологических и прочих параметров, которые как полагает исследователь, играют положительную или отрицательную роль. Показатели результата – это данные, обладающие реальной клинической значимостью. Так, при диабете лечение не может быть оценено по стойкости и величине гипогликемического эффекта; нужно знать, как оно влияет на уровень смертности. Самый блестящий гипогликемический эффект перечеркивается даже небольшим повышением смертности [261].



Основные типы дизайнов КИ представлены на рис. 23.

**Рис. 23.** Основные типы дизайнов КИ

### 3.8.2. Дизайн клинических исследований

Пилотное исследование предназначено для получения предварительных данных, важных для планирования дальнейших этапов исследования (определение возможности проведения исследования у большего числа испытуемых, размера выборки в будущем исследовании, необходимой мощности исследования и т.д.).

Контролируемое («сравнительное») клиническое исследование – это исследование, в котором исследуемое лекарственное средство, эффективность и безопасность которого до конца еще не изучены, сравнивают с препаратом, эффективность и безопасность которого хорошо известны (препарат сравнения). Это может быть плацебо, стандартная терапия или отсутствие лечения вообще. Кроме того, при проведении каждого клинического исследования используется контроль исходного состояния. Контроль исходного состояния осуществляется либо с учётом периода без лечения («отмывочный период») или периода лечения плацебо. Продолжительность «отмывочного» периода не должна быть меньше 6 периодов полувыведения ( $T_{1/2}$ ) принимаемого ранее лекарственного препарата.

В неконтролируемом (несравнительном) исследовании группа контроля сравнения (группа испытуемых, принимающих препарат сравнения) не используется. При этом исследовании обычно анализируется динамика какого-либо показателя (например, изменение уровня общего холестерина при применении какого-то гипотензивного препарата) к концу периода лечения.

Однако, большинство крупных клинических исследований планируются и выполняются как сравнительные (например, сравнение исследуемого препарата с другим активным веществом или с плацебо).

Исследование может быть открытым, когда все участники исследования знают, какой препарат получает пациент, и слепым (замаскированным), когда одна (простое слепое исследование) или несколько сторон, принимающих участие в исследовании (двойное слепое, тройное слепое или полное слепое исследование), не информируются относительно распределения пациентов по группам лечения.

*Перспективное исследование* проводится с делением участников на группы, которые будут или не будут получать исследуемое лекарственное средство, до того, как наступили исходы. В данных исследованиях вначале составляется план исследования, определяется дизайн, порядок сбора данных и статистической обработки, а затем проводится само исследование. Практически все исследования, проходящие в настоящее время, являются проспективными, так как достоверные и качественные сведения можно получить только при их помощи.

В ретроспективном (историческом) исследовании изучаются исходы проведенных ранее клинических исследований, т.е. исходы наступают до того, как начато исследование. Иногда исследование включает только изуче-

ние существующих официальных или частных документов. Однако можно изучить половые, расовые, возрастные и другие признаки вариации.

*Когортное исследование* – это обсервационное исследование, в котором выделенную группу людей (когорту) наблюдают в течение некоторого времени. Исходы у испытуемых в разных подгруппах данной когорты, тех, кто подвергся или не подвергся (или подвергся в разной степени) лечению исследуемым препаратом сравниваются. В проспективном когортном исследовании когорты составляют в настоящем и наблюдают их в будущем. В ретроспективном (или историческом) когортном исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают их исходы с того момента по настоящее время.

В исследовании *случай-контроль* (синоним: исследование сходных случаев) сравнивают людей с определенным заболеванием или исходами («случай») с людьми из этой же популяции, не страдающими данным заболеванием, или у которых не наблюдался данный исход («контроль»), с целью выявления связи между исходом и предшествующему воздействию определенных риск-факторов. В исследовании серии случаев наблюдают несколько индивидуумов, обычно получающих одинаковое лечение без использования контрольной группы. В описании случая (случай из практики, история заболевания, описание единичного случая) ведется исследование лечения и исхода у одного человека.

В зависимости от количества исследовательских центров, в которых проводится исследование в соответствии с единым протоколом, исследования бывают одноцентровыми и мультицентровыми. Если исследование проводится в нескольких странах, его называют международным.

*Мультицентровые исследования* – это исследования, проводимые по единой методике и программе одновременно в нескольких лечебных учреждениях, что позволяет сократить сроки сбора необходимого объема информации.

Число пациентов при этом возрастает не пропорционально, поскольку необходимо учесть межцентровую вариацию интересующих параметров.

*Мета-анализ* (объединение данных) – процесс обобщения результатов различных исследований на одну тему с применением специальных процедур синтеза данных.

К такому объединению обычно прибегают в случае, если объемов отдельных исследований оказывается недостаточно для формирования статистически значимого заключения.

При проведении *параллельных* исследований испытуемые в различных группах получают либо только изучаемое лекарственное средство, либо только препарат сравнения плацебо. Общее число пациентов зависит от количества групп и может оказаться достаточно большим с учетом межиндивидуальных различий. План параллельных групп является наиболее распространенным вариантом, порядка 95% клинических исследований проводится в соответствии с планом такого типа (рис. 24).

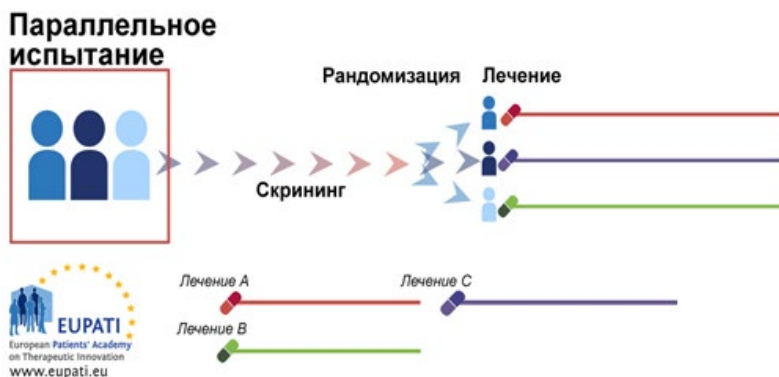


Рис. 24. Дизайн испытания с параллельными группами

После скрининга пациентов рандомизируют в отдельные группы лечения. Они остаются в этих группах лечения в течение всего испытания, анализа и деятельности в рамках последующего наблюдения

В *перекрестных исследованиях* каждый пациент получает оба сравниваемых препарата, как правило, в случайной последовательности. Для этого пациентов делят на группы, одна группа получает терапию АВ, а другая – ВА. Схема представлена на рис. 25.

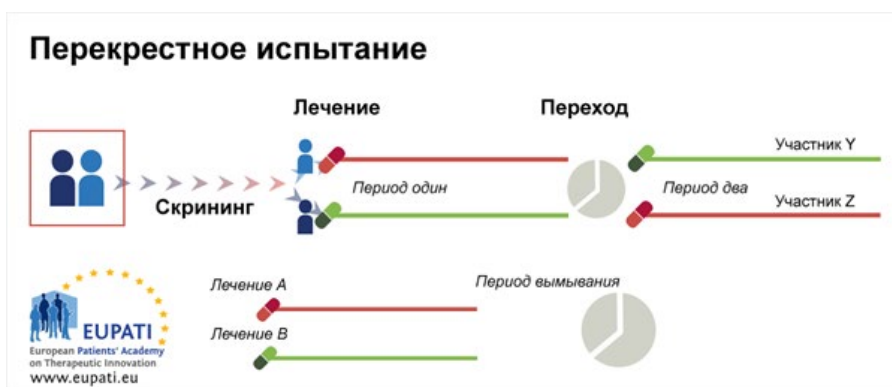


Рис. 25. Дизайн перекрестного исследования

Пациенты X и Y были рандомизированы в две разные группы лечения. Пациент X получает лечение А в течение первого периода исследования; пациент Y получает лечение В. После завершения первого периода наступает период вымывания. Затем пациент X получает лечение В в течение второго периода исследования, а пациент Y получает лечение А.

Между назначением двух различных препаратов существует так называемый временной промежуток (wash-out period) выведения лекарства из организма для исключения взаимовлияния изучаемых препаратов.

Такой план часто применяется в фармакокинетических и фармакодинамических приложениях, при выборе оптимальных доз препарата, оценке биоэквивалентности и т.д. Поскольку в данном случае не учитывается межгрупповая вариабельность, данный план при некоторых условиях требует меньшего числа включаемых пациентов. Другим преимуществом этого подхода является возможность учитывать предпочтения пациентов.

Одним из новых подходов к проведению клинических исследований является адаптивный дизайн клинического исследования [99]. Адаптивные клинические исследования предусматривают наличие запланированной заранее возможности изменения одного или более аспектов испытания. Этот подход обычно основывается на анализе промежуточных данных, полученных у участников во время испытания.

Существует много причин для применения адаптивных дизайнов (или адаптивных путей) в рамках клинических исследований. В сложных экономических условиях адаптивные дизайны, очевидно, представляют интерес для фармацевтической промышленности, академических учреждений, клинических врачей и пациентов.

Адаптивные дизайны клинических исследований – это относительно гибкие дизайны, которые позволяют вносить изменения в ходе испытания, чтобы ускорить и оптимизировать процесс. Анализы собранных в исследовании данных проводятся в запланированные заранее моменты времени в рамках испытания; они могут проводиться в абсолютно слепом режиме или открыто с необязательной формальной проверкой статистической гипотезы. Важно, чтобы процесс был изменен таким образом, чтобы сохранялась достоверность и целостность испытания.

Адаптивные дизайны вследствие своей сложности могут сопровождаться возникновением проблем, связанных с их внедрением, и процесс адаптации испытания может привести к появлению погрешностей. Такие погрешности могут быть статистическими или функциональными – например, если адаптация свидетельствует об определенной направленности результатов испытания.

Адаптивный дизайн может улучшить эффективность испытания для спонсора и участников исследования. Однако если такие исследования проводить неправильно, существует высокий риск получения клинических результатов, которые будет тяжело интерпретировать или внедрить в повседневную практику.

Адаптивные дизайны являются привлекательной альтернативой, потому что:

- Они сокращают процесс разработки без отрицательного влияния на достоверность или эффективность.
- Можно раньше определить неэффективные способы лечения.
- Они позволяют более эффективно использовать ресурсы.

Для того, чтобы исключить субъективизм в отношении распределения участников исследования по группам лечения, прибегают к процедуре ран-

домизации, т.е. случайному распределению в группу лечения. Существуют следующие виды рандомизации [261]:

- **Параллельная рандомизация** – самый простой вариант. Участников делят на две (или больше) группы. Каждой группе делают свои назначения, и они не меняются до конца исследования.

- **Перекрестная рандомизация.** Снова рассмотрим самый простой случай, когда есть две группы участников: одна получает препарат А, другая – препарат Б. При перекрестной рандомизации на определенном этапе их «меняют местами». Пациентам, прежде получавшим препарат А, начинают вводить препарат Б, а те, кого лечили препаратом Б, отныне получают препарат А.

- **Рандомизация со связанными парами.** В начале участников исследования разбивают на пары, при этом в пару попадают похожие люди. Одному из них случайным образом назначают препарат А, другому – препарат Б.

- **Стратификация** – процесс, в ходе которого участников исследования делят на группы, объединенные определенными признаками: возраст, пол, характер питания, образ жизни, вредные привычки. Затем членов каждой группы рандомизируют. Это помогает проверить, как разные виды лечения действуют на людей, объединенных общими признаками.

- **Выборочное исследование.** Выбирают определенные географические области – например, регион, или город, – в каждой из которых делают выборку участников, затем все выборки объединяют в общую группу.

- **Исследование с отменой лечения.** В течение некоторого времени все участники исследования получают лечение одним препаратом. Затем их рандомизируют, и в одной из групп лечение отменяют.

- **Факториальный дизайн** предполагает исследование с участием разных препаратов. Например, первая группа получает препараты А и Б, вторая – А и В, третья – Б и В. Это дает возможность оценить эффективность комбинированной терапии и взаимодействие между препаратами.

В отношении исследований биоэквивалентности выделяют следующие дизайны КИ:

**I.** Стандартный дизайн – двухпериодное, перекрестное исследование в 2 последовательностях, с приемом однократной дозы. Периоды должны быть разделены отмывочным периодом, достаточным для снижения концентрации действующего вещества ниже порога биоаналитического определения (обычно достаточно 5–6 периодов полувыведения).

**II.** Параллельный дизайн – сравнительное исследование в параллельных группах с приемом однократной дозы. Данный дизайн применяется при изучении токсичных лекарств, или препаратов с длительным периодом полувыведения. Параллельный дизайн не предполагает повторного приема препарата, что позволяет существенным образом сократить продолжитель-



ность исследования для веществ с длительным периодом полувыведения. Однако исследования с параллельным дизайном позволяют получить значительно меньше информации об исследуемых препаратах. В частности, по результатам таких исследований невозможно определить коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров. Возможен расчет лишь общей вариабельности.

**III.** Повторный дизайн (репликативный) – трехпериодное или четырехпериодное, перекрестное исследование в 2, или 3 последовательностях (соответственно полный повторный или полуповторный), с приемом однократной дозы. Периоды должны быть разделены отмывочным периодом по аналогии со стандартным дизайном. Поскольку репликативные исследования более сложные, с точки зрения экономической эффективности разумно проводить их для препаратов с предполагаемой высокой вариабельностью фармакокинетических параметров. В этом случае согласно действующим рекомендациям теоретически становится возможным расширение доверительного интервала для параметра  $C_{\max}$  [490]. Также данный дизайн исследования может быть рекомендован при оценке препаратов с узким терапевтическим диапазоном с позиций повышенных требований к безопасности таких препаратов [145].

**IV.** Двухэтапный (или адаптивный дизайн) – исследование с перекрестным или параллельным дизайном, с приемом однократной дозы, проводимое в два этапа. На первом этапе проводится исследование на начальной (первичной) группе субъектов с анализом полученных результатов. Если биоэквивалентность не подтверждается, то можно набрать дополнительную группу и объединить результаты, полученные в обеих группах для окончательного анализа (вероятность ошибки I рода для всего исследования должна быть неизменна, статистические критерии остановки исследования должны быть определены в протоколе исследования).

### **3.8.3. Ошибки при выборе дизайна исследования и процедур исследования**

#### Пример № 1.

При планировании исследования по изучению биоэквивалентности воспроизведенного препарата атазанавира были использованы доступные источники для выяснения  $CV_{\text{intra}}$ . Согласно официальной информации FDA (<http://www.drugs.com/pro/reyataz.html>) при однократном приеме препарата  $CV_{\text{intra}}$  коэффициент вариации для  $C_{\max}$  атазанавира составил 26%, а для AUC – 28%. Таким образом, для обеспечения мощности статистического теста не менее 80% (границы ДИ – 0,80–1,25, уровень статистической

значимости – 0,05) при отношении генеральных средних ( $\mu T/\mu R$ ) AUC тестируемого препарата и препарата сравнения в интервале 0,95–1,05 количество добровольцев, включенных в исследование, должно быть не менее 38 человек.

Однако была отмечена остаточно высокая вариабельность фармакокинетических параметров [251]. Поэтому принято решение об увеличении размера выборки на 10 человек (до 48 человек) и проведение перекрестного двухпериодного исследования.

В результате исследования были получены следующие данные (табл. 12).

**Табл. 12.** 90% доверительные интервалы отношения средних значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность атазанавира

Параметр	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности
AUC <sub>0-t</sub>	46,62%
C <sub>max</sub>	49,21%
C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-t</sub>	16,19%
AUC <sub>0-∞</sub>	46,29%

Таким образом, биоэквивалентность исследуемых препаратов не была подтверждена. В проведенном исследовании были получены CV<sub>intra</sub>, существенно превышающие данные, предусмотренные протоколом. Исходя из полученных результатов, было принято решение о проведении повторного исследования с репликативным дизайном. По его результатам биоэквивалентность препаратов была доказана.

### Пример №2

При проведении исследования биоэквивалентности воспроизведенного препарата терифлуномида с участием здоровых добровольцев дизайном исследования не была предусмотрена процедура ускоренного выведения терифлуномида с использованием сорбентов (активированный уголь). Т. к. данный препарат находится в организме гораздо дольше, чем это необходимо для определения фармакокинетических параметров, данную процедуру необходимо было предусмотреть. В связи с этим, регуляторный орган отказал в возможности проведения данного исследования в том виде, которое было представлено на экспертизу.

### Пример №3

При проведении регистрационного клинического исследования 3 фазы воспроизведенного препарата полиметилсилоксана у пациентов с острой кишечной инфекцией протоколом исследования была предусмотрена за-

прещенная в данном исследовании терапия. Однако часть запрещенных к использованию препаратов регламентированы стандартами медицинской помощи лечения пациентов с острой кишечной инфекцией. Таким образом, риски для участников исследования превышают потенциальную пользу, в связи с чем проведение исследования было отклонено регуляторным органом.

#### Пример №4

При проведении исследования биоэквивалентности препаратов ибандроновой кислоты в лекарственной форме для приема внутрь после однократного дозирования около 30% добровольцев были исключены из исследования по причине развития нежелательных явлений, связанных со снижением уровня ионизированного кальция в плазме; данное состояние сопровождалось мышечной и головной болью, артралгией, гриппоподобным синдромом. Ввиду того, что гипокальциемия носила распространенный характер, а также исходя из того, что снижение уровня кальция может представлять угрозу жизни и здоровью добровольцев, исследование было досрочно прекращено.

В данном случае при планировании дизайна исследования не был учтен факт возможного развития гипокальциемии у значительного числа добровольцев, что согласуется с данными литературы и утвержденной инструкции на препарат сравнения. В частности, можно было предусмотреть проведение исследования на меньшей дозировке.

#### **3.8.4. Статистические данные по клиническим исследованиям в России**

Всего в России в 2018 году было одобрено 653 клинических исследования лекарственных препаратов. В 2018 году среди всех исследований, более чем в половине случаев инициировано изучение оригинальных препаратов (394 КИ, 60%), соответственно в 40% случаев предметом исследований стали дженерики (259 КИ). Как и в большинстве предыдущих периодов наблюдения, в 2018 году преобладали исследования III фазы (277 КИ, 42%) и биоэквивалентности (215 КИ, 33%). Среди исследований биоэквивалентности на первом месте стоят исследования противоопухолевых средств (20 КИ; 9,3%). Среди исследований, не относящихся к биоэквивалентности, больше всего запланировано в области онкологии (92 КИ; 21%) [100].

### **3.9. Разработка и исследования воспроизведенных лекарственных препаратов**

Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) – это лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ и лекарственную форму, что и референтный пре-

парат, фармакокинетическая или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату доказана соответствующими исследованиями. Данные ЛП не проходят полного цикла доклинических и клинических исследований. На их разработку уходит гораздо меньше времени в отличие от оригинального, созданного впервые лекарственного средства.

### 3.9.1. Виды эквивалентности лекарственных препаратов

При изучении воспроизведённого ЛП выделяют три вида испытаний эквивалентности по отношению к референтному препарату: фармацевтическую, фармакокинетическую (биоэквивалентность) и терапевтическую [111]. При этом перечень испытаний для различных лекарственных форм отличается (табл. 13).

**Табл. 13.** Перечень испытаний для подтверждения биоэквивалентности различных лекарственных форм

Лекарственная форма	Испытание			
	Фармацевтическая эквивалентность	Возможность применения процедуры «биоэвейвера»	Биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность)	Терапевтическая эквивалентность
Таблетки, капсулы, суспензии для приёма внутрь с немедленным высвобождением	+	+	+	- <b>Исключение:</b> количественное определение ДВ или его метаболитов в плазме или моче не возможно из-за низкой чувствительности и прецизионности
Таблетки, диспергируемые в полости рта	+	+ (если доказать, что ДВ не всасывается в полости рта, а требует проглатывания)	+ (при различии в рекомендациях по применению (запивании водой после приёма) возможен нестандартный трехпериодный дизайн (на 3 группах в 6 последовательностях))	-
Растворы для приёма внутрь • ВВ не влияют на моторику ЖКТ, процесс растворения действующего вещества, его абсорбцию, стабильность	+	-	-	-

«in-vivo», и их состав одинаков;				
• ВВ влияют на фармакокинетику ДВ или их состав различается	+	+	+	-
Ректальные лекарственные формы системного действия	+	+	+	-
Растворы для внутривенного введения:	+	-	-	-
• ВВ взаимодействуют с ДВ или влияют на его фармакокинетику	+	-	+	-
Растворы для внутримышечного или подкожного введения • ВВ не влияют на фармакокинетику, на вязкость (у водных растворов), состав ВВ одинаков	+	-	-	-
Липосомальные ЛФ для внутривенного введения	+	Требует особых подходов для каждого ЛП	Требует особых подходов для каждого ЛП	-
Эмульсии для внутривенного введения	+	+: • Нет контролируемого высвобождения или распределения ДВ; • Совпадает способ и скорость введения с тестируемым ЛП	+	-
ЛП липидов для внутривенного введения	+	+: • Доказана сопоставимость физико-химических свойств	+	-

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обоснованы различия в составе</li> </ul>		
Мицеллообразующие ЛП	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При разведении ЛП согласно инструкции мицеллы быстро распадаются;</li> <li>• Совпадает способ и скорость введения с тестируемым ЛП</li> <li>• ВВ не влияют на фармакокинетику;</li> <li>• Качественный и количественный состав одинаков;</li> <li>• Доказана сопоставимость физико-химических свойств</li> </ul>	+	-
ЛФ с модифицированным высвобождением:	+	+	Проводят три исследования БЭ для каждой дозировки: натошак, после приёма пищи, с многократным введением	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>• для приёма внутрь;</li> </ul>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• для внутримышечного или подкожного введения и трансдермального применения</li> </ul>	+	+	Проводят два исследования БЭ для каждой дозировки: с однократным и многократным введением	-
ЛП местного действия, применяемые местно и наружно	+	-	- (если ДВ способно всасываться в системный кровоток, системная экспозиция тестируемого ЛП не должна превышать диапазон 90–125% от тестируемого ЛП	+: при наличии существенных различий в составе вспомогательных веществ
Газы	+	-	-	-

Термин «фармацевтическая эквивалентность» (ФЭ) означает совпадение количественного содержания АФС у лекарственных препаратов в одинаковой лекарственной форме. То есть, исследуемые лекарственные препараты должны удовлетворять идентичным требованиям частной фармакопейной статьи или спецификации по подлинности, чистоте и количественному содержанию. Состав вспомогательных веществ при этом может различаться, что может повлиять на частоту развития нежелательных лекарственных реакций, фармакокинетику, профиль лекарственных взаимодействий и, тем самым, сказаться на клинической эффективности и безопасности препарата [111, 213].

Биоэквивалентность – это отсутствие различий в фармакокинетических параметрах, характеризующих степень и скорость всасывания действующего вещества у тестируемого и референтного лекарственного препарата в одинаковой дозировке, при проведении исследования в сходных экспериментальных условиях [111]. Биоэквивалентными могут быть признаны фармацевтически альтернативные ЛП, имеющие одинаковую активную часть молекулы (т.е. разные соли, сложные эфиры и т.д.), другую лекарственную форму и количественное содержание АФС. Изучение БЭ проводится на здоровых добровольцах, за исключением исследований противоопухолевых, противовирусных и других токсичных препаратов, в которых участвуют пациенты с определенным заболеванием. При этом измеряются и сравниваются следующие фармакокинетические параметры: площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC), максимальная концентрация в крови, плазме или сыворотке ( $C_{\max}$ ), а также время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ) [111, 438].

Для большинства лекарственных форм успешный результат исследований фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности является основанием для регистрации воспроизведённого ЛП. В Российской Федерации после рассмотрения регистрационного досье комиссией экспертов уполномоченного федерального органа исполнительной власти на предмет наличия ФЭ и БЭ и отсутствия различий в составе вспомогательных веществ, способе введения и показаний к применению дженерик признаётся взаимозаменяемым [28, 33, 102, 106]. В США не рекомендуется в качестве полноценной замены лекарственные препараты, которые по разным причинам не подтвердили терапевтическую эквивалентность, так как изучение БЭ является только косвенным её подтверждением. После экспертизы FDA таким препаратам присваивается код «В» [8, 212, 213, 428].

Терапевтическая эквивалентность (ТЭ) – отсутствие различий в эффективности и безопасности тестируемого и референтного препаратов. Для большинства лекарственных препаратов, способных всасываться в системный кровоток и обладающих резорбтивным эффектом, ТЭ признаётся после доказательства фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности.

Исследование терапевтической эквивалентности – вид КИ, входе которого осуществляется выявление сопоставимого терапевтического эффекта определённой лекарственной формы, а также показателей безопасности из-

учаемых препаратов при их применении у одной группы пациентов по тем же показаниям [106]. Для местных лекарственных форм, таких как глазные капли, мази, гели, спреи для местного применения, а также пероральных форм, которые не подвергаются абсорбции (ферменты, аминокислоты, нифуроксазид), при наличии существенных различий в составе вспомогательных веществ и отсутствии возможности использования процедуры «био-вейвер» подтверждение ТЭ является обязательным [263, 264]. Так, исследования ТЭ были проведены для воспроизведённого геля метронидазола для лечения розацеа [488] и офтальмологической суспензии бринзоламида для лечения открытоугольной глаукомы [487]. При изучении ЛП для перорального приёма с резорбтивным эффектом испытания ТЭ проводятся только в случае отсутствия технической возможности количественного определения ДВ или его метаболитов в плазме, крови, сыворотке или моче из-за низкой чувствительности и прецизионности методики [111]. Однако современные достижения в области биоаналитических исследований позволяют решить данную проблему и избежать подтверждения ТЭ [212, 213]. Опубликованные исследования ТЭ твёрдых пероральных лекарственных форм, как правило, являются пострегистрационными, и их отрицательный результат не является поводом для изъятия неэффективного или небезопасного дженерика из обращения [227]. Для токсичных лекарственных препаратов, например, иммунодепрессанта такролимуса, у которых изучение БЭ проводится на пациентах, возможно совместная оценка фармакокинетической и терапевтической эквивалентности [410].

При изучении терапевтической эквивалентности могут быть выбраны следующие виды дизайна: дизайн клинической эквивалентности, дизайн не меньшей эффективности, а также фармакодинамические исследования: определение зависимости «эффект-время» при непрерывной фиксации изменения интенсивности действия ЛП, определение относительной активности изучаемых препаратов, определение зависимости «доза-эффект» по фармакодинамической конечной точке для, как минимум, 2 уровней дозирования. В отличие от изучения фармакокинетической эквивалентности, дизайн исследований ТЭ нерегламентируется жесткими стандартами и для каждого ЛП планируется индивидуально.

### **3.9.2. Исследования воспроизведенных лекарственных препаратов «in vitro»**

При исследованиях фармакокинетической эквивалентности лекарственных средств проводят исследования «in-vitro» и «in-vivo». Биовейвер – это процедура оценки биоэквивалентности воспроизведённого ЛП и ЛП сравнения по результатам теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) без проведения клинических исследований. Наиболее часто её используют при регистрации дополнительных дозировок ЛП (при пропорциональности их состава), когда доказана БЭ одной из дозировок [111, 212, 213]. ТСКР применяется для моделирования процесса высвобождения действующего вещества из готовой лекарственной формы в различных отделах ЖКТ. Дан-



ное испытание используют при разработке и масштабировании технологии воспроизведенного препарата, в качестве предварительного этапа перед КИ, для установления эквивалентности биофармацевтических свойств ЛП при изменении состава, места и технологии производства.

Процедура ТСКР основана на биофармацевтической системе классификации (БКС) – научном подходе, позволяющем разделить лекарственные вещества на основании степени их растворимости в воде и проницаемости через кишечную стенку. Согласно этой классификации, активные фармацевтические субстанции подразделяются на 4 класса (табл. 14).

**Табл. 14.** Классификация активных фармацевтических субстанций по растворимости в воде и проницаемости через кишечную стенку

	<b>Растворимость</b>	<b>Проницаемость</b>	<b>Пример</b>
I класс	Высокая	Высокая	Зидовудин, пропранолол
II класс	Низкая	Высокая	Ибупрофен, кетопрофен
III класс	Высокая	Низкая	Атенолол, лизиноприл
IV класс	Низкая	Низкая	Ципрофлоксацин, фуросемид

АФС считается высоко растворимой, если её максимальная однократная дозировка растворима в 250 мл или менее буферного раствора при диапазоне рН от 1 до 6,8 (в США рН до 7,5) при температуре (37±1) °С. АФС считается высоко проницаемой, если степень абсорбции по сравнению с внутривенным введением составляет не менее 85% [111]. Наличие полного всасывания (абсорбция ≥85%) должно быть обосновано исследованиями у человека абсолютной биодоступности и материального баланса [189].

Процедура «биовейвер», согласно требованиям международных руководств [310, 313, 319, 320] и требованиям руководства Евразийского экономического союза, возможна для субстанций I класса по БКС [111], если воспроизведённый и референтный препараты, содержащие данную АФС, являются очень быстро растворимыми или быстро растворимыми; или субстанций III класса по БКС, если оба препарата являются очень быстро растворимыми. Для субстанций II и IV класса, для ЛП с узким терапевтическим диапазоном, для ЛП, в состав которых входят вспомогательные вещества, способные повлиять на абсорбцию, процедура «биовейвер» не применима [111, 310, 313, 319, 320].

При исследованиях ЛП III класса по БКС следует более критично подходить к оценке особенностей фармакокинетики, таких как место абсорбции, возможность взаимодействия с белками-переносчиками в месте абсорбции, состав вспомогательных веществ, и терапевтических рисков, чем при изучении препаратов I класса по БКС. Возможность регистрации лекарственного препарата III классу по БКС без проведения клинических исследований биоэквивалентности необходимо согласовать регуляторными органами, в частности, с Экспертным комитетом по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии.

Для выполнения ТСКР для твёрдых лекарственных форм применяются аналогичные типы тестеров растворения, что и при контроле качества: лопастная мешалка, вращающаяся корзинка, проточная ячейка. Исследование проводится в не менее чем в 3-х средах растворения с различными рН: растворе хлористоводородной кислоты с рН 1,2; ацетатном буфере с рН 4,5; фосфатном буфере с рН 6,8, а также среде для контроля качества. При этом проводятся не менее 12 параллельных исследований в каждой из сред [111]. Допускается применение биорелевантных сред, имитирующих желудочный и кишечный сок по химическому составу и по физико-химическим свойствам (рН, осмолярность, буферная ёмкость, поверхностное натяжение). Их использование позволяет смоделировать влияние приёма пищи на скорость и полноту растворения препаратов. Отбор проб производят, как минимум, в трёх заранее установленных точках. Для ЛП с немедленным высвобождением является обязательной временная точка 15 мин. Для таблеток с отсроченным высвобождением (например, в кишечнорастворимых лекарственных формах), отбор проб проводят сначала в 0, 1 N HCl или среде с рН 1,2 в течение 2 ч., при этом АФС не должна высвобождаться. Далее продолжают испытание в буферной среде в диапазоне рН 4,5–7,5 с отбором проб через 15 мин., 30 мин., 45 мин., 60 мин., 120 мин. до высвобождения 80 % от дозировки. При изучении ЛП с пролонгированным высвобождением временные интервалы составляют 1 ч., 2 ч., 4 ч. и т.д. каждые 2 ч. до высвобождения 80 % от дозировки [314].

Особое внимание следует уделять достаточной дискриминирующей способности методики ТСКР, т.е. способности процедуры выявлять различия между сериями, изготовленными с использованием различных критических параметров процесса и / или критических характеристик материала, которые могут влиять на биодоступность. В идеале, все небоэквивалентные партии должны обнаруживаться с помощью результатов испытаний «in-vitro» до проведения КИ [189].

Количественное определение веществ в средах растворения проводят с помощью хроматографических методов анализа (в основном, ВЭЖХ), спектрофотометрии, титрования. Реже применяют флуориметрию и атомно-абсорбционную спектроскопию [189, 212, 213]. При выборе типа аппарата, временных точек отбора, методов анализа можно воспользоваться базой данных FDA Dissolution Data base [280].

Кинетика растворения считается эквивалентной, если значение фактора сходимости ( $f_2$ ) находится в интервале от 50 до 100, величина CV для первой временной точки не превышает 20%, для остальных временных точек – 10%. Также, если в течение 15 минут более 85% ДВ переходит в среду, профили растворения признаются сопоставимыми без дальнейшего математического анализа [310, 320]. Сравнение также выполняется с помощью модельных или немодельных методов, включая многомерное статистическое сравнение параметров распределения Вейбулла, или доли растворения в разных временных точках при неприемлемости фактора сходимости [189].

### 3.9.3. Изучение фармакокинетической эквивалентности лекарственных препаратов

На начальных этапах изучения воспроизведённого препарата подтверждают его фармацевтическую эквивалентность референтному ЛП, а также сопоставимость их профилей растворения. При отсутствии возможности регистрации тестируемого ЛП по процедуре «биоивейвер» необходимо доказать его фармакокинетическую эквивалентность. Исследование БЭ включает в себя клиническую и биоаналитическую части (рис. 26).

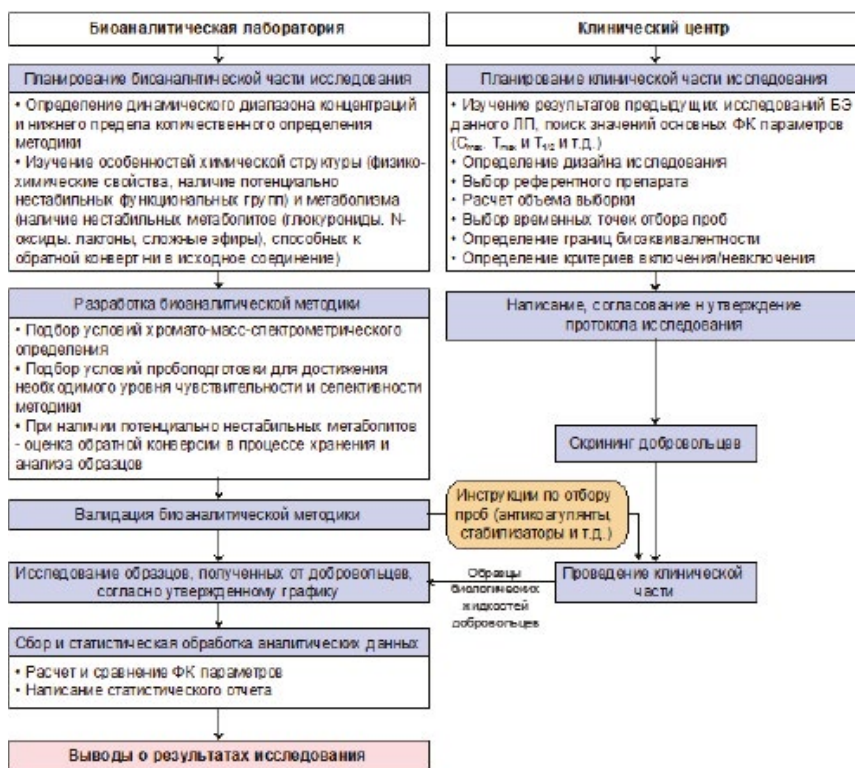


Рис. 26. Схема проведения исследований биоэквивалентности

На этапе планирования КИ следует проанализировать результаты предыдущих испытаний биоэквивалентности изучаемого лекарственного препарата. При этом необходимо обращать внимание на следующие моменты:

- дизайн исследования и объем выборки;
- критерии включения/невключения;
- референтный препарат (препарат сравнения) и дозировка;
- определяемое вещество (действующее вещество или активный метаболит);
  - биологический объект (плазма, нативная кровь, сыворотка);
  - значение коэффициентов внутрисубъектной вариабельности параметров  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ;

- значения основных фармакокинетических параметров референтного препарата:  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $AUC_{0-t}$ ;
- временные точки отбора проб.

На данный момент для исследований БЭ большинства ЛП применяют стандартный двухэтапный перекрестный дизайн [213]. При этом каждый доброволец принимает сначала один из изучаемых препаратов (тестируемый или референтный – согласно схеме рандомизации), и по истечению отмывочного периода – второй препарат. Расчёт объёма выборки, а также границ биоэквивалентности осуществляется исходя из значений коэффициентов внутрисубъектной вариабельности ( $CV_{\text{intra}}$ ), опубликованных в научных публикациях или полученных в ходе ранее проводимых аналогичных исследований [212, 213]. При вычислении количества добровольцев статистическую мощность устанавливают на уровне 80%. Минимальное количество испытуемых составляет 12 человек. Стандартные границы БЭ для отношений геометрических средних фармакокинетических параметров и их 90% доверительных интервалов лежат в диапазоне 80,00–125,00%.

У ЛП с высоковариабельной фармакокинетикой коэффициент внутрисубъектной вариабельности ( $CV_{\text{intra}}$ ) параметров  $C_{\max}$  и  $C_{\max}/AUC_{0-t}$  превышает 30% [111]. Доля таких ЛП в структуре всех дженериков составляет более 10% [147]. Примерами высоковариабельных препаратов являются микофеноловая кислота [206, 208, 369], мебеверин [207, 372], комбинация телмисартана с амлодипином [362], алендронат натрия [520] и др. При изучении таких лекарственных средств целесообразно использовать повторный (репликативный) дизайн. В данном случае доброволец принимает или тестируемый, или референтный (неполный повторный дизайн), или оба препарата более одного раза (полный повторный дизайн). Это приводит к сокращению объёма выборки для достижения требуемой статистической мощности исследования [147]. Границы допустимых пределов биоэквивалентности при этом можно увеличить до 69, 84 – 143, 19% [112].

При изучении лекарственных препаратов с длительным периодом полувыведения (более 24 часов) возможно применение параллельного дизайна, который не предполагает повторного приема ЛП. При этом добровольцев разделяют на две группы, одна из которых принимает тестируемый препарат, а другая – референтный препарат. Такой вид дизайна, например, используют при исследованиях препаратов гидроксихлорохина [400] и комбинации сульфадоксина и пириметамина [401], которые накапливаются в эритроцитах и полностью выводятся из организма только спустя 3-4 месяца после введения.

В случае, если изучение БЭ лекарственного препарата проводится впервые, и данные о вариабельности его фармакокинетических параметров отсутствуют, возможно применение адаптивного дизайна. При этом исследование проводится в два этапа. На первом этапе проводится исследование на небольшой группе добровольцев. В случае отрицательного итога (БЭ не подтверждена), с учётом полученных данных набирают дополнительную группу испытуемых. После этого объединяют результаты и выносят заключение о наличии или отсутствии БЭ [212, 213].

Критерии включения и невключения добровольцев обычно устанавливают согласно требованиям Руководств ЕАЭС и ЕМА по проведению исследований биоэквивалентности [111, 320]. В этот список также вносятся противопоказания к применению изучаемого ЛП. Если вариабельность фармакокинетики ЛП обусловлена различиями в скорости процессов биотрансформации, дополнительно проводят генетическое фенотипирование испытуемых для исключения быстрых и медленных метаболизаторов.

В качестве референтного препарата, как правило, используют оригинальный лекарственный препарат, эффективность и безопасность которого подтверждены путём проведения полного объёма клинических исследований. Когда применение оригинального препарата невозможно, (например, если он был снят с производства) для исследования может быть взят воспроизведённый препарат с доказанной биоэквивалентностью. Как правило, испытание БЭ проводят после приёма одной наибольшей дозировки изучаемого ЛП. Однако при высоком риске возникновения НЛР используют наименьшую дозировку. Если фармакокинетика ЛП нелинейна, и значение их  $AUC_{0-t}$  увеличивается меньше, чем повышение дозировки, возможно проведение исследования наибольшей и наименьшей дозировки [111, 320].

Далее необходимо выбрать анализируемое вещество, фармакокинетические параметры которого после приёма лекарственного препарат будут сравнивать. Как правило, в этой роли выступает действующее вещество, даже при изучении БЭ пролекарств. Однако, если ЛВ подвергается быстрому пресистемному метаболизму, и его концентрации в плазме незначительные, то исследование проводят по основному метаболиту. Так, после перорального приёма капсул мебеверина в системном кровотоке циркулируют два активных метаболита, мебевериновая и деметилированная мебевериновая кислота, а само лекарственное вещество практически отсутствует. При этом величина фармакокинетических параметров  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  деметилированной мебевериновой кислоты в 5–6 раз выше, чем у мебевериновой кислоты, значения  $T_{max}$  данных соединений достоверно не различаются, а между их концентрациями в точках отбора проб присутствует достоверная положительная корреляция. Поэтому для вынесения заключения о биоэквивалентности препаратов мебеверина достаточно сравнения фармакокинетических параметров только деметилированной мебевериновой кислоты, что значительно упрощает биоаналитическую часть исследования ввиду более высокого содержания данного соединения в плазме [207, 372].

В случаях, когда энантиомеры действующего вещества отличаются своей фармакокинетикой или фармакодинамикой, для количественного определения используют стереоспецифические методы. Это усложняет разработку биоаналитической методики. Примерами таких лекарственных препаратов являются лерканидипин и прасугрел [355, 512].

Для успешного исследования немаловажным является выбор биологической жидкости, в котором будут выполнять измерение концентрации изучаемого вещества. Наиболее предпочтительным и удобным объектом является плазма. Однако, такие ЛП, как гидроксихлорохин [400], хлорпротиксен [355], дорзоламид [211], способны депонироваться в эритроцитах, и их со-

держание в плазме будет незначительным. Поэтому количественное определение данных соединений проводят в крови. У некоторых ЛП, например, лерканидипина, исследование проводят в сыворотке крови [355].

Оценка опубликованных значений фармакокинетических параметров необходима для выбора временных точек забора образцов, а также продолжительности отмывочного периода. В фазе абсорбции действующего вещества отбор проб проводят в не менее 3 точках. Вблизи предполагаемого времени достижения максимальной концентрации следует выполнять как можно более частый отбор биологических жидкостей. В терминальной части фармакокинетической кривой должно быть не менее 3–1 точек с ненулевыми концентрациями определяемого соединения для расчёта константы элиминации ( $K_{el}$ ), связанных с ней фармакокинетических констант: площади под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), среднее резистентное время (MRT). Продолжительность пробоотбора для препаратов с немедленным высвобождением, как правило, не превышает 72 часов. Соотношение параметров  $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  при этом должно быть не менее 80%. Следует предусмотреть, чтобы длительность отмывочного периода превышала 5–6 периодов полувыведения. Это предотвратит появление действующего вещества или его метаболитов в нулевой пробе последующих периода (эффект переноса), и исключение результатов данного добровольца из расчётов [213].

После анализа данных литературы и выбора нужного дизайна составляется протокол исследования БЭ. Перед проведением КИ протокол необходимо передать в Министерство здравоохранения для разрешения. Там проводится экспертиза данного документа, а также этическая экспертиза.

Планирование биоаналитической части исследования начинается с выбора аналитического диапазона методики: нижний предел количественного определения устанавливается на уровне не менее 5% от наименьшего опубликованного значения  $C_{max}$  лекарственного препарата. Также при изучении данных литературы следует обращать внимание на наличие у аналита нестабильных функциональных групп, а также метаболитов, способных переходить в процессе хранения или выполнения анализа в исходное соединение (глюкурониды и другие конъюгаты, N-оксиды, сложные эфиры, лактоны) [210–212, 370, 401].

В настоящее время основным методом количественного определения ЛВ и их метаболитов в биологических матрицах является высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) [212, 213]. На начальном этапе разработки биоаналитической методики производят оптимизацию условий масс-спектрометрического детектирования изучаемых веществ. Затем выбирают параметры хроматографического разделения аналита и внутреннего стандарта (ВС): хроматографическую колонку, состав подвижной фазы, программу элюирования. При применении ВС, меченных стабильными изотопами, дополнительная коррекция условий сепарации не требуется, так как их структура сходна с определяемым веществом. Далее переходят к подбору метода подготовки проб. При биоаналитических исследованиях для обра-

ботки образцов используются осаждение белков, жидкостно-жидкостная (ЖЖЭ) и твердофазная экстракция (ТФЭ). Депротеинизация биологической жидкости органическим растворителем является наиболее простым и экспрессным способом. Если при её применении удаётся достичь требуемого уровня чувствительности, селективности и воспроизводимости аналитического сигнала (нивелировать эффект матрицы), то более трудоёмкие способы апробировать нецелесообразно.

После выбора условий подготовки проб и хромато-масс-спектрометрического детектирования переходят к валидации методики. Требования к данному этапу строго регламентированы нормативной документацией: Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (Приложение №6) [111], Руководствами ЕМА [321] и FDA [308]. При этом оценивают следующие параметры биоаналитических методик: селективность, линейность, правильность и прецизионность, эффект матрицы, эффект разведения образца, перенос аналита и внутреннего стандарта из предыдущей пробы, стабильность аналита в образцах биологической жидкости и в стандартном растворе. Если разработанная методика отвечает всем установленным критериям приемлемости, сотрудники лаборатории составляют инструкции по отбору и хранению образцов для клинического центра. В них указывается выбранный антикоагулянт, максимальное время от забора крови до центрифугирования и заморозки, порядок приготовления и добавления раствора стабилизатора (если используется), необходимость в специальных условиях освещения, температурный режим хранения. Следует отметить, что разработка и валидация биоаналитической методики проводится заблаговременно до начала клинических исследований [212, 213].

Клинический этап исследования биоэквивалентности начинается со скрининга добровольцев на соответствие критериям включения/невключения. Испытуемые проходят ознакомление с информационным листком пациента и подписывают информированное согласие. Далее каждому отобранному участнику присваивается рандомизационный номер, определяющий последовательность приёма тестируемого и референтного препарата. Для проведения каждого этапа исследования добровольцы госпитализируются в клинический центр. Там перед приёмом препарата проводится физикальный осмотр и устанавливается катетер для отбора образцов (как правило, в кубитальную вену). После приёма одной дозы лекарственного препарата через установленные промежутки времени начинают забор образцов крови в пробирки с выбранным заранее антикоагулянтом или активатором свёртывания. Далее данные образцы подвергают обработке согласно предоставленной сотрудниками биоаналитической лаборатории инструкции. Затем пробирки с пробами замораживают до температуры не выше минус 20°C или ниже. После окончания отбора образцов крови добровольцы проходят заключительный осмотр и выписываются домой. Следующий этап начинается после завершения периода отмывки [213].

Для начала биоаналитического этапа пробы в термоконтейнерах в замороженном виде доставляют из клинического центра в лабораторию.

Во время транспортировки ведётся постоянный мониторинг температуры: все данные в автоматическом режиме фиксируются термодатчиками, показания которых проверяют после прибытия, чтобы гарантировать сохранность образцов во время пути. Также во время приёма проверяют целостность пробирок, наличие надписей на каждой из них, сравнивают их количество с данными сопроводительных документов. Затем сотрудники лаборатории регистрируют получение проб и размещают их для хранения в морозильные камеры. Срок хранения до проведения количественного определения аналита при этом должен превышать срок испытания долгосрочной стабильности, выполненного в рамках валидации. Далее согласно установленному графику образцы биологической жидкости размораживают, подвергают пробоподготовке и измеряют в них концентрацию исследуемого вещества с помощью разработанной биоаналитической методики. После завершения анализа всех проб, а также повторного анализа проанализированных ранее образцов (Incurred Sample Reanalysis) составляется аналитический отчёт. В данном документе содержатся результаты количественного определения всех проб, а также все полученные хроматограммы, включая хроматограммы калибровочных образцов и образцов контроля качества [111, 212, 213].

После завершения биоаналитического этапа проводится статистическая обработка полученных результатов. При этом сравнивают следующие фармакокинетические константы изучаемых лекарственных препаратов: площадь под кривой «концентрация-время» от момента введения до последней точки отбора проб ( $AUC_{0-t}$ ) и от момента введения до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ), максимальная концентрация препарата в плазме крови ( $C_{max}$ ), относительная скорость всасывания ( $C_{max}/AUC_{0-t}$ ). При расчёте оценивают отношения средних геометрических данных параметров тестируемого (Т) и референтного препарата (R) и их 90-% доверительные интервалы (ДИ): их величина должна укладываться в выбранные границы биоэквивалентности (как правило, 80,00–125,00%) [111].

Вычисление границ 90 % ДИ проводится с использованием результатов многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При этом оценивают вклад в вариабельность данных таких факторов, как различия между изучаемыми ЛП, различия между добровольцами, последовательность приема ЛП и периода исследования. Перед расчётом производят логарифмические преобразования отношений сравниваемых фармакокинетических параметров у каждого добровольца (при перекрёстном дизайне). По результатам ANOVA получают величину остаточной вариации, которую используют для определения границ ДИ. Затем проводят обратное преобразование логарифмических данных в исходные единицы измерения [111, 213].

Оценка времени достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) исследуемых препаратов выполняют без логарифмического преобразования данных и расчёта границ ДИ. При этом применяют непараметрические методы статистики (при перекрёстном дизайне – Т-критерий Уилкоксона). В большинстве случаев результаты сравнения  $T_{max}$  носят описательный характер и не влияют на заключение о биоэквивалентности ЛП [111].



По итогам проведенного исследования БЭ может быть сделано 3 варианта заключения:

1. Тестируемый и референтный препараты биоэквивалентны – отношения средних геометрических их 90% доверительные интервалы всех изучаемых параметров укладываются в установленный диапазон.

2. Тестируемый и референтный препараты небиоэквивалентны – отношения средних геометрических их 90% доверительные интервалы всех изучаемых параметров не укладываются в установленный диапазон.

3. Тестируемый и референтный препараты не могут быть признаны биоэквивалентными – отношение средних геометрических и их 90%-доверительный интервал хотя бы одного из сравниваемых параметров укладываются в установленный диапазон, а у остальных фармакокинетических констант – выходят за допустимые границы. При этом варианте заключение возможен дополнительный набор добровольцев и продолжение исследования с тем же тестируемым препаратом без изменения его состава и технологии.

Этап статистической обработки завершается формированием отчёта. В этот отчёт входят все результаты выполненных расчётов: значения фармакокинетические параметры каждого добровольца, их отношения, результаты их логарифмического преобразования, включая описательную статистику, итоги многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), вычисленные отношения средних геометрических и границы 90% доверительных интервалов параметров  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}/AUC_{0-t}$ . Также к данному документу прилагаются таблицы с индивидуальными значениями концентраций в точках отбора проб и фармакокинетические профили тестируемого и референтного препарата для каждого из испытуемых [111, 213].

### **3.9.4. Причины получения неэквивалентных результатов исследований биоэквивалентности**

В ходе проведения клинических исследований биоэквивалентности могут быть получены недостоверные или отрицательные результаты. Основной причиной некорректных результатов являются ошибки биоаналитической методологии и неправильный выбор дизайна и объёма выборки [212, 213]. Причинами неэквивалентности тестируемого и референтного препарата могут быть отличия в физико-химических свойствах АФС и составе вспомогательных веществ, влияющие на скорость всасывания и биодоступность, а также в технологии производства.

#### *3.9.4.1. Основные ошибки, допускаемые при проведении биоаналитического этапа*

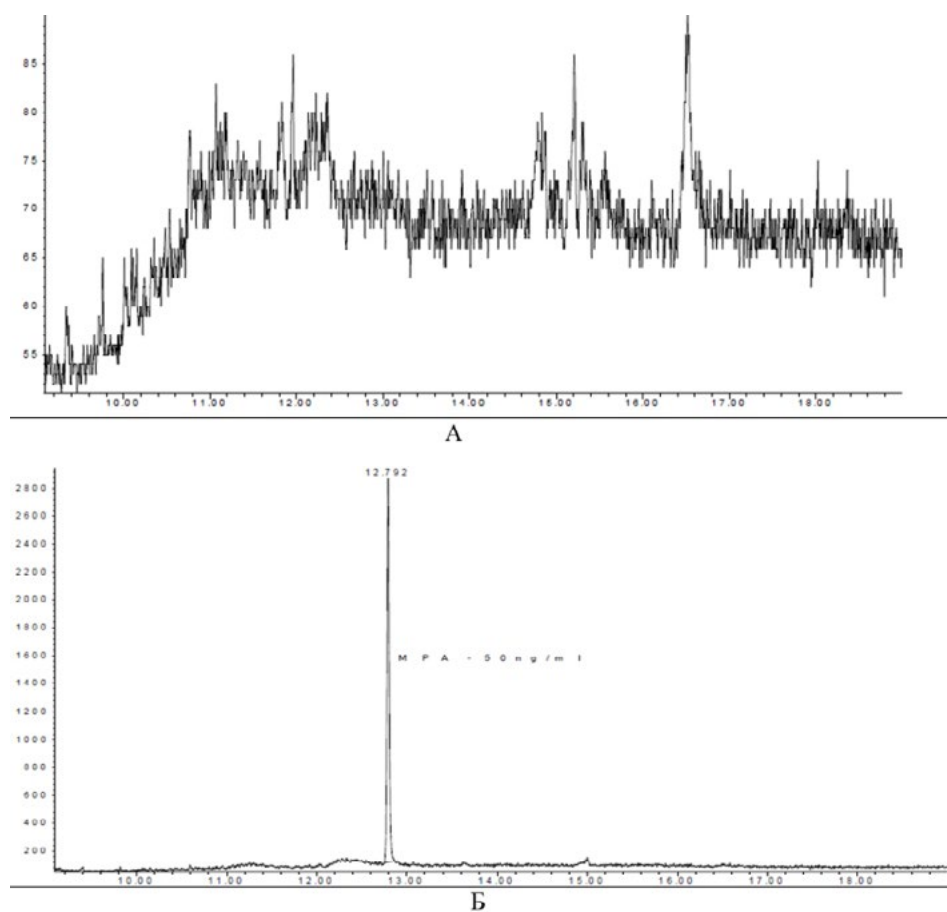
При проведении биоаналитического этапа химиками может быть допущен ряд ошибок при разработке методик количественного определения изучаемых соединений: при оценке селективности, эффекта матрицы, стабильности анализа или его метаболитов в биологической матрице. *Недостаточная селективность* является следствием низкой избирательности выбранного метода анализа. Так, при проведении исследования низкомолекулярных соединений с помощью иммунохимических методов возможно возникновение

перекрёстных реакций с близкими по структуре метаболитами. В случае использования ВЭЖХ и ГХ без масс-спектрометрического детектирования возможно ко-элюирование вместе с анализируемым веществом минорных метаболитов и эндогенных соединений, что приводит к получению завышенных результатов. Применение масс-спектрометрического детектора позволяет устранить данную проблему. Однако, при этом возможна фрагментация потенциально нестабильных метаболитов, таких как глюкурониды, N-оксиды, сложные эфиры, лактоны, в источнике ионов из-за жёстких условий анализа (высокие температуры и напряжение). Влияние разложения данных классов веществ на количественное определение аналита можно предупредить следующими способами: подбором программы их хроматографического разделения, выбором более мягких условий ионизации (снижение напряжения капилляра электроспрея и температуры в источнике ионов), изолированием

**Табл. 15.** Параметры хромато-масс-спектрометрического определения микофеноловой кислоты методом ВЭЖХ-МС/МС

Параметры хроматографического разделения: Колонка: Phenomenex Kinetex C18 (30*4,6 мм, 2,6 мкм) Предколонка: Phenomenex Security guard C18 (4*3,0 мм, 5 мкм)											
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Скорость потока: 0,4 мл/мин;</li> <li>• Объём вводимой пробы: 5 мкл;</li> <li>• Температура термостатирования: комнатная</li> <li>• Состав подвижной фазы: ацетонитрил (А): вода (В)</li> <li>• Параметры элюирования:</li> </ul>											
<b>Изократическое:</b>			<b>Градиентное:</b>								
Время, мин	0,0	2,0	Время, мин	0,0	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,5
А	65	35	А	40	40	65	90	90	65	40	40
В	65	35	В	60	60	35	10	10	35	60	60
Параметры детектирования: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Полярность: отрицательная;</li> <li>• Режим: MRM - 319→191+205m/z;</li> </ul>											

аналита с помощью жидкостно-жидкостной или твёрдофазной экстракции [210, 211, 370, 371]. Так, при разработке ВЭЖХ-МС/МС-методики определения микофеноловой кислоты (МФК) в плазме обратную конверсию её фенольного глюкуронида (ФГМФК) удалось нивелировать путём изменения условий изократического элюирования на градиентное (табл. 15) [208, 369]. В случае применения метода ГХ-МС для измерения концентрации МФК в плазме её основной метаболит удалось изолировать путём селективной экстракции метиленхлоридом при коррекции до величины pH 2,0: ФГМФК при данных условиях не экстрагируется (рис. 27) [211, 371]. Уменьшение температуры в источнике ионов для устранения фрагментации возможно, например, при совместном определении ацетилсалициловой и салициловой кислоты [212, 213]. При этом необходимо учесть, что смягчение оптимальных условий хромато-масс-спектрометрического определения, в большинстве случаев, приводит к снижению чувствительности.



**Рис. 27.** Примеры хроматограмм образца плазмы, содержащего ФГМФК в концентрации 100 мкг/мл (А) и МФК в концентрации 0,05 мкг/мл, после дериватизации экстракта при использовании ГХ-МС-метода

Эффект матрицы – это подавление или усиление аналитического сигнала под влиянием компонентов биологической матрицы, приводящее к снижению прецизионности результатов. При использовании для количественного определения метода хромато-масс-спектрометрии данное явление происходит из-за коэлюирования эндогенных веществ, главным образом, фосфолипидов, вместе с молекулами аналита. Известны следующие способы устранения матричных эффектов [212, 213]:

1. Изменение условий подготовки проб для селективной экстракции аналита: замена осадителя при использовании депротеинизации; замена экстрагента при жидкостно-жидкостной экстракции, замена вида сорбента при твёрдофазной экстракции; замена способа подготовки проб.

2. Изменение параметров хроматографического разделения: замена вида сорбента хроматографической колонки (C18-, C8-, фенилгексилсиликагели и т.д.), применение двумерной хроматографии, изменение параметров элюирования, состава подвижной фазы [209, 375].

3. Изменение условий масс-спектрометрического детектирования: смена полярности, изменение способа ионизации с электрораспылительной на химическую ионизацию при атмосферном давлении, при которой эффект матрицы отсутствует.

4. Применение изотопно-меченных внутренних стандартов (молекул анализируемых веществ, в которых несколько атомов заменены на стабильные изотопы дейтерия, углерода ( $^{13}\text{C}$ ), азота ( $^{15}\text{N}$ ) или кислорода ( $^{18}\text{O}$ )) для расчёта концентраций. Данные молекулы элюируются вместе с аналитом, поэтому компоненты биологической пробы не влияют на относительную эффективность ионизации, и соотношение откликов аналит/внутренний стандарт остаётся постоянным.

Таким образом, использование вышеперечисленных мер, а также правильное изучение эффекта матрицы в рамках валидации методики позволит избежать получения ложных результатов.

Нестабильность лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях после отбора у добровольцев является фактором риска, который может привести к получению ошибочных результатов. Для снижения данного риска перед проведением клинической части необходимо предпринять меры для предотвращения разложения лекарственных веществ и их метаболитов, содержащих потенциально нестабильные функциональные группы, в биологических пробах. Примерами легкоразлагающихся соединений являются фенолы, тиолы, подверженные процессам окисления, и сложные эфиры, лактоны, конъюгаты лекарственных веществ (глюкурониды, сульфаты и т.д.), подверженные процессам гидролиза. Известны случаи деградации лекарственных препаратов под действием ультрафиолетового излучения. Замедлить разложение изучаемых соединений в биологических объектах можно путём подбора антикоагулянта (в т. ч. ингибиторов ферментов), комбинации антикоагулянта и раствора стабилизатора (антиоксидантов, буферных растворов, растворов кислот и оснований для коррекции pH).

Использование глубокой заморозки до температуры от минус 80 до минус 130°C продлевает срок хранения образцов до 6 мес. и более [226]. После выбора способа стабилизации сотрудникам биоаналитической лаборатории необходимо составить рекомендации для персонала клинического центра по отбору образцов. В табл. 16 представлены основные примеры лекарственных препаратов и способы их стабилизации.

**Табл. 16.** Основные способы стабилизации лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях [226]

Процесс	Примеры лекарственных препаратов	Способ стабилизации
Окисление	Двухатомные фенолы (метилдопа, леводопа, допамин, адреналин, N-оксиды (хлорпротиксен)	Добавление к биологической жидкости растворов антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, натрия метабисульфита и т.д.)
	Тиолы (каптоприл, прасу-грел, омапатрилат)	Дериватизация сразу после отбора проб
Гидролиз	Глюкурониды (телмисартан, диклофенак, микофеноловая кислота)	Коррекция pH биологической пробы до значений ниже 6,0 (ацилглюкурониды); подбор антикоагулянта; использование техники сухих пятен крови и плазмы
	Сложные эфиры, лактоны (статины, осельтамивир, ацетилсалициловая кислота)	Коррекция pH до кислых значений), использование ингибиторов эстераз (фторида натрия, смеси фторида натрия и оксалата калия, параоксона, и т.д.)
Разложение под действием ультрафиолетового излучения	Витамины группы D, нифедипин, монтелукаст, нитраты	Хранение проб и стандартных растворов в светонепроницаемой таре, использование для освещения лаборатории ламп, не выделяющих ультрафиолетовое излучение

Таким образом, предупредить риск получения ошибочных результатов исследований биоэквивалентности можно на этапе разработки биоаналитической методики. Подтверждение селективности методики по отношению к метаболитам лекарственного вещества, а также подтверждение отсутствия их обратной конверсии в процессе хранения устраняет возможность получения завышенных результатов. Стабильность изучаемых веществ в биологических жидкостях гарантирует достоверность значений фармакокинетических параметров. Нивелирование эффекта матрицы обеспечивает правильность и прецизионность методики.

#### 3.9.4.2. Влияние состава и технологии производства на биофармацевтические свойства воспроизведённого препарата

На скорость и полноту всасывания действующего вещества из лекарственной формы влияют физико-химические свойства активных фармацев-

тических субстанций, состав вспомогательных веществ, а также технология производства. Среди наиболее критичных для биодоступности параметров АФС можно выделить полиморфизм, степень измельчения, форму частиц, остаточную влажность [212, 213].

Полиморфизм – способность вещества существовать в нескольких кристаллических формах с различными физико-химическими свойствами [213]. Так, конформационные модификации ритонавира отличаются растворимостью в воде. Возможно также образование кристаллогидратов (псевдополиморфизм). Например, безводная форма формотерола fumarата является аморфной, а дигидрат имеет кристаллическую структуру [192].

От степени измельчения АФС зависит также полнота её всасывания. Для плохо растворимых в воде лекарственных веществ, например, апрепитанта и валсартана, при увеличении размера частиц значительно уменьшается растворимость. Микронизация таких субстанций увеличивает их биодоступность, что следует учесть при разработке воспроизведенных препаратов. Различия в степени измельчения и размере частиц влияют на технологические характеристики: у субстанций могут отличаться сыпучесть, прессуемость, удельная поверхность и насыпная масса. Избыточная влажность гранулята может привести к повышению прочности таблетки и снизить её распадаемость [213].

Технология производства лекарственного препарата в значительной степени влияет на его фармакокинетические параметры. Применение разных способов грануляции, например, влажной и сухой, или отличия в параметрах грануляции в псевдосжиженном слое или грануляции с большим усилием сдвига при разработке дженерика, приводят к получению частиц с разной морфологией (формой, размером и т.д.), что сказывается на их растворимости, а также распадаемости лекарственной формы. При сушке гранулята могут возникнуть различные полиморфные модификации с другими биофармацевтическими свойствами. Любое изменение параметров техпроцесса может повлиять на биодоступность лекарственного препарата, поэтому должно контролироваться путём проведения ТСКР [213].

Биодоступность и скорость всасывания действующего вещества напрямую зависит от вспомогательных веществ. Внесение изменений в состав оригинального препарата повышает риск получения отрицательных результатов исследования БЭ [56, 195]. Так, в составе воспроизведённого препарата микофенолата натрия (таблетки, покрытые оболочкой в дозировке 360 мг) содержание разрыхляющих веществ было в 3 раза выше, а связующих – в 3 раза ниже, чем у референтного препарата «Майфортик». Это привело к более быстрому высвобождению АФС с достижением более высокого уровня максимальной концентрации микофеноловой кислоты в плазме, и как следствие, неэквивалентным результатам [206]. ТСКР в данном случае был неинформативен, так как для данных ЛП предлагается использовать только одну среду растворения, фосфатный буферный раствор с рН 6,8

(после кислотной стадии в 0,1 н растворе хлористоводородной кислоты), которая не обладает достаточной дискриминирующей способностью: МФК при данных условиях легко растворяется [280].

#### *3.9.4.3. Последствия неправильного выбора дизайна исследований биоэквивалентности*

На правильность результатов исследований БЭ в значительной степени влияет дизайн исследования, выбор которого определяется такими особенностями фармакокинетики лекарственного препарата, как высокая вариабельность ФК параметров, длительность периода полувыведения, терапевтическая широта, наличие энтерогепатической рециркуляции действующего вещества или его эндогенных концентраций.

Величина периода полувыведения имеет важное значение при расчёте продолжительности отмывочного периода для исследований с перекрёстным и репликативным дизайном. Слишком короткий срок между приёмами тестируемого и референтного ЛП может привести к эффекту переноса действующего вещества с предыдущего этапа, и, как следствие, исключению данных добровольца из статистических расчётов и снижению статистической мощности исследования [212, 213]. Для препаратов, имеющих период полувыведения более 24 часов [309], рекомендуется применять параллельный дизайн. Это значительно сокращает продолжительность исследования, поскольку при этом не требуется длительный отмывочный период. Однако, в ходе таких исследований могут быть получены менее точные данные из-за гетерогенности групп добровольцев по таким параметрам, как возраст, пол, индекс массы тела, интенсивность метаболизма. Поэтому необходимо обращать внимание на сопоставимость значений данных параметров в ходе скрининга и при формировании групп.

В случае наличия энтерогепатической рециркуляции лекарственного вещества (например, препараты микофеноловой кислоты и уродезоксихолевой кислоты) при выборе временных точек и продолжительности исследования следует учитывать прирост его концентрации в терминальной части фармакокинетической кривой. Если частота отбора проб будет недостаточной, то нарастание концентрации не будет зафиксировано, и полученный фармакокинетический профиль не будет объективно отражать динамику изменения содержания препарата в крови или плазме [206, 208, 213].

При исследованиях биоэквивалентности аналогов эндогенных соединений в биологических жидкостях могут содержаться данные вещества в определённой концентрации, что приведёт к погрешности в расчётах фармакокинетических параметров лекарственного препарата. Поэтому перед приёмом ЛП у каждого добровольца следует измерить фоновую концентрацию. При необходимости количественное определение выполняют в нескольких временных точках для изучения суточных колебаний с учётом циркадных ритмов и гомеостатических механизмов биосинтеза и выведения изучаемого вещества [213]. В некоторых случаях возможно исследова-

ние биоэквивалентности после приёма сверхтерапевтических доз для разграничения эндогенного уровня от концентрации, обусловленной приемом ЛП. Поступление определяемых веществ и их предшественников с пищей должно строго контролироваться [143].

У лекарственных препаратов с высоковариабельной фармакокинетикой наблюдаются значительные различия в скорости и степени абсорбции лекарственного вещества после приема в одинаковой дозе у одного и того же субъекта. Это связано со следующими особенностями ЛП: значительный пресистемный метаболизм в стенке кишечника и/или при первом прохождении через печень (например, мебеверин [375]), плохая растворимость в воде и низкая биодоступность субстанции, особенности состава лекарственной формы. При изучении биоэквивалентности таких ЛП в случае применения стандартного перекрёстного дизайна объём выборки может превышать 40 человек [147]. Так, открытое рандомизированное, двухэтапное исследование сравнительной фармакокинетики таблеток микофенолата натрия в дозировке было выполнено на 48 здоровых добровольцах. При этом величина коэффициента внутрисубъектной вариабельности параметра  $C_{\max}$  превышала 45% [206]. Для сокращения количества субъектов таких ЛП целесообразно использовать повторный дизайн с тремя (каждый субъект получает тестируемый или референтный препарат по два раза) или четырьмя периодами приема препаратов (каждый субъект получает тестируемый и референтный препарат по два раза). При составлении протокола стоит также обосновать расширение границ биоэквивалентности, так как при стандартных пределах 80,00–125,00 % присутствует значительный риск получения отрицательных результатов [111, 147, 213].

У лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, в отличие от других ЛП, минимальная токсическая и минимальная терапевтическая различаются менее чем в 2 раза. Поэтому допустимые пределы признания БЭ на территории Европы [320] и Евразийского экономического союза [111] сужены до 90,00–111,11% из-за риска возникновения серьёзных нежелательных реакций. Для таких ЛП также целесообразно применять репликативный дизайн для подтверждения сходства в вариабельности фармакокинетических параметров тестируемого и референтного препарата [148, 213].

Создание воспроизведённых препаратов является одним из основных направлений фармацевтической разработки. Для подтверждения сходства показателей качества, эффективности и безопасности дженерика и оригинального (референтного) препарата существуют три вида исследований: фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности. При изучении таких лекарственных форм, как порошки, растворы для приёма внутрь, инъекционные растворы без модифицированного высвобождения, газы, лекарственных форм для местного действия достаточно подтверждения фармацевтической эквивалентности. Для большинства препаратов для перорального приёма, суппозиториев с резорбтивным эффектом, инъекционных растворов с модифицированным высвобождением проводят испытания БЭ. При этом, возможна полная или частичная замена фармакокинетическо-



го исследования *in-vivo* на ТСКР и использование процедуры «биоивейвер» для ЛП, содержащих субстанции I и III класса по БСК. КИ терапевтической эквивалентности не требуются для регистрации воспроизведённого ЛП и носят, как правило, пострегистрационный характер. Основными причинами получения небоэквивалентных ЛП являются отличия физико-химических свойств АФС, состава вспомогательных веществ и технологии производства тестируемого и референтного препарата. Недостоверные результаты испытаний БА могут быть получены из-за ошибок при разработке биоаналитической методики и некорректном выборе дизайна исследования.

### **3.10. Подготовка регистрационного досье на лекарственный препарат**

Современный путь создания и исследования эффективности и безопасности препарата осуществляется в соответствии с Надлежащими практиками (GLP, GCP, GMP), что обеспечивает гармонизацию процессов и валидность данных на международном уровне. Одним из важнейших завершающих процессов по выводу лекарственного препарата на фармацевтический рынок является подготовка и подача регистрационного досье – комплекта документов, содержащего всю информацию о лекарственном средстве.

Формирующийся общий рынок лекарственных средств на территории ЕАЭС основывается на принципах гармонизации и унификации требований законодательства государств-членов в сфере обращения лекарственных средств, в том числе на этапе регистрации препаратов [57]. Согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78) определены единые требования к порядку регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье и экспертизы лекарственных препаратов (ЛП). В целях формирования общего рынка ЛС в рамках ЕАЭС определены требования к документам и данным регистрационного досье в формате общего технического документа, предоставляемого на регистрацию ЛП. Таким образом, определен стандарт предоставления информации о ЛП, согласованный на международном уровне и гармонизированный с требованиями регуляторных органов развитых стран [78, 219].

Интересен международный опыт интеграции данных о лекарственных препаратах. Регистрационное досье в формате общего технического документа основано на практике применения за рубежом ряда международных стандартов и спецификаций.

Общий технический документ – ОТД (англ. Common Technical Document, CTD) является одним из стандартов для обмена информацией о лекарственном препарате. Данный документ был разработан для досье при регистрации препаратов и применяется в Европе, Японии и США. Он был разработан

EMA (European Medicines Agency, Европейское агентство по лекарственным средствам), FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств, США) и Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения (Ministry of Health, Labour and Welfare, Япония). ОТД включает в себя 5 модулей. Использование модульной системы позволяет более гибко и эффективно пользоваться инструментами по регистрации и внесению пострегистрационных изменений в данные о лекарственных препаратах.

Первый модуль является специфичным для страны, где используется документ, сформированный с соблюдением данного стандарта. Модули 2, 3, 4 и 5 предназначены для использования во всех странах, принявших данный формат для обмена информацией.

Модуль №1 содержит административную информацию, такую как формы заявлений, информацию по качеству и информацию по производству, информацию относительно фармаконадзора, а также информацию о специалистах по качеству, доклиническим и клиническим данным. Содержимое и формат этого модуля задаются регуляторными органами каждой из стран.

Модуль №2 содержит выдержки из остальных модулей общего технического документа. В данном модуле приводятся резюме химической и биологической документации, доклинических и клинических данных, представленных в модулях 3–5 регистрационного досье лекарственного препарата и заключениях специалистов, подготовивших резюме по качеству, доклиническим и клиническим данным. Эти заключения относятся к трем следующим модулям документа: заключение по качеству, заключение по доклиническим исследованиям и заключение по клиническим исследованиям.

Модуль №3 содержит подробную информацию по качеству препарата. Это химические, фармацевтические и биологические данные об активных фармацевтических субстанциях и лекарственном препарате, включающие информацию о разработке, производственном процессе, характеристиках и свойствах, примесях, методиках и требованиях к контролю качества, стабильности, а также описание состава и упаковки лекарственного препарата. Также в этот модуль включаются резюме относительно стабильности и выводы.

Сведения о ЛП включают описание и состав ЛП, сведения о фармацевтической разработке, используемые вспомогательные вещества. Сведения о процессе разработки состава, физико-химические и биологические свойства, данные о разработке производственного процесса, разработке системы упаковки/укупорки, микробиологические характеристики, совместимость с другими ЛП.

Также указываются производители используемых компонентов, состав на серию, описание производственного процесса и его контроля, контроль критических этапов и промежуточной продукции, валидация процесса и/или его оценка. Информация о том, как проводится контроль вспомогательных веществ, спецификации, аналитические методики, валидация аналитических методик, обоснование спецификаций, указываются вспомогательные веще-

ства человеческого и животного происхождения, новые вспомогательные вещества. Описываются применяемые стандартные образцы и вещества. Дополнительно при необходимости предоставляются сведения о технических средствах и оборудовании, необходимых для осуществления контроля качества. Оценка безопасности относительно посторонних микроорганизмов. Предоставляются копии использованных литературных источников.

Модуль №4 содержит отчеты о доклинических исследованиях. В нем представлены отчеты об исследовании, первичная фармакодинамика, вторичная фармакодинамика, фармакология безопасности, фармакодинамические лекарственные взаимодействия. Документы регистрационного досье о фармакологических и токсикологических испытаниях должны определять:

- потенциальную токсичность лекарственного препарата и любые вредные или нежелательные токсические реакции, которые могут наблюдаться при предложенных условиях его применения человеком, при этом должна быть приведена их оценка с учетом соответствующих патологических состояний;

- фармакологические свойства лекарственного препарата по качественным и количественным показателям и по заявленному клиническому применению.

В данном разделе может быть приведен обзор данных научной литературы вместо результатов собственных проведенных доклинических исследований. Все сведения подтверждаются копиями использованных литературных источников.

Модуль №5 включает перечень проведенных клинических исследований и сами протоколы проведения клинических исследований. Клиническая информация должна позволить сформировать достаточно обоснованные и достоверные с научной точки зрения выводы о том, удовлетворяет ли лекарственный препарат условиям регистрации. Представлению подлежат результаты всех клинических испытаний (как благоприятные, так и неблагоприятные (отрицательные результаты)). Клиническим испытаниям всегда должны предшествовать соответствующие фармакологические и токсикологические исследования (проведенные на животных), информация о которых приводится в модуле 4 регистрационного досье. Исследователь должен ознакомиться с выводами, сделанными по результатам фармакологических и токсикологических исследований. Для этого заявитель должен представить ему по крайней мере брошюру исследователя, в которой содержится вся соответствующая информация, известная на дату начала клинических испытаний (включая химические, фармакологические и биологические данные, результаты токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных, а также результаты предыдущих клинических испытаний, представляющих адекватные данные, необходимые для обоснования характера, масштаба и продолжительности планируемого исследования). Полные отчеты о фармакологических и токсикологических исследованиях должны представляться по требованию [26, 312].

Требования к составлению регистрационного досье в формате ОТД являются универсальными во всем мире и стали обязательными теперь и в России и Евразийском экономическом союзе при подаче заявлений о регистрации/перерегистрации и приведения в соответствие с требованиями ЕАЭС (рис. 28).



Рис. 28. Структура регистрационного досье

Необходимо отметить, что в рамках ЕАЭС регистрация лекарственных препаратов может осуществляться по требованию заявителя последовательно в нескольких государствах-членах в соответствии с процедурой взаимного признания или одновременно в нескольких государствах-членах. Заявитель регистрирует препарат в референтном государстве (из числа членов ЕАЭС) и далее подает заявление на регистрацию препарата в другие государства-члены ЕАЭС по процедуре взаимного признания. Либо может использоваться децентрализованная процедура, когда регистрации осуществляется одновременно несколькими государствами-членами, в которые подано заявление о регистрации лекарственного препарата, с выбором референтного государства.

Таким образом, проведенная работа по гармонизации правил регистрации препаратов на территории ЕАЭС и реализация модульной системы подачи документов позволит более эффективно регистрировать новые препараты и вносить изменения в досье уже зарегистрированных лекарственных средств. Реализация создания регистрационного досье в формате ОТД позволит более оперативно и продуктивно интегрировать данные о препаратах с международным сообществом.

## **Глава 4. СИСТЕМНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ДОКУМЕНТОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Процедуру регистрации лекарственных препаратов можно рассматривать как соглашение между заявителем и государством. Государство разрешает выпуск в обращение лекарственного препарата для медицинского применения, а заявитель обязуется производить, контролировать и реализовывать препарат так, как он заявил при регистрации в регистрационном досье в соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и нормативными документами Минздрава России по вопросам регистрации лекарственных средств. Правила надлежащей производственной практики (Правила GMP) также содержат требование производить лекарственные препараты согласно всем положениям регистрационного досье. В соответствии с Федеральным законом 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» производство лекарственных средств должно осуществляться по промышленному регламенту. Обязательное наличие промышленного регламента на предприятии обусловлено так же лицензионными требованиями и условиями.

Структура Общего технического документа (Решение Совета Евразийской Экономической Комиссии от 3 ноября 2016 года № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения») включает 5 разделов (модулей), содержащих соответственно общую информацию о препарате (Модуль 1), резюме разделов 3-5 (Модуль 2), данные по качеству (Модуль 3, «Качество»), результаты доклинических исследований (Модуль 4, «Безопасность») и результаты клинических исследований (Модуль 5, «Эффективность»).

Содержание модулей 4 и 5 (Модуль 4 «Безопасность», Модуль 5 «Эффективность») не связано с условиями производства, в связи с чем, требование к производителю работать по регистрационному досье не касаются этих модулей. Соответственно, после регистрации лекарственных препаратов эти разделы досье сохраняются в основном в качестве архивных данных. В отличие от этого содержание Модуля 3 («Качество») является базой данных для ведения процесса производства лекарственного средства на протяжении всей коммерческой фазы его жизненного цикла. Также сохраняет свою актуальность после регистрации содержание модулей 1 («Формат заявки») и 2 («Общий обзор по качеству»).

В течение коммерческой фазы жизненного цикла любого препарата может возникать необходимость внесения тех или иных изменений в его состав, в технологические процессы и в их аппаратное оформление, в конструкцию упаковочно-укупорочной системы, в аналитические методики, используемые для контроля качества, и т.п. В начале этого периода из-

менения связаны с масштабированием и переносом технологии на другие площадки. Часто изменения вносятся в связи с тем, что к моменту выпуска препарата на рынок процесс его производства не был в достаточной степени оптимизирован. В дальнейшем производитель совершенствует технологию и методы контроля качества с учётом появления новых материалов, процессов и аппаратов.

Как отмечено в руководстве ICH Q10 «Фармацевтическая система качества», движущими силами для изменений являются знание процесса и постоянное совершенствование. Эти изменения на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства должны управляться в рамках фармацевтической системы качества (ФСК) предприятия-производителя. Вместе с тем с учётом условий регистрации лекарственных средств и требований правил GMP подобные изменения должны осуществляться во взаимодействии (в той или иной форме) с регуляторными органами и отражаться в регистрационном досье.

Внесение изменений и поддержание регистрационного досье в актуальном состоянии является обязанностью держателя регистрационного удостоверения. В отношении любого относящегося к процедуре регистрации пакета документов владелец документации несет ответственность за представление информации об изменениях держателю регистрационного удостоверения, ссылающемуся на эти документы. Лишь такой порядок может гарантировать, что регистрационное досье поддерживается в актуальном состоянии, отражает текущие технологические и контрольные операции, и что изменения надлежащим образом внедрены на соответствующих производственных участках.

Эти правила были основаны на дифференцированном подходе к согласованию изменений с уполномоченными регуляторными органами с учётом рисков для пациентов. При этом возможные пострегистрационные изменения делятся на несколько категорий. Разрешительный принцип оставлен лишь для вносимых изменений, связанных со значительным риском для качества и, соответственно, для здоровья пациента. Для внесения изменений, связанных с меньшим риском, используется уведомительный принцип. В зависимости от уровня ожидаемого риска уведомление об изменении может быть представлено в уполномоченный регуляторный орган до внесения изменения, одновременно с ним или после него. Во всех случаях производитель обязан представить доказательства того, что изменение условий производства не оказывает негативного влияния на качество, эффективность и безопасность препарата.

Использование этого подхода позволит существенным образом разгрузить уполномоченные регуляторные органы и облегчить производителям процесс совершенствования производства. Однако в настоящее время порядок внесения изменений, принятый на основе этого подхода, в ведущих странах-производителях лекарственных средств не гармонизирован. К тому же в глобальной фармацевтической отрасли используются рекомендации в

данной области, разработанные фармацевтической программой ВОЗ, которые также имеют свои особенности. Существующие требования различаются в части классификации изменений, сроков уведомления регуляторов, способов подтверждения соответствия свойств лекарственных препаратов, выработанных до и после изменений, и т.п. Такие различия создают дополнительные барьеры в международной торговле лекарственными препаратами для медицинского применения, что ведёт к ограничению доступа больных к необходимым им средствам лечения или профилактики заболеваний.

Возможности применения гибких регуляторных подходов, заложенные в руководствах ICH Q8-Q11 (Q8 – Фармацевтическая разработка, Q9 – Управление рисками для качества, Q10 – Фармацевтическая система качества, Q11 – Фармацевтическая разработка активных фармацевтических субстанций), не реализованы в отношении фазы промышленного производства лекарственных препаратов.

Необходимо увязать структуру регистрационного досье с фармацевтической системой качества (ФСК). В этих целях предлагаться увязать информацию регистрационного досье и содержание технологического регламента в том числе изменения в него вносимые в процессе производства лекарственного средства, чётко отражающий обязательства заявителя в части согласованных с уполномоченным регуляторным органом изменений. Это позволило бы предоставить заявителю/будущему производителю большую свободу управлять изменениями через ФСК без согласования с регулятором. При этом необходимо укрепления ФСК до уровня соответствия её всем положениям руководства ICH Q10 «Фармацевтическая система качества», в первую очередь за счёт расширения знаний о препарате и процессе.

## **4.1. Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата**

### **4.1.1. Классификация пострегистрационных изменений**

Возможные пострегистрационные изменения раздела «Качество» регистрационных досье подразделяются на несколько типов или категорий на основе анализа рисков для качества лекарственных средств, произведённых после введения изменений. Оценка рисков должна выполняться согласно подходам, описанным в руководстве ICH Q9. При этом держатель регистрационного удостоверения должен учитывать общую стратегию контроля и любые возможные сопутствующие изменения. По каждой категории изменений устанавливается порядок согласования изменений с уполномоченными регуляторными органами.

Категории изменений подразделяются на:

- изменения, требующие предварительного разрешения. Изменения, связанные со значительным риском, требуют рассмотрения и утверждения регуляторным органом до внедрения. Запрос о внесении таких изменений

подается в регуляторный орган с приложением подробного пакета документов (досье), содержащего необходимую информацию. В ряде случаев для разрешения подобных изменений может потребоваться инспектирование площадки;

- изменения, требующие уведомления. Изменения, ассоциируемые с умеренным или низким уровнем риска, не требуют предварительного разрешения. Об этих изменениях держатель регистрационного удостоверения информирует регуляторный орган в форме официального уведомления, порядок представления которого: сроки и объем прилагаемой информации, устанавливается национальными или региональными требованиями. В зависимости от степени риска для качества уведомление может представляться до внедрения изменения (однако без необходимости получения согласия), одновременно с внедрением или же после него. Как правило, подобные изменения требуют меньше сопроводительной информации в сравнении с предыдущей категорией;

- изменения с наименьшим риском управляются только в рамках ФСК предприятия и не представляются регуляторным органам. Эти изменения должны отражаться в периодических обзорах по качеству и в ведомостях изменений к технологическому регламенту. Документация по ним может быть проверена в рамках плановых инспекций.

#### **4.1.2. Фиксированные требования**

Фиксированные требования (ФТ) являются юридически обязательной информацией (или утвержденными документами), следование которым считается необходимым для обеспечения качества лекарственного препарата. Исходя из этого, любое изменение установленных условий требует согласования с регуляторным органом на основе представленной держателем регистрационного удостоверения документации. Держатель регистрационного удостоверения обязан представить надлежащее обоснование в поддержку определения фиксированных требований, а также тех аспектов, которые не являются фиксированными требованиями.

Все пакеты документов, представляемые в регуляторный орган, содержат комбинацию установленных условий и вспомогательной информации. Фиксированные требования говорят о том, что изменения не должны оказывать негативное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства в пространстве проектных решений.

Вспомогательная информация не считается установленными условиями; она предоставляется для использования регуляторными органами, в частности в качестве обоснования первоначального выбора фиксированных требований и соответствующей категории уведомления.

В основу определения «фиксированных требований» положен Общий технический документ (Модуль «Качество»), а также Приказ Минздрава России устанавливающий порядок формирования регистрационного досье на лекарственный препарат и требований к документам в его составе, требо-



ваний к объему информации, предоставляемой в составе регистрационного досье, для отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения и порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации, в соответствии с которыми формируется регистрационное досье на каждый заявляемый на регистрацию лекарственный препарат при условии нахождения в рамках пространства проектных решений с сохранением сроков стабильности продукта и его биодоступности.

Фиксированные требования в регистрационном досье могут быть выражены неявно или явно. Неявные фиксированные требования – это элементы, которые не были особым образом предложены держателем регистрационного удостоверения, но получены и рассмотрены в соответствии национальным законодательством, касающимися пострегистрационных изменений. Явные фиксированные требования особым образом определены и предложены держателем регистрационного удостоверения наряду с предлагаемой категорией отчетности (по спецификациям по качеству сырья и материалов, также готовой продукции) в качестве части регистрационного досье.

Фиксированными требованиями для производственных процессов должны быть такие входные (например, характеристики сырья) и выходные параметры (например, включающие внутривыпускной контроль), которые необходимы для обеспечения качества продукта. Они должны включать критические параметры процесса согласно определению, приведенному в ICH Q8 (R2), а также ключевые параметры процесса, которые не могут быть напрямую связаны с критическими характеристиками качества продукта, но требуют жесткого контроля для обеспечения устойчивости процесса, поскольку это касается качества продукта.

В поддержку предлагаемых определений фиксированных требований и категорий согласования должны быть представлены соответствующие обоснования. Дополнительные данные для фиксированных требований и соответствующая категория согласования будут зависеть от того, в какой степени организация по производству лекарственных средств может применять к управлению рисками для качества продукции знания, полученные из своего опыта разработки продукта и процесса.

Четкое понимание того, что является, и что не является необходимым для обеспечения качества продукции, требует достаточно подробного описания производственного процесса в регистрационном досье и технологическом регламенте и не должно приводить к менее детальному изложению технологии. То же самое относится и к аналитическим методикам.

При определении фиксированных требований для производственных процессов могут использоваться различные подходы, как по отдельности, так и в комбинации. К таким подходам, в частности, относятся:

- подход на основе параметров, при котором разработка лекарственного препарата до представления досье в регуляторный орган даёт ограниченное

понимание взаимосвязи между исходными данными и конечными характеристиками качества. В этом случае установленные условия будут включать большое количество входных данных (например, параметры процесса и характеристики сырья) наряду с выходными параметрами (включая внутри-производственный контроль);

- усовершенствованный подход с улучшенным пониманием взаимодействия между входными данными и характеристиками качества продукта. Такой подход совместно с соответствующей стратегией контроля может привести к определению установленных условий, которые ориентированы на наиболее важные входные параметры и выходные данные.

В случаях, когда разработчик собрал большой объем данных о лекарственном препарате и производственном процессе, он может использовать функциональный подход, при котором фиксированные требования могут быть сосредоточены в первую очередь на контроле выходных данных отдельных операций, а не на входных технологических параметрах, как-то характеристики сырья, параметры процесса. Например, функциональный подход может быть предложен для этапов производственного процесса с непрерывным мониторингом с использованием процессно-аналитической технологии (РАТ), например, БИК-спектроскопии для контроля процесса смешивания.

Необходимо для каждого продукта разработать подходы к определению фиксированных требований для производственных процессов и аналитических методик. Аналогичный подход может быть использован для определения других типов ФТ (например, эффективности системы упаковки/укупорки). В этом случае он должен быть обоснован заявителем и утвержден регуляторным органом. Объем ФТ может зависеть от применяемого компанией подхода к разработке лекарственного препарата и от потенциального риска для качества препарата.

Фиксированные требования, связанные с аналитическими методиками, должны включать элементы, обеспечивающие эффективное выполнение методики. Должно быть представлено соответствующее обоснование для определения фиксированных требований для аналитических процедур. Содержание фиксированных требований может зависеть от сложности метода, подходов к его разработке и особенностей принятой стратегии контроля.

В тех случаях, когда связь между параметрами метода и эффективностью метода не была полностью изучена на момент подачи досье, установленные условия будут включать в себя детали эксплуатационных параметров, включая пригодность системы. При системном подходе к разработке метода, когда имеется более глубокое понимание взаимосвязи между параметрами метода и его эффективностью, ФТ могут быть ориентированы на критерии эффективности конкретной методики (например, специфичность, правильность, прецизионность).

Однако следует понимать, что если изменения затрагивают ключевые аспекты регистрационного досье: состав АФС, лекарственную форму, пути введения препарата, дозировку или фармакокинетику, то надо подавать заявку на регистрацию нового лекарственного средства.

### 4.1.3. Программа управления пострегистрационными изменениями

Создание для каждого лекарственного средства программы управления пострегистрационными изменениями (ПУПИ) обеспечивает предсказуемость в отношении информации, необходимой для поддержки предлагаемого изменения в разделе «Качество» регистрационного досье, на основе предварительного соглашения между держателем регистрационного удостоверения и регуляторным органом. Такой механизм позволяет эффективно и предсказуемо планировать и осуществлять будущие изменения в установленных условиях.

ПУПИ обеспечивает предсказуемость и прозрачность с точки зрения требований и исследований, необходимых для внесения изменения. Программа описывает изменение в разделе «Качество» регистрационного досье, которое держатель регистрационного удостоверения намерен реализовать во время коммерческой стадии жизненного цикла препарата, то, как будет подготовлено и проверено изменение, включая оценку воздействия предлагаемого изменения.

Программа управления пострегистрационными изменениями может включать одно или несколько изменений для одного продукта или может включать одно или несколько изменений, которые будут применяться к нескольким продуктам. ПУПИ может быть подан вместе с оригинальным регистрационным досье или позднее в виде изменений к досье. ПУПИ должен быть одобрен регуляторным органом. Соответственно, условия и критерии приемлемости, указанные в программе, для осуществления изменений, должны выполняться.

Использованию ПУПИ способствует эффективная ФСК, которая включает принципы управления рисками качества и эффективную систему управления изменениями. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение того, чтобы каждый раз при внесении изменения в раздел «Качество» регистрационного досье в рамках ПУПИ производственная площадка соответствовала нормативным требованиям регуляторного органа.

ПУПИ обычно включает в себя два этапа. Вначале представляется программа, в которой описаны предлагаемые изменения, их обоснование, действия по управлению рисками, предлагаемые исследования и критерии приемлемости для оценки воздействия изменений, другие условия, которые необходимо соблюдать, предлагаемая категория согласования для изменений.

После этого выполняются испытания и исследования, описанные в программе. Если полученные результаты и данные удовлетворяют критериям приемлемости в программе и прочие условия соблюдены, держатель регистрационного удостоверения передает эту информацию в регуляторный орган в соответствии с категорией (классификацией) в утвержденной программе для рассмотрения регуляторным органом в установленном порядке. Если критерии приемлемости и (или) прочие условия в программе не соблюдены, изменение не может быть внесено в рамках данного подхода. Никакие из-

менения, изложенные в ПУПИ, не должны вводить дополнительных рисков для безопасности пациентов, качества продукции или эффективности. Изменение в разделе «Качество» регистрационного досье, которое потребует дополнительных данных по эффективности или безопасности препарата не должны включаться в ПУПИ.

Разработка ПУПИ основывается на применении понимания процесса и продукта, полученного в ходе разработки препарата и/или опыта производства на другой площадке. ПУПИ может включать следующие элементы:

- подробное описание предлагаемых изменений, включая обоснование. Различия до и после предлагаемого изменения должны быть четко указаны (например, в виде таблицы);

- основанный на первоначальной оценке риска список испытаний и исследований, которые должны быть выполнены для оценки потенциального влияния предлагаемого изменения. ПУПИ должен включать соответствующее описание аналитических методик и предлагаемых критериев приемлемости для каждого испытания или исследования;

- обсуждение применимости утвержденной стратегии контроля или любых изменений, необходимых для стратегии контроля, связанной с запланированными изменениями;

- любые другие условия, требующие соблюдения, например, подтверждение того, что определенные этапы валидации процесса будут завершены до внедрения изменений;

- вспомогательные данные из предыдущего опыта с теми же или подобными лекарственными препаратами, позволяющие снизить риски и касающиеся: разработки, производства, выпуска серий и стабильности;

- предлагаемая категория уведомления для реализации этапа 2 ПУПИ;

- подтверждение того, что непрерывная проверка будет проводиться в рамках ФСК для продолжения оценки и обеспечения отсутствия отрицательного влияния изменений на качество продукта. В тех случаях, когда требуется мониторинг воздействия на качество продукта после внедрения изменений, необходимо представить резюме о деятельности по управлению рисками для качества в поддержку предлагаемого ПУПИ. Если необходимо внести несколько изменений, то деятельность по управлению рисками качества должна учитывать потенциальный риск от совокупного эффекта нескольких изменений и их взаимную связь.

Держатель регистрационного удостоверения должен продемонстрировать в ПУПИ адекватные научные знания и понимание аспектов, на которые влияет предлагаемое изменение, для проведения соответствующей оценки риска предлагаемых изменений. Как правило, более сложные изменения требуют более глубокого понимания продукта и процесса.

Изменение уже утвержденного ПУПИ, такое как замена или пересмотр испытания, исследования или критерия приемлемости, должно обеспечивать такую же или большую возможность для оценки влияния предлагаемых изменений на качество продукта. Такие изменения, как правило, требуют уведомления регуляторного органа.

Существуют разные виды ПУПИ:

- Одно или более изменений для одного продукта. ПУПИ может быть разработан для многократного использования, чтобы вносить определенный тип изменения на протяжении жизненного цикла продукта, применяя одни и те же принципы.

Если программа описывает несколько изменений для конкретного продукта, следует добавить обоснование, показывающее, как связаны изменения, и что включение в одну программу является допустимым.

- Расширенные программы – применяются общие принципы, изложенные выше. Риск предлагаемых изменений должен быть сопоставимым для разных продуктов; в зависимости от применяемого подхода следует учитывать дополнительные особенности, например:

- одно или несколько изменений, которые должны быть реализованы для нескольких продуктов (например, изменение пробки для нескольких продуктов, в которых используется одинаковая система упаковки/укрупки): одинаковая стратегия снижения рисков должна применяться для всех затрагиваемых продуктов;

- одно или несколько изменений, которые должны быть реализованы для нескольких продуктов и на нескольких площадках (например, изменение аналитического метода на нескольких площадках, изменение на производственной площадке для нескольких продуктов): одинаковая стратегия снижения рисков должна применяться для всех затрагиваемых продуктов и/или площадок.

#### **4.1.4. Управление жизненным циклом лекарственного препарата**

Управление жизненным циклом лекарственного препарата необходимо, чтобы управлять изменениями в разделе «Качество» регистрационного досье, которые будут применяться в отношении лекарственного препарата в течение коммерческой фазы его жизненного цикла, включая соответствующие пострегистрационные обязательства заявителя/держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения должен иметь конкретный план управления жизненным циклом продукта, который включает в себя ключевые элементы стратегии управления, установленные условия, предлагаемые категории согласования изменений в установленных условиях, ПУПИ (если используются) и любые обязательства, касающиеся раздела «Качество» регистрационного досье в пострегистрационный период. Это стимулирует держателя регистрационного удостоверения к перспективному планированию управления жизненным циклом и облегчает регуляторному органу оценку предлагаемых изменений и инспектирование.

План управления жизненным циклом лекарственного препарата включают в себя:

- резюме стратегии управления продуктом;
- предлагаемые фиксированные требования;

- категории согласования для внесения изменений в утвержденные фиксированные требования, основывается на обосновании держателя регистрационного удостоверения;
- программа управления пострегистрационными изменениями.

#### **4.1.5. Управление производственными изменениями в цепочке поставок**

Во многих случаях компания должна управлять передачей информации и взаимодействиями в рамках фармацевтической системы качества в нескольких организациях (внутренних и внешних). Таким образом, необходимо внедрить надежное управление изменениями на нескольких площадках, в т. ч. на контрактных. Информацией об изменениях в фиксированных требованиях необходимо своевременно обмениваться между держателем РУ и регуляторными органами, а также между держателем РУ и производственной цепочкой.

Механизмы передачи информации, касающейся изменений в регистрационном досье и вопросов по GMP, должны быть определены в соответствующей документации, включая договоры с контрактными производственными организациями.

#### **4.1.6. Структурированный подход к изменениям аналитических методик**

Используемые для зарегистрированных препаратов аналитические методики могут быть улучшены благодаря достижениям в области фармацевтической химии. Соблюдение всех критериев изменение аналитической методики может быть сделано в форме незамедлительного уведомления или в иной форме, в зависимости от требований соответствующих регуляторных органов.

Структурированный подход к изменениям аналитических методик основан на валидационных исследованиях, позволяющих оценить эквивалентность результатов пересмотренного и первоначального методов. В этих целях проводятся параллельные испытания достаточного количества образцов равноценного качества. Необходимым условием при оценке эквивалентности является требование к новому методу относительно сохранения значимой информации, получаемой с помощью старого метода.

## **4.2. Рекомендации по структуре технологического регламента**

Технологические операции должны осуществляться по четко установленным процедурам, отвечать Правилам GMP для получения продукции требуемого качества и соответствовать лицензии на производство лекарственных средств и регистрационному досье.

Основополагающим законодательным актом в обращении лекарственных средств является Федеральный закон 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». В соответствии со статьей 45 Федерального закона 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» на фармацевтическом предприятии должен быть промышленный регламент. Обязательное наличие промышленного регламента при производстве лекарственных средств установлено лицензионными требованиями и условиями.

Структура промышленного регламента в настоящее время определена ОСТ 64-02-003-2002 «Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения». Анализ данного документа показывает, что содержание промышленного регламента на производство лекарственного средства должно полностью соответствовать материалам регистрационного досье. В основе промышленного регламента должен лежать проект производства лекарственного средства, выполненный в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации №87 «О составе разделов проектной документации и требованиях к их содержанию».

Производители лекарственных средств должны разработать и внедрить эффективную фармацевтическую систему качества, чтобы обеспечить соответствие требованиям Правилам GMP. Модель эффективной системы управления качеством для фармацевтической промышленности предложен руководством ICH Q10 и распространяется на системы, обеспечивающие фармацевтическую разработку, перенос технологии, промышленное производство АФС и лекарственных препаратов, прекращение выпуска продукции.

Целью деятельности, связанной с переносом технологии, является передача знаний о продукции и процессе от разработчиков к производителям, а также внутри или между производственными площадками для производства продукции, соответствующей своему назначению. Эти знания составляют основу процесса производства, стратегии контроля, подхода к процессу валидации и непрерывного улучшения.

Целью промышленного производства является производство продукции, соответствующей своему назначению, установление и поддержание контролируемого состояния, и содействие постоянному улучшению на этапах:

- приобретения и контроля исходного сырья и материалов;
- предоставления помещений для производства, систем обеспечения и оборудования;
- технологического процесса (включая упаковку и маркировку);
- контроля качества и обеспечения качества;
- выдачи разрешения на выпуск продукции, хранения и реализации.

Все это требует разработки новых подходов к содержанию промышленного регламента.

В настоящее время в России используется ОСТ 64-02-003-2002, в котором сформулированы требования к содержанию технологических регламентов от стадии разработки до промышленного производства.

При описании промышленной технологии производства лекарственных средств целесообразно учитывать сведения, в соответствии с которыми проводятся технические и научные исследования, которые могут понадобиться, например, для установления того, что лекарственная форма, состав, технологический процесс, система «контейнер-упупорка» и показатели микробиологической чистоты соответствуют регистрационному досье.

Постановление Правительства от 16.02.2008 №87 «О составе разделов проектной документации и требованиях к их содержанию» в подразделе «Технологические решения» раздела 5 предусматривает наличие сведений о:

- номенклатуре продукции, характеристике принятой технологической схемы производства в целом и характеристике отдельных параметров технологического процесса, требованиях к организации производства, данных о трудоемкости изготовления продукции;
- обосновании потребности в основных видах ресурсов;
- описании источников поступления сырья и материалов;
- описании требований к параметрам и качественным характеристикам продукции;
- обосновании количества и типов вспомогательного оборудования;
- перечне мероприятий по обеспечению выполнения требований, предъявляемых к техническим устройствам, оборудованию, зданиям, строениям и сооружениям;
- перечне мероприятий, обеспечивающих соблюдение требований по охране труда;
- результатам расчетов о количестве и составе вредных выбросов в атмосферу и сбросов в водные источники (по отдельным цехам, производственным сооружениям);
- перечне мероприятий по предотвращению (сокращению) выбросов и сбросов вредных веществ в окружающую среду;
- о виде, составе и планируемом объеме отходов производства, подлежащих утилизации и захоронению, с указанием класса опасности отходов.

Характеристика готовой продукции производства должна содержать сведения об основном назначении продукции (фармацевтическая субстанция, лекарственный препарат, полупродукт, стандартный образец), важнейших физико-химических и/или биофармацевтических характеристиках, его фармакологических свойствах и показаниях к применению; описании внешнего вида и потребительских свойств; требований к упаковочно-упупорочной системе, маркировке, транспортированию, условиям хранения; сроке годности.

Для готовых лекарственных форм следует привести данные полученные в результате фармацевтической разработки: состав, характеристику вспомогательных веществ, подтверждающие данные о совместимости действующих и вспомогательных веществ (избытки, если допустимо), показатели микробиологической чистоты.

Химическая (или биотехнологическая) схема производства составляется для производств, включающих химические/биотехнологические



превращения, и излагается в виде схемы основных превращений последовательно по ходу технологического процесса. Особо важные условия проведения процесса (использование катализатора, питательной среды, температуры, давления, рН среды и др.) и выход веществ в процентах от теоретического также должны быть указаны на схеме производства.

Изложение технологического процесса должно наглядно отображать последовательность выполнения работ в данном производстве с подразделением их по стадиям и операциям технологического процесса, указанием основных материальных коммуникаций (поступление сырья и материалов, получение промежуточных продуктов) и мест образования отходов, сточных вод, выбросов в атмосферу, систем очистки и утилизации. Каждая технологическая операция должна быть охарактеризована в целом, постадийно, и охарактеризованы вспомогательные работы.

Вспомогательные работы, осуществляемые в отдельном оборудовании для нескольких стадий одного производства или нескольких производств, выделяют в самостоятельные стадии вспомогательных работ. Если переработка отходов или их обезвреживание осуществляются как самостоятельные работы, они могут не включаться в технологическую схему производства.

Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.

В течение всего времени процесса производства все используемые исходное сырье, упаковочные материалы, тара для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и, при необходимости, помещения должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием производимой продукции или обрабатываемого исходного сырья и упаковочных материалов, а также дозировки (где применимо) и номера серии производимой продукции. Такая маркировка должна также указывать стадию технологического процесса (где применимо).

При изложении технологического процесса важная роль отводится соблюдению критических характеристик качества. КХК лекарственного средства, вытекающие из целевого профиля качества препарата и/или ранее полученных знаний, а также полученные в результате анализа рисков учитываются в технологическом процессе.

Оценка рисков является ценным научно-ориентированным процессом, используемым в управлении рисками для качества, способным помочь при определении существенных характеристик и параметров процесса, которые потенциально могут влиять на КХК препарата. Инструменты оценки рисков можно использовать для определения и классификации параметров (например, процесса, оборудования, входящих сырья и материалов), которые, исходя из ранее полученных знаний и исходных экспериментальных данных, потенциально могут влиять на качество препарата.

Для всех производств в начале изложения технологического процесса каждой стадии (в том числе и для вспомогательных работ) приводят сведения о видах и количестве (массе, объеме, штуках) используемых и получаемых в производстве сырья, полупродуктов, материалов, отходов, потерь и готового продукта. Правила надлежащей производственной практики требуют регулярно проводить проверки выходов и материального баланса, чтобы убедиться в отсутствии отклонений, превышающих допустимые предельные значения.

В тех случаях, когда выполнение технологического процесса осуществляется с соблюдением особых условий в организации производства, эти условия, способы и технические средства их обеспечения должны быть тщательно изложены при описании технологического процесса на стадии; например, допустимые пределы относительной влажности воздуха производственных помещений при работе с особо гигроскопическими веществами; допустимый предел температуры воздуха производственных помещений при работе с особо гигроскопическими веществами; допустимый предел температуры воздуха производственных помещений при работе с термолабильными веществами; особые требования к обеспечению взрыво- и пожаробезопасности, и в том числе требования полной асептики при отработке и выпуске стерильных препаратов; требования к микробиологической чистоте и т.п.

Мероприятия по валидации должны быть основой для надлежащей организации производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с Правилами GMP. При введении нового промышленного регламента или нового метода производства необходимо доказать их пригодность для серийного производства. Должно быть доказано, что данный процесс производства при использовании предусмотренных исходного сырья, упаковочных материалов и оборудования позволяет постоянно производить продукцию требуемого качества. Существенные изменения процесса производства, включая любое изменение оборудования или исходного сырья и упаковочных материалов, которые могут повлиять на качество продукции и (или) воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию. Процессы и процедуры следует подвергать периодической ревалидации (повторной валидации) для гарантии того, что они остаются пригодными для достижения требуемых результатов.

Переработка отклоненной продукции допускается в исключительных случаях при условии отсутствия ухудшения качества готовой продукции и выполнения всех требований спецификаций. Переработку осуществляют в соответствии с утвержденной процедурой после оценки возможного риска с последующим документальным оформлением. Повторное использование всей серии или части ранее произведенных серий соответствующего качества путем объединения с серией такой же продукции на определенной стадии производства должно быть санкционировано заранее. Такое введение следует осуществлять в соответствии с установленной процедурой с учетом

оценки возникающих рисков, включая любое возможное влияние на срок годности. Деятельность по повторному использованию следует оформлять документально.

Описание производственных показателей и контроля процесса должно демонстрировать взаимосвязь с испытанием готовой продукции (с учетом анализа рисков).

Систематический подход к обеспечению качества, который начинается с предварительно заданных целей при разработке, уделяет особое внимание пониманию технологического процесса, а также контролю процесса и основывается на надежных научных данных и управлении рисками для качества. Качество лекарственного средства обеспечивается посредством стратегии контроля, основанной на оценке риска хорошо проработанного препарата и процесса, и:

- регулируется в рамках пространства проектных параметров;
- характеризуется применением валидации в течение жизненного цикла и, в идеале, непрерывной верификации процесса;
- основное внимание уделяется стратегии контроля и устойчивости;
- средства контроля качества смещены на подготовительные этапы с возможностью проведения испытаний при выпуске в реальном времени или сокращенных испытаний конечного продукта (с применением инструментов PAT);
- использует применение статистических методов контроля процесса.

## Глава 5. МЕТОДОЛОГИЯ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИЙ

### 5.1. Организация переноса технологий

#### 5.1.1. Методологические подходы для исследования организации переноса технологий

Для исследования организации переноса технологий как стадии жизненного цикла лекарственных средств, вне зависимости от специфики лекарственной формы, технологических процессов и свойств продуктов, должны применяться эмпирически-теоретические подходы, в которых сочетается изучение теоретических основ процедур переноса технологий и накопленного практического опыта в их проведении.

Следует отметить, что получение информации о практическом осуществлении переноса технологий в конкретных фармацевтических компаниях связано с определенными трудностями, т. к. эти сведения, как правило, относятся к конфиденциальной информации и не подлежат открытому распространению. Таким образом, исследования по организации переноса технологий могут быть основаны только на информации из открытых источников и публикаций, а также обобщающих и резюмирующих документов.

В связи с недостаточностью документов и публикаций в этой области в качестве источников данных могут быть использованы указанные в главе 1 руководства по переносу технологий, в которых обобщен уже накопленный опыт. Например, в подготовке Руководства по переносу технологий ISPE [483] участвовала большая группа специалистов из 20 крупнейших международных фармацевтических компаний, таких как GlaxoSmithKline, Pfizer, Novartis, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb, Abbot, Schering-Plough и другие, а также регуляторных органов (FDA, EMA, HealthCanada) и профессиональных организаций.

По этой же причине для исследования могут использоваться в основном теоретические общенаучные методы, такие как методы обобщения, сравнения, моделирования, абстрагирования и другие. В данном случае для исследования методологии переноса технологий был использован метод системного анализа, который в наибольшей степени подходит для выбранных объектов, представляющих собой сложную систему, имеющую взаимосвязи с другими системами и стадиями жизненного цикла лекарственного средства, и для решения поставленной задачи.

Метод системного анализа обычно привлекается для принятия решений и выбора в условиях неопределенности, которая обусловлена наличием факторов, не поддающихся строгой количественной оценке. Процедуры и методы системного анализа направлены именно на выдвижение альтернативных вариантов решения проблемы, выявление масштабов неопределенности по

каждому из вариантов и сопоставление вариантов по тем или иным критериям эффективности.

Согласно исследованиям С. Оптнера [115], системный анализ может выполняться в следующей последовательности:

1. Постановка проблемы – отправной момент исследования. В исследовании сложной системы ему предшествует работа по структурированию проблемы.

2. Расширение проблемы до проблематики, т.е. нахождение системы проблем, существенно связанных с исследуемой проблемой, без учета которых она не может быть решена.

3. Выявление целей для определения направления, в котором надо двигаться для поэтапного решения проблемы.

4. Формирование критериев. Критерии отражают степень достижения системой поставленных перед ней целей и необходимы для выбора предпочтительного варианта решения из ряда альтернативных. Критерии должны описать по возможности все важные аспекты цели, но при этом необходимо минимизировать число необходимых критериев.

5. Агрегирование критериев. Выявленные критерии могут быть объединены либо в группы, либо заменены обобщающим критерием.

6. Генерирование альтернатив и выбор с использованием критериев наилучшей из них. Формирование множества альтернатив является творческим этапом системного анализа.

7. Исследование ресурсных возможностей, включая информационные ресурсы.

8. Выбор формализации (моделей и ограничений) для решения проблемы.

9. Построение системы.

10. Использование результатов проведенного системного исследования.

Для решения задачи рациональной и научно обоснованной организации переноса технологии может быть использован алгоритм системного анализа, разработанный и предложенный проф. Ю.И. Черняком [216]:

- 1) Формулирование проблемы и ее анализ
- 2) Анализ структуры системы (элементы и подсистемы)
- 3) Выявление целей для решения проблемы
- 4) Определение критериев достижения цели
- 5) Оценка существующего состояния системы
- 6) Оценка факторов, влияющих на систему
- 7) Генерирование возможных вариантов решения проблемы и выбор оптимального на основе установленных критериев
- 8) Построение формальной модели системы.

### **5.1.2. Условия для организации переноса технологий**

Анализ существующих требований к переносу технологий позволил определить основные условия, которые должны быть учтены и соблюдены

при переносе технологий. Надлежащая организация переноса технологий должна:

- охватывать оба вида переноса, т.е. перенос технологий новых продуктов со стадии разработки в производство и перенос технологий выпускаемых продуктов на другой производственный участок;
- предусматривать возможные преобразования, связанные с масштабированием процесса и другими изменениями продукта, процесса и технических средств, которые могут быть необходимы при переносе технологий;
- обеспечивать передачу знаний о продукте и процессе, полученных на предшествующих стадиях разработки и производства;
- предусматривать рациональное распределение работ и ответственности между передающей и принимающей стороной;
- обеспечивать выполнение всех запланированных мероприятий при переносе в заданные сроки и получение ожидаемых результатов;
- гарантировать достижение заданных целей и надлежащее качество производимых лекарственных средств после завершения переноса технологии;
- обеспечивать необходимое документальное оформление всех стадий и мероприятий при переносе технологий.

Для выполнения этих условий далее рассмотрены цели, критерии и основные факторы при переносе технологии, которые должны лежать в основе оптимальной методологии и организации переноса технологий, а затем обоснована и предложена оптимальная модель организации переноса технологий, которая должна приводить к достижению заданных целей и критериев приемлемости.

### **5.1.3. Цели переноса технологий**

Главной целью деятельности по переносу технологий является передача знаний о продукте и процессе между этапами жизненного цикла лекарственного средства или между производственными участками для достижения надлежащего воплощения продукта. Эти знания образуют основу для технологического процесса, стратегии управления и контроля, подходов к валидации процесса и последующего постоянного улучшения.

Перенос технологий может повторяться многократно в течение жизненного цикла продукта, начиная со стадии разработки и до коммерческого производства, в соответствии с обоснованными причинами для передачи информации. Перенос технологий на каждом этапе будет включать различные виды переноса, основания и участвующий персонал. Также возможны различные сценарии, которые определяют передающую и принимающую стороны и организацию переноса. Перенос технологий в жизненном цикле лекарственного препарата от разработки до производства может происходить на следующих основных этапах (Рис. 29):

- от лаборатории разработки до пилотного производства;
- от пилотного до промышленного производства;
- с одного производственного участка на другой.



**Рис. 29.** Переносы технологии в жизненном цикле лекарственного средства

В зависимости от сложности и новизны лекарственного средства, целей и задач переноса и других аспектов эти этапы могут выполняться как одной организацией, так и различными компаниями и группами внутри одной компании. Независимо от этого к переносу технологий должны применяться одинаковые подходы и соблюдаться основные принципы, которые обеспечивают надлежащий переход между этапами в жизненном цикле и надлежащую передачу необходимых знаний и информации. Знания о продукте и процессе представляют собой совокупность полезной информации и данных, собранных и полученных начиная со стадии лабораторных исследований продукта, его последующей разработки и испытаний, а затем в течение коммерческого производства. Источниками этих знаний являются:

- открытая информация о продукте и процессе;
- исследования, проводимые в рамках фармацевтической разработки;
- деятельность по переносу технологии;
- изучение валидации процессов в течение жизненного цикла продукта;
- опыт, полученный в коммерческом производстве продукта;
- инновации и мероприятия по непрерывному улучшению продукта и процесса;
- управление изменениями и другие.

Информация и знания создаются и накапливаются в ходе фармацевтической разработки, а затем в процессе производства. На этапе разработки они необходимы для обоснования пространства разработки, спецификаций и методов внутрипроизводственного контроля. Использование при разработке формализованных методов дизайна эксперимента дает возможность идентификации критических или взаимодействующих переменных, которые могут быть важны для обеспечения качества продукта.

В объем этой информации вносят вклад изменения рецептуры и технологических процессов, происходящие в ходе разработки и управления жизненным циклом лекарственного средства. Также могут быть полезными знания, полученные из экспериментов с неожиданными результатами. Эта дополнительная информация способствует лучшему пониманию свойств материалов, характеристик технологических процессов и их контроля, а также облегчает установление расширенного пространства разработки для продукта и процесса. Поэтому следует сохранять историю разработки продукта и процесса.

Информация о ходе разработки должна содержать описание разработки рецептуры от первоначального проекта до окончательного варианта, обоснование выбора компонентов лекарственного средства (включая свойства фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, упаковочно-укупорочной системы и любых дозирующих устройств), разработку и улучшения технологического процесса. При необходимости следует также использовать и приводить сведения, полученные при разработке аналогичных лекарственных средств.

Содержание и степень детализации информации, необходимой для переноса технологии, будет различаться в зависимости от вида переноса (с разработки в производство или с одного участка на другой), состояния разработки продукта и процесса на предыдущих стадиях, готовности производственного участка принимающей стороны, и многих других факторов. Эти исходные условия должны быть рассмотрены и учтены до начала переноса технологий.

Другими важными целями переноса технологий может быть достижение заданных показателей объема выпуска продукта в установленные сроки, выполнение масштабирования процесса, при условии получения продукта с показателями качества, отвечающими регистрационному досье.

### **5.1.4. Критерии достижения целей переноса технологий**

Перенос технологий может рассматриваться как успешный, если получено документированное свидетельство того, что принимающая сторона может постоянно воспроизводить перенесенный продукт, процесс или метод в соответствии с установленным набором спецификаций, согласованных с передающей стороной. Конкретные критерии успешности переноса технологии (как качественные, так и количественные) должны быть определены заранее при планировании переноса. В качестве таких критериев могут быть установлены, например, следующие:

- успешное и своевременное выполнение всех запланированных этапов переноса технологий;
- подтверждение качества перенесенного продукта, которое должно соответствовать спецификации и регистрационному досье;
- достижение запланированного объема выпуска и мощности производственного участка принимающей стороны;



- максимальное допустимое расхождение между показателями качества переносимого продукта и/или аналитическими характеристиками методов испытаний у передающей и принимающей стороны;
- достижение соответствия технических средств принимающей стороны (помещения, оборудование и приборы, инженерные системы) требованиям, установленным передающей стороной;
- наличие и разработка всей документации, необходимой при переносе технологии (СОП по процессам, технологические регламенты, технологические инструкции, аналитические методики и СОП по контролю, СОП по очистке оборудования, шаблоны досье на серию и другие);
- успешное обучение персонала принимающей стороны в соответствии с согласованной программой;
- успешная валидация технологического процесса у принимающей стороны и другие.

### **5.1.5. Факторы, влияющие на перенос технологий**

С целью анализа рассмотрены внутренние и внешние факторы, влияющие на процесс переноса технологий. Главным внешним фактором для процесса переноса технологий в целом будут регуляторные требования, предъявляемые к разработке и производству лекарственных средств. Другим важным внешним фактором является географический аспект переноса, т.е. происходит ли он внутри одной страны или региона, или между разными странами, в которых установлены различные законодательные и регуляторные требования к обращению лекарственных средств.

Основными внутренними факторами, влияющими на перенос технологий на входе процесса, являются:

- содержание и уровень знаний о продукте и процессе, которые являются предметом переноса
- стадия жизненного цикла продукта, с которой необходим перенос
- свойства исходных и упаковочных материалов
- аналитические методы контроля продукта и материалов
- анализ рисков при переносе технологий.

На этапе выполнения переноса в качестве влияющих факторов должны быть рассмотрены:

- необходимость масштабирования
- состояние производственного участка принимающей стороны
- взаимодействие передающей и принимающей стороны
- управление и контроль переноса

Для выхода процесса важными влияющими факторами будут:

- надлежащее документальное оформление переноса технологий
- степень достижения целей и выполнения заданных критериев переноса технологий.

Важным влияющим фактором являются ресурсы, используемые для осуществления переноса, т.е. квалифицированный и обученный персонал, участвующий в переносе технологий.

Таким образом, в методологии переноса технологий должны быть рассмотрены следующие факторы:

- подготовка исходных данных для переноса, содержащих информацию и данные о продукте и процессе, а также свойствах исходных и упаковочных материалов;
- трансфер аналитических методов контроля;
- анализ рисков при переносе технологий;
- выбор производственного участка для переноса;
- масштабирование процесса при переносе технологий;
- управление переносом технологий;
- обучение персонала в процессе переноса;
- документальное оформление переноса технологий.

#### *5.1.5.1. Подготовка исходных данных для переноса технологий*

Знания о продукте и процессе, которые должны быть переданы при переносе технологий, образуют пакет необходимых исходных данных, которые должны быть получены и систематизированы на предшествующем переносу этапе и являются главной ценностью переноса. Ответственность за подготовку и предоставление необходимых исходных данных всецело лежит на передающей стороне. Независимо от того, является ли передающая сторона владельцем прав на продукт или только исполнителем, осуществляющим разработку продукта и/или процесса по заданию владельца, объем и содержание исходных данных для переноса должны отвечать определенным требованиям, чтобы принимающая сторона получила в распоряжение все необходимые сведения для выпуска продукта, соответствующего своему назначению и требованиям регистрационного досье.

Задача подготовки и формирования исходных данных для переноса технологий должна быть сформулирована еще на этапе разработки препарата, т. к. ее полноценное и правильное выполнение будет в значительной степени определять качество лекарственного средства при разработке и в процессе последующего производства. Такой подход задается концепцией «качества за счет проектирования» (QbD) [349] и позволяет предусмотреть необходимые исследования, эксперименты и другие мероприятия, которые должны быть проведены на этапе разработки с целью получения требуемого набора данных и какой-либо дополнительной информации, необходимой для переноса технологий и последующего производства и получения продукта надлежащего качества.

Основу этой информации составляют данные, получаемые при нахождении формулы лекарственного средства, исследовании его свойств, разработке и оптимизации технологии, изучении стабильности и подготовке материалов для регистрационного досье.

При рассмотрении объема исходных данных для переноса технологии следует учесть различия в документировании стадии исследований и разработки, которые существуют в Российской Федерации и в других странах

(страны ЕС, США и другие). Например, в ЕС подробная информация о продукте и процессе содержится в регистрационном досье, тогда как документация, используемая в производстве – состав и производственная инструкция – как правило, содержит только спецификацию на готовый продукт и краткие инструкции по приготовлению лекарственного препарата. В принятой в настоящее время в России системе документации на производство лекарственных препаратов наиболее подробное описание продукта и процесса содержится в таких документах, как досье на регистрацию, фармакопейная статья (нормативный документ) и технологический регламент.

В современных условиях глобального фармацевтического рынка, в который вступает и наша страна, следует предусматривать ситуации передачи данных как между отечественными компаниями, так и с участием зарубежных разработчиков и производителей, стандарты и подходы которых могут значительно отличаться от российских, в том числе в отношении состава и объема технологической документации. Кроме того, объем и состав исходных данных может различаться в зависимости от вида и лекарственной формы разрабатываемых продуктов, типа технологических процессов, договора между заказчиком и исполнителем и других обстоятельств. Поэтому процесс передачи технологических исходных данных при переносе технологий должен быть формализован, для того чтобы его можно было применять в разных случаях взаимоотношения заинтересованных сторон, вовлеченных в перенос.

Требования к исходным данным при переносе технологий, изложенные в международных руководствах, могут служить базой для формулирования общих принципов подготовки и выбора необходимых требований для разных производств, разных лекарственных форм и т.д. Данные, приведенные в этих документах, были проанализированы для сравнения и оценки совпадающих и различающихся положений в этих документах, относящиеся к технологическим исходным данным, и определен оптимальный необходимый объем и содержание данных для переноса технологий. Этот объем может быть изложен в специальном Досье переноса технологии, включающем в себя необходимый набор данных и информации, требующихся для успешного переноса технологий. Предлагаемый состав разделов Досье переноса технологии приведен в таблице (Таблица 17):

**Табл. 17.** Состав Досье переноса технологии

1.	Описание и характеристики продукта
2.	Данные по стабильности
3.	Промышленная безопасность, охрана здоровья персонала и окружающей среды
4.	Спецификации и характеристики ФС
5.	Спецификации и характеристики вспомогательных веществ
6.	Технологический процесс
7.	История разработки продукта и процесса

8.	Упаковочно-укупорочная система и упаковка
9.	Валидация процесса
10.	Информация об очистке от продукта
11.	Оборудование и инженерные системы

Следует учесть, что данные для Досье переноса технологии накапливаются в течение всего жизненного цикла лекарственного средства, начиная с разработки и включая период промышленного выпуска продукции. Поэтому на каждом из этапов переноса технологии, обозначенных на схеме (Рис. 29), объем данных, входящих в Досье переноса технологии, будет различаться, и каждая стадия жизненного цикла вносит свой вклад в Досье. Можно привести примерную схему получения данных в разделы Досье к каждому из этапов переноса технологий (Табл. 18), и получение этой информации должно рассматриваться как одна из важных стратегических задач жизненного цикла помимо собственно производства лекарственного средства.

Табл. 18. Получение данных в разделы Досье переноса технологии

№ п/п	Разделы Досье переноса технологии	Этап переноса		
		I	II	III
1	Подробная характеристика продукта	+	+	+
2	Данные по стабильности препарата		+	+
3	Пром. безопасность, охрана труда и окружающей среды	+	+	
4	Свойства и характеристики ФС	+	+	
5	Свойства и характеристики вспомогательных веществ	+	+	
6	Описание технологического процесса	+	+	
7	История разработки продукта и процесса	+	+	
8	Упаковочно-укупорочная система		+	+
9	Валидация процесса		+	+
10	Очистка от продукта			+
11	Оборудование и инженерные системы			+

#### 5.1.5.2. Трансфер аналитических методик

Трансфер аналитических методов должен быть включен в модель переноса технологий, потому что на основе данных аналитического контроля будет делаться заключение об успешности переноса, т.е. воспроизведении процесса и продукта в соответствии с заданными спецификациями и параметрами.

Трансфер аналитических методов может быть осуществлен до начала переноса технологий или в процессе переноса. По крайней мере, аналитические методы, используемые для испытания фармацевтических продуктов,

исходных материалов, упаковочных материалов и для контроля очистки (остатков) должны быть внедрены в контрольной лаборатории до начала проведения испытаний образцов при валидации процесса принимающей стороной. В объем трансфера аналитических методов, в соответствии с задачами переноса технологий, должны быть включены все методы для тестирования данного продукта, исходных материалов и проб для контроля очистки.

#### *5.1.5.3. Анализ рисков при переносе технологий*

Анализ рисков для качества должен следовать принципам, описанным в руководстве ICH Q9 [348]. Он должен включать детальную оценку рисков для факторов переноса технологий и привести к формированию подробного плана по снижению рисков. В процессе анализа рисков оцениваются идентифицированные риски и их критичность качественными или количественными методами, и определяется приоритетность рисков. В первую очередь оцениваются риски, которые могут оказывать прямое или косвенное воздействие на критические показатели качества, критические параметры процесса и эффективность процесса. При оценке рисков определяются расхождения между технологическими и процедурными требованиями передаваемого процесса и возможностями и практикой действий принимающей стороны.

В результате анализа рисков должны быть разработаны меры по снижению неприемлемых рисков, которые должны применяться на разных этапах переноса технологий.

#### *5.1.5.4. Выбор производственного участка для переноса*

Для переноса технологий должен быть выбран и определен участок, на котором предполагается размещать производство продукции. Оценка потенциальных производственных участков и окончательный выбор должны быть проведены с учетом выполнения различных требований, определяемых продуктом и процессом, а также требований в отношении промышленной безопасности, охраны здоровья персонала и окружающей среды, обеспечения качества, санитарных норм и требований, и других. Эти требования могут быть перечислены в спецификации, составленной передающей стороной. В случае проектирования и строительства нового (или реконструкции существующего) производственного участка требования к нему формулируются в задании на проектирование.

При выборе производственного участка следует принять во внимание, что производственные мощности передающей и принимающей стороны должны быть соизмеримы с планируемой программой производства. В зависимости от цели и вида переноса технологий они должны отвечать следующим условиям:

- При передаче технологии с лабораторной фазы на пилотное производство оснащение и мощность участка должны позволять проведение разработки технологии до уровня, требуемого для ее представления и включения

в регистрационное досье, а также наработка серий в объеме, достаточном для изучения стабильности и проведения необходимых клинических исследований.

- В случае передачи технологии с разработки на производство мощность участка принимающей стороны должна отвечать планируемой программе производства по номенклатуре и объему. Передаваемая технология должна быть отработана в масштабе не менее 1/10 от мощности планируемого коммерческого производства на участке принимающей стороны.

- При переносе промышленной технологии между разными производственными участками (площадками) мощности передающей и принимающей стороны должны быть примерно одинаковыми, но не обязательно идентичными, а производственные участки и оборудование должны функционировать по сходным принципам.

Передающая сторона должна оценить пригодность и степень готовности принимающей стороны для переноса технологий по следующим основным параметрам:

- соответствие помещений, оборудования и других технических средств заданным требованиям;

- применяемые технологии и методы контроля качества;

- обеспечение необходимого уровня промышленной безопасности, охраны здоровья персонала и окружающей среды, в соответствии со свойствами переносимого продукта и используемых исходных материалов;

- наличие и уровень поддерживающих сервисов (например, закупка и механизм учета, процедуры контроля качества, документация, компьютерная валидация, квалификация оборудования, техническое обслуживание оборудования и помещений, вода для фармацевтического производства, обращение с отходами);

- наличие, функционирование и соответствие фармацевтической системы качества требованиям GMP;

- возможность совмещения производства переносимого продукта с другими препаратами, выпускаемыми на этой площадке;

- квалификация и опыт персонала подразделений производства и контроля качества;

- логистические требования;

- коммерческие и финансовые вопросы.

Для оценки соответствия указанным выше требованиям может быть проведен аудит потенциальных производственных участков, при необходимости с привлечением для этого независимой третьей стороны. Анализ технического соответствия между требованиями передающей и фактическими условиями принимающей стороны должен также включать оценку технических рисков и потенциальных несоответствий регуляторным требованиям. Для подготовки аудита и последующей оценки участка может быть использован анализ рисков для качества, для того чтобы оценить наиболее критические факторы для передаваемого процесса и требуемые критерии

приемлемости для этих факторов. Более подробно проведение анализа рисков рассмотрено в главе 3.

#### *5.1.5.5. Масштабирование при переносе технологий*

Во многих случаях перенос технологий включает масштабирование, т.е. изменение объема серии, которое обычно представляет собой увеличение объема. Масштабирование процесса означает не только арифметическое увеличение количеств загружаемых компонентов, но чаще всего связано с использованием другого оборудования большей мощности. Это может потребовать изменений параметров проведения и контроля процесса, а в некоторых случаях - и состава продукта.

При переносе технологий без изменения объема серии (перенос на другой производственный участок коммерческих серий) маловероятно, что оборудование и все окружающие условия на участке будут абсолютно идентичными оборудованию передающей стороны. Поэтому как при наличии, так и при отсутствии масштабирования выполнение переноса требует аналогичных подходов в изучении и отработке технологического процесса на новом оборудовании, и только объем возможных изменений процесса и продукта может различаться в зависимости от необходимости масштабирования.

#### *5.1.5.6. Управление переносом технологий*

Перенос технологий требует планового подхода с участием обученного и квалифицированного персонала, работающего в системе качества, с документированием данных, охватывающих все аспекты разработки, производства и контроля качества. Для переноса технологий наиболее приемлемым является использование проектного подхода, который характеризуется следующими основными параметрами:

- Формулирование и согласование объема работ по проекту;
- Определение сроков начала и окончания, а также этапов и графика выполнения проекта;
- Формирование структуры управления проектом, включающей представителей сторон, участвующих в проекте;
- Заключение соглашения по стоимости, ресурсам и результатам выполнения проекта.

Любой проект по переносу должен управляться командой с четко определенными областями ответственности. Эта команда должна быть набрана из сотрудников соответствующих подразделений и участков передающей и принимающей стороны. Члены команды должны иметь необходимую квалификацию и опыт, для управления отдельными частями проекта по переносу.

План выполнения проекта должен включать четкое определение проекта, которое подтверждает цели и предоставляемые результаты. Должны быть также учтены стандарты качества, график и ключевые моменты вы-

полнения, ресурсы и требования к документации. Этот план должен также определять перечень ключевых задач, включая:

- организацию команды (определение ресурсов);
- оценку технических средств;
- оценку вопросов здоровья, безопасности и окружающей среды;
- анализ набора навыков и обучение;
- разработку/согласование процесса;
- процедуры трансфера аналитических методов;
- оценку компонентов исходных материалов;
- определение качества поставок;
- выбор и перемещение оборудования;
- перенос процесса;
- верификацию;
- обзор данных;
- составление и выпуск заключения.

Проекты по переносу технологий, в частности между разными компаниями, могут включать также различные юридические и экономические аспекты, касающиеся прав интеллектуальной собственности, отчислений правообладателю, ценообразования, конфликта интересов и конфиденциальности и другие. Поскольку решение этих вопросов может каким-либо образом повлиять на взаимодействия по техническим вопросам, они должны быть рассмотрены и урегулированы до или во время планирования и выполнения переноса.

#### *5.1.5.7. Обучение персонала при переносе технологий*

Любой проект по переносу должен управляться командой, состоящей из представителей обеих сторон, с четко определенными областями ответственности. Эта команда должна быть набрана из сотрудников соответствующих подразделений передающей и принимающей стороны. Члены команды должны иметь необходимую квалификацию и опыт, для того чтобы управлять своими отдельными задачами переноса.

Поскольку при переносе технологий речь идет о передаче знаний о продукте и процессе, то уровень квалификации и опыт персонала принимающей стороны имеет решающее значение для адекватного восприятия и интерпретации этой информации, для успешного переноса технологий и последующего производства перенесенного продукта. Он должен иметь адекватную подготовку в отношении передаваемых процессов и продуктов, либо это обучение должно быть проведено в необходимом объеме передающей стороной в ходе переноса технологий. Для этого передающая и принимающая сторона должны совместно подготовить и ввести программы обучения, специальные для переносимого продукта, процесса или метода, например, по аналитическим методам, использованию оборудования или проведению технологических процессов, и оценить результаты обучения.



#### 5.1.5.8. Документирование переноса технологий

Целью документации по переносу технологий является сохранение и передача знаний, полученных и собранных при разработке продукта и процесса, при производстве серий и на других этапах жизненного цикла лекарственного средства, для поддержания и улучшения качества продукта, заложенного на стадии разработки и подтвержденного при его регистрации. Документация по переносу технологий также служит для подтверждения и прослеживаемости надлежащего выполнения на этом этапе всех необходимых мероприятий в рамках системы фармацевтического качества в соответствии с требованиями GMP.

Документация по переносу технологий включает все документы, как подготавливаемые передающей стороной, так и создаваемые в течение переноса. Объем документации и ответственность за ее составление должны быть определены между передающей и принимающей стороной на этапе планирования переноса и до начала его выполнения.

#### 5.1.6. Модель переноса технологий

На основе заданных целей и критериев, а также изучения факторов, влияющих на перенос технологий, может быть построена соответствующая модель, включающая и описывающая наиболее важные этапы, от начала переноса технологий и до его успешного завершения.

Начало переноса технологий соответствует моменту формального принятия решения о переносе, а завершение переноса – закрытию проекта по переносу технологий, включая выполнение и подтверждение обеими (или всеми) сторонами, участвующими в переносе, своих договорных обязательств.

Перенос технологий как минимум должен включать такие основные этапы, как планирование, выполнение и подтверждение (Рис. 30):



Рис. 30. Основные этапы переноса технологий

В окончательную модель переноса должны быть также включены другие этапы, в соответствии с рассмотренными выше факторами, влияющими на перенос технологий, такие как:

- подготовка исходных данных для переноса технологий;
- анализ рисков;
- обучение персонала;
- трансфер аналитических методов.

Кроме того, при переносе технологий может быть необходимо изготовление серий для испытаний (клинических исследований и изучения стабильности). Необходимость получения пробных серий препарата для клинических исследований обычно возникает на стадии опытно-промышленного (пилотного) производства; данные по изучению стабильности должны быть получены как в пилотном масштабе, так и предшествовать промышленному производству, когда изучение препарата проводится в окончательной упаковке, соответствующей выпускаемым на рынок сериям.

Также важным является этап последующего мониторинга продукта и процесса после формального завершения переноса (пост-трансферный период), во время которого собираются и анализируются статистические данные, позволяющие подтвердить успешное воспроизводство продукта и процесса на новом участке.

С учетом перечисленных этапов полная модель переноса технологий может быть представлена следующим образом (Рис. 31):

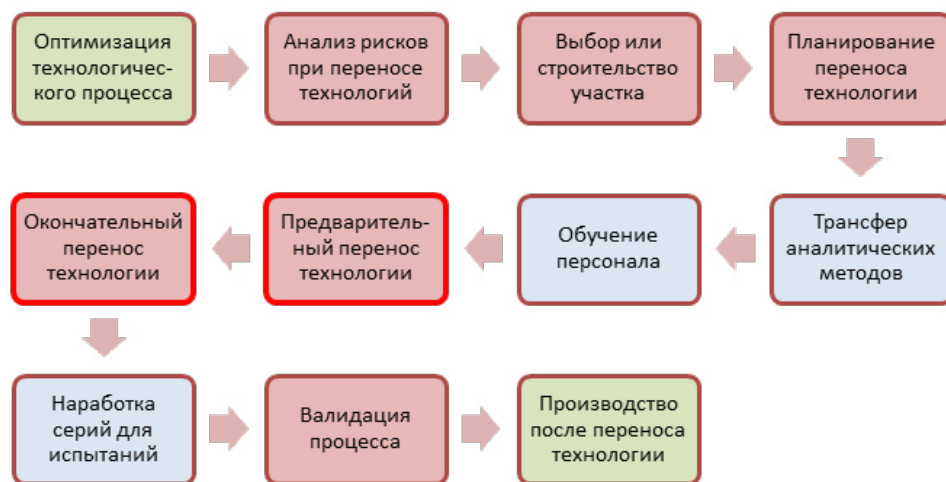


Рис. 31. Модель переноса технологий

Примерный календарный план выполнения этих этапов переноса технологий приведен на схеме (Рис. 32).

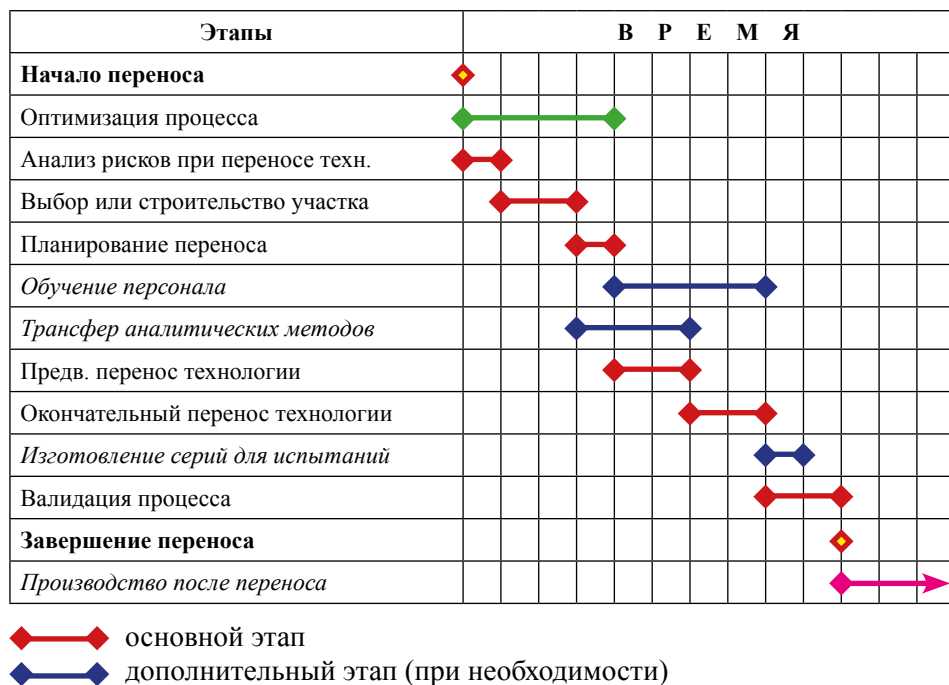


Рис. 32. Примерный календарный план выполнения мероприятий по переносу технологий

В этой модели этап оптимизации процесса выполняется для завершения изучения процесса, определения окончательных параметров и подготовки исходных данных для переноса технологии. Этап выполнения переноса разбит на два последовательных этапа – предварительный и окончательный перенос – необходимость которых обусловлена наличием двух участвующих в переносе сторон с различным уровнем опыта, знания и понимания процесса и условий производства на участке. Содержание и проведение каждого этапа рассмотрено далее более подробно.

#### 5.1.6.1. Оптимизация технологического процесса

Оптимизация процесса является подготовительным этапом при переносе технологий и фактически может осуществляться уже до принятия решения о переносе. Оптимизация подтверждает готовность технологического процесса и продукта к переносу и фиксирует состояние разработки продукта на этот момент, а полученные данные и информация составляют основу для Досье переноса технологии. За эту подготовительную фазу полностью отвечает передающая сторона, поэтому она может выполняться ею самостоя-

тельно до начала совместных мероприятий сторон по переносу технологии, но должна быть полностью завершена, по крайней мере, до утверждения протокола переноса.

При переносе технологий со стадии разработки в промышленное производство оптимизация должна быть проведена для процесса, который использовался для получения серий продуктов для клинических исследований (пилотное производство) и/или для процесса, уже предназначенного для производства готового коммерческого продукта. На этой стадии разработки процесса уже должен быть установлен (заморожен) окончательный метод синтеза ФС и имеются в наличии валидированные аналитические методы. Это гарантирует, что не будет происходить больших изменений в свойствах ФС, и на основании методов контроля может быть сделано надежное заключение о качестве ФС. В то же время еще возможно внесение каких-либо изменений, необходимость которых будет определена при оптимизации, включая аналитические методы контроля.

В этом случае в фазе оптимизации технологический процесс должен быть отработан и закончен как минимум в пилотном масштабе, составляющем не менее 1/10 от объема коммерческой серии. При этом могут использоваться данные и результаты, полученные при выпуске пилотных серий, либо должны быть выполнены тестовые прогоны на основе подготовленной документации со стадии разработки.

В случае переноса технологий со стадии лабораторной разработки на пилотное производство технологический процесс должен быть отработан и проведен в лабораторном масштабе, составляющем не менее 1/1000 от планируемого объема коммерческих серий.

В документацию по результатам оптимизации должны быть включены как минимум отчеты о разработке и технологический регламент (лабораторный, опытно-промышленный или промышленный). Также по завершении фазы оптимизации передающей стороной должны быть подготовлены Досье переноса технологии и шаблоны досье на серию в соответствии с требованиями GMP. Оптимизация процесса должна быть завершена производством передающей стороной нескольких серий, изготовленных с применением предельных значений критических параметров разработанного процесса (пограничных серий). Заполненные досье этих серий прилагаются к документации по переносу технологий. Полученные на этапе оптимизации данные должны быть учтены в окончательной версии Досье переноса технологии и технологического регламента (лабораторного или опытно-промышленного).

При переносе промышленной технологии на другой производственный участок в фазе оптимизации процесса необходим только ретроспективный анализ производства продукта и составление Досье переноса технологии. Для включения в это досье могут быть использованы имеющиеся данные из производства (промышленный регламент, шаблоны досье на серию и заполненные досье на серию для выпускаемого продукта, отчеты о валидации процесса).

В случае отсутствия у передающей стороны технологического регламента (например, если она находится за пределами Российской Федерации) должны использоваться документы, содержащие аналогичную информацию о продукте и процессе, такие как производственная рецептура и технологические инструкции, оценочные листы по промышленной безопасности, охране здоровья персонала и окружающей среды, и другие.

#### *5.1.6.2. Анализ рисков при переносе технологий*

Рекомендуется осуществлять идентификацию и анализ рисков и снижение их степени как можно раньше, потому что отдельные действия по снижению степени рисков могут быть достаточно длительными по времени их выполнения и, следовательно, могут привести к существенным задержкам при переносе технологии. Обычно риски определяются соответствующими специалистами в узкой области знаний и специально привлекаемыми представителями передающей и принимающей стороны (технические специалисты/эксперты в области технологии, производства, качества, инженеры-технологи, инженеры по технической эксплуатации, автоматизации, материалам/снабжению, специалисты в области охраны труда, специалисты по аналитике и т.д.). Это достигается посредством проведения совещаний для получения информации обо всех отличиях или сходствах между передающей и принимающей стороной.

Для идентификации рисков определяются потенциальные отказы или отклонения для факторов и компонентов систем, участвующих в переносе технологии. После этого на основании вероятности и способности обнаружения таких отклонений определяется общая степень риска. Документально должно быть обоснована градация параметров оценки риска (критичность, вероятность, способность обнаружения) и классификация величины приоритетности риска.

Риски с низкой величиной приоритетности могут считаться приемлемыми. Для рисков с более высокой величиной приоритетности необходимо либо обосновать их приемлемость, либо определить требуемые меры по снижению уровня риска. Эти меры должны быть включены в план переноса технологии и реализованы в процессе выполнения переноса технологии.

Анализ рисков может и должен повторяться и применяться на различных этапах переноса технологий, таких как оптимизация и масштабирование процесса, выбор или проектирование производственного участка, планирование переноса технологий.

#### *5.1.6.3. Выбор/строительство производственного участка*

Оценка и выбор производственного участка включает также начальное определение требований передающей стороны к этому участку в объеме, приведенном в разделе 0. После выбора наиболее подходящего производственного участка может быть проведено дополнительное совместное изучение возможностей принимающей стороны. Принимающая сторона должна быть в состоянии при необходимости подстроить предполагаемые мощности производства.

Принимающая сторона должна выявить существующие различия помещений, систем и производственной мощности и обсудить с передающей стороной эти различия для понимания их возможного влияния на способность проводить процесс при условии достижения требуемого качества продукта. Анализ несоответствий должен идентифицировать необходимость адаптации существующего оборудования, или приобретения нового, или изменения процесса, чтобы можно было воспроизвести передаваемый процесс на выбранном участке. Должны быть выполнены требования GMP, а также рассмотрены запланированные объемы производства и объем серий (например, те же самые, масштабированные или кампаниями). Факторы для сравнения включают:

- минимальную и максимальную мощность;
- материал конструкции оборудования и систем;
- критические рабочие параметры;
- критические компоненты оборудования (например, фильтры, дисплеи, датчики давления или температуры);
- критические показатели качества;
- диапазон применения.

Для более подробного изучения различий между требованиями передающей стороны к производственной площадке и фактическими условиями принимающей стороны может быть проведен анализ рисков, в объем которого включаются технологический процесс и необходимые вспомогательные процессы производства продукции, а также другие критические компоненты и факторы. Те из них, для которых будет идентифицирован высокий уровень риска для качества продукции, должны быть наиболее тщательно изучены при аудите производственной площадки передающей стороной. По результатам аудита должен быть подготовлен план мероприятий по устранению обнаруженных несоответствий производственной площадки. В некоторых случаях для переноса технологий может быть принято решение о проектировании и строительстве нового производственного участка.

На основе информации, полученной от передающей стороны, принимающая сторона должна в ходе переноса технологий разработать соответствующие стандартные операционные процедуры и документацию до начала производства. Принимающая сторона должна проверить информацию по оборудованию и системам, предоставляемую передающей стороной вместе с ее инвентарным перечнем, включая статус квалификации (IQ/OQ/PQ), и провести подробное сравнение оборудования на обоих участках в отношении его функциональности. Передающая и принимающая сторона должны совместно проверить, чтобы были в наличии удовлетворительно выполненные протоколы квалификации оборудования и помещений (IQ/OQ) на участке принимающей стороны.

#### *5.1.6.4. Планирование переноса технологий*

Во время этапа планирования необходимо определить и согласовать объем и время переноса, сформировать команду по переносу технологий,

с учетом собранной и проанализированной информации. Затем подготавливается план переноса, являющийся основным документом, излагающим мероприятия при переносе, в котором перечисляются и описываются последовательные этапы переноса технологий. Этот план должен включать:

- цели и объем переноса технологий;
- ключевой персонал обеих сторон и его ответственность;
- сравнение материалов, методов и технических средств у передающей и принимающей стороны;
- стадии переноса с перечислением основных мероприятий, которые должны быть на них выполнены, и указанием документов и критериев, подтверждающих удовлетворительное выполнение каждой стадии до начала следующей;
- идентификацию критических контрольных точек;
- указание о необходимости и организации трансфера аналитических методов;
- вопросы обучения персонала принимающей стороны;
- информацию об опытных производственных сериях, сериях для изучения стабильности продукта и валидации процесса;
- контроль изменений для каких-либо обнаруженных отклонений при переносе;
- оценку конечного продукта;
- мероприятия для сохранения архивных образцов активных субстанций, промежуточных и готовых продуктов, а также информацию о стандартных образцах, если необходимо.

План переноса технологий должен быть согласован всеми ключевыми участниками проекта по переносу, передающей и принимающей стороной, и утвержден уполномоченными руководителями обеих сторон.

На этапе планирования должно быть также подготовлено соглашение о переносе технологий, включающее следующие разделы:

- Описание цели и объема переноса технологий.
- Описание необходимых мероприятий.
- Календарный план и срок действия.
- Меры по очистке и предупреждению перекрестного загрязнения для переносимого продукта и для других продуктов на участке.
- Оценка качества технических средств передающей стороны.
- Соглашение о качестве (отдельный документ).
- Вопросы промышленной безопасности, охраны здоровья персонала и окружающей среды.
- Организация обучения персонала принимающей стороны.
- Необходимые инвестиции и инициативы.
- Назначение ответственных ключевых лиц и подразделений с обеих сторон, с распределением ответственности.
- Необходимые документы и исходные данные, предоставляемые передающей стороной.

- Необходимые документы, составляемые при переносе технологий для подтверждения надлежащего выполнения переноса и соответствия регуляторным требованиям, включая необходимость заключительного отчета или иного документа.

- Порядок взаимодействия сторон после завершения переноса технологий.

Соглашение должно ссылаться на план переноса технологий или включать его в качестве приложения. Подписание соглашения (договора) о переносе технологий является формальным завершением этапа планирования и началом переноса.

#### *5.1.6.5. Обучение персонала принимающей стороны*

Уровень квалификации персонала и объем необходимого обучения может быть идентифицирован на этапе выбора производственного участка и затем закреплён в соглашении о переносе технологий. Объем и порядок проведения обучения зависит от многих обстоятельств, но, как правило, определяется передающей стороной, которая является владельцем процесса и информации о нем.

Поскольку обучение персонала является составной частью протокола переноса технологий с закреплением обязательств сторон в соглашении о переносе, то оно может быть начато только после подписания этого соглашения. Обучение должно быть завершено до начала самостоятельного выполнения процесса персоналом принимающей стороны.

#### *5.1.6.6. Трансфер аналитических методик*

Трансфер аналитических методов должен быть инициирован до начала выполнения мероприятий по переносу, т.е. фактически он должен начинаться после окончательного выбора производственного участка. Как правило, оснащение контрольных лабораторий, уровень подготовки персонала ОКК и применяемые методы контроля более однородны для разных предприятий по сравнению с технологическими процессами и производственными системами. По этой причине трансфер аналитических методов не требует длительного предварительного планирования, хотя по своему содержанию аналогичен переносу технологий. При необходимости он должен включать идентификацию и анализ различий в оснащении, подготовке персонала и применяемых методиках контроля, а также необходимое обучение персонала. Это требуется также в том случае, если передающая сторона применяет специфические (нефармакопейные) или инновационные методы контроля, или использует какие-либо уникальные приборы для проведения испытаний.

Для трансфера аналитических методов передающей стороной должен быть подготовлен протокол, определяющий стадии трансфера. Принимающая сторона должна получить и рассмотреть аналитические методы до начала их трансфера. Передающая и принимающая сторона должны фор-



мально согласовать критерии успешности до начала трансфера метода. Эти критерии должны быть основаны на применении метода, его валидации и ретроспективных данных, имеющихся у передающей стороны. Как часть предшествующих трансферу мероприятий передающая сторона должна предоставить все имеющиеся валидационные отчеты вместе с другими отчетами по изучению надежности (робастности) методов.

Передающая сторона должна провести обучение методам контроля для принимающей стороны. Оно должно включать обзор методов и протокола трансфера, а также по возможности работ в лаборатории. Обучение должно быть задокументировано. Если это возможно, принимающая сторона должна провести выполнение методов и выявить те пункты, которые могут потребовать решения до завершения протокола трансфера методов.

После завершения трансфера аналитических методов передающая и принимающая сторона должны подготовить совместный отчет. Отчет о трансфере должен содержать заключения об успехе трансфера аналитических методов и подтверждать, способна ли принимающая сторона быть квалифицирована для проведения каждого аналитического метода. Любые отклонения должны быть обсуждены и отражены в отчете о трансфере.

Желательно завершение трансфера аналитических методов до начала изготовления серий при переносе технологий. Однако поскольку в ходе трансфера может потребоваться внесение изменений в отбор проб или проведение испытаний, то формальной границей окончания трансфера аналитических методов является начало изготовления серий принимающей стороной, когда в процесс и аналитические методы уже не должны вноситься изменения.

#### *5.1.6.7. Перенос и масштабирование процесса*

Перенос технологий одновременно может включать масштабирование процесса. В случае отсутствия реального масштабирования при переносе технологий, например, при переносе товарного продукта на другой участок для производства по контракту, этот этап означает адаптацию процесса и продукта при переносе, для достижения уверенности в том, что учтены имеющиеся различия в оснащении участков и другие существенные различия между передающей и принимающей стороной.

На этапе переноса и масштабирования должно быть доказано, что предназначенный для переноса процесс будет воспроизводиться в заданном окончательном масштабе в условиях и на оборудовании, имеющихся у принимающей стороны. Для этого процесс должен быть воспроизведен на участке, выбранном и подготовленном для переноса технологий, как передающей, так и принимающей стороной. Поэтому этап переноса и масштабирования разбивается на две фазы: **предварительный** и **окончательный** перенос. Фактически речь идет о двукратном повторении процесса с изготовлением серий продукта, но эти похожие части имеют разные задачи, распределение ответственности и другие принципиальные отличия, которые перечислены в таблицах (Табл. 19, 20).

Табл. 19. Ответственность передающей и принимающей стороны за предварительный и окончательный перенос

Мероприятия	Передающая сторона	Принимающая сторона
<i>Предварительный перенос</i>		
подготовка протокола	да	нет
согласование протокола	да	нет
проведение процесса	да	да
документирование процесса	да	нет
<i>Окончательный перенос</i>		
подготовка протокола	нет	да
согласование протокола	да	да
проведение процесса	нет	да
документирование процесса	нет	да

Табл. 20. Различия мероприятий при предварительном и окончательном переносе

Мероприятия	Предварительный перенос	Окончательный перенос
Масштабирование процесса	да	нет
Адаптация и изменение процесса и продукта	да	нет
Адаптация аналитических методов	да	нет
Обновление Досье переноса технологии	да	нет
Подготовка шаблонов Досье на серию	да	нет
Изучение критических параметров процесса	да	да
Разработка и утверждение СОП и инструкций	нет	да

Необходимость такого подхода к выполнению переноса объясняется следующими обстоятельствами:

1) Передающая сторона обладает всей информацией, знаниями и опытом о продукте и процессе, но имеет только общие представления об условиях производства и оборудовании на участке принимающей стороны;

Принимающая сторона хорошо знает оборудование и условия производства на участке и имеет опыт работы на нем, но знание продукта и процесса у ее специалистов основываются только на сведениях, изложенных в Досье переноса технологии.

Проведение переноса в два этапа позволяет последовательно воспроизвести процесс на новом участке и обеспечить его дальнейшее выполнение сотрудниками этого участка.

Целью **предварительного переноса** является демонстрация того, что выбранный процесс может быть воспроизведен на оборудовании и в условиях принимающей стороны. Предварительный перенос должен быть проведен в соответствии с протоколом, подготовленным передающей стороной

(владельцем процесса) и основанным на имеющейся документации по разработке, Досье переноса технологии и опытах по оптимизации процесса. За проведение и документирование предварительного переноса отвечает передающая сторона, но принимать участие в выполнении этой стадии должен персонал как передающей, так и принимающей стороны.

При выполнении предварительного переноса процесс повторяется необходимое количество раз для получения параметров процесса и показателей продукта, которые соответствуют спецификациям на продукт и процесс, приведенным в протоколе. При необходимости в процесс могут быть внесены изменения, в соответствии с процедурой управления изменениями. В качестве результата должны быть сформулированы предложения по параметрам стандартного процесса для окончательного переноса. Внесенные в процесс изменения также включаются в обновленную версию Досье переноса технологии.

Во время предварительного переноса передающая сторона, имеющая знание и понимание процесса, воспроизводит процесс на незнакомом ей участке, что дает ей возможность оценить различия, влияющие на проведение и контроль процесса, и провести необходимую адаптацию. Одновременно для персонала принимающей стороны эта фаза служит в качестве практического ознакомления с процессом. Кроме того, если имеет место масштабирование процесса, то передающая сторона на этой фазе воспроизводит процесс в окончательном масштабе, в соответствии с мощностью оборудования на участке, и должна оценить надежность процесса в новом масштабе и довести ее до требуемого уровня. Процесс должен быть воспроизведен такое количество раз, которое позволит сделать вывод о пригодности процесса для получения продукта надлежащего качества, и определить все необходимые параметры для достижения такого состояния.

**Окончательный перенос** проводится уже персоналом принимающей стороны и в соответствии с протоколом переноса, подготовленным принимающей стороной и согласованным с передающей стороной. За проведение и документирование окончательного переноса отвечает принимающая сторона.

Эта фаза служит в качестве демонстрации и подтверждения адекватной передачи всей необходимой информации и знаний между сторонами, так чтобы не осталось «скрытых» аспектов, которые могут повлиять на эффективность процесса и качество продукта. Принимающая сторона должна воспроизвести процесс на основе информации, переданной ей до начала этой фазы, и практического опыта, полученного при участии в фазе предварительного переноса. В данном случае преимуществом принимающей стороны является лучшее знание производственных систем, на которых осуществляется технологический процесс.

При окончательном переносе осуществляется установление и отработка стандартного процесса, для чего изготавливается несколько опытных серий, в которых изучаются критические параметры процесса. Это подразумевает проведение процесса при различных экстремальных значениях параметров.

При научном обосновании эти пограничные испытания могут быть проведены путем изучения «наихудшего случая», когда изучается все параметры в одном опыте на «верхнем» пределе, а в другом – на «нижнем» пределе, вместо того чтобы проверять отдельно экстремальные значения для каждого параметра.

Критериями успешности для испытаний при окончательном переносе является соответствие изготовленных серий заданным спецификациям. Кроме того, следует подтвердить, что производство при пограничных условиях не повлияло на стабильность продукта. Окончательный перенос заканчивается изготовлением одной серии при проведении установленного стандартного процесса в пределах полученных пограничных значений параметров, которая будет отвечать утвержденной спецификации для выпуска продукта. Результаты и заключение переноса документируются в отчете, подготовленном принимающей стороной.

#### *5.1.6.8. Изготовление серий для испытаний*

Изготовление серий продукта для испытаний необходимо в случае переноса технологий для новых, еще незарегистрированных продуктов, для изучения их стабильности и установления срока годности. Оно должно проводиться на участке и на оборудовании, предназначенном для промышленного производства, с использованием стандартного процесса и окончательной производственной рецептуры продукта. Также изготовление серий на этапе переноса технологий может быть необходимо для проведения клинических исследований.

Необходимость производства серий для изучения стабильности или клинических исследований и число серий определяются установленными требованиями к регистрации лекарственных средств и испытаниям стабильности.

#### *5.1.6.9. Валидация процесса и завершение переноса*

Валидация процесса является завершающей стадией переноса технологий, на которой процесс окончательно верифицируется путем изготовления трех последовательных серий, все из которых должны соответствовать утвержденным спецификациям продукта. За проведение и документирование валидации процесса в соответствии с требованиями GMP отвечает принимающая сторона. Положительные результаты валидации подтверждают успешное завершение переноса технологий, т. к. это означает, что достигнута цель переноса, то есть на участке принимающей стороны воспроизводится процесс в соответствии с требованиями GMP и получается продукт, соответствующий спецификациям.

Протокол валидации должен быть подготовлен принимающей стороной с учетом исходных данных от передающей стороны, которая может быть включена в согласование или утверждение этого документа. Требуется также согласование того, какие стадии процесса требуют валидации, например, все зарегистрированные стадии или только те, которые являются

критическими для качества продукта. В случае переноса коммерческого продукта с одного участка на другой должны быть также установлены критерии для демонстрации эквивалентности с прежде производимым продуктом. Протокол валидации должен учитывать результаты анализа рисков, и в него должны быть включены для проверки операции технологического процесса, окружающие условия и факторы, создающие наибольший риск для качества продукции.

К моменту проведения валидации у принимающей стороны должны иметься внутренние утвержденные шаблоны досье на серию, а также стандартные операционные процедуры (СОП) и технологические инструкции для производства и упаковки переносимого продукта. Эти документы должны быть подготовлены после тщательной оценки соответствующих документов передающей стороны и учитывать специфические отличия, которые могут иметься между участками передающей и принимающей стороны (между разработкой и производством или между двумя производственными участками). Кроме того, должны быть пересмотрены и обновлены существующие СОП на участке принимающей стороны для включения в них положений и требований, относящихся к переносимому продукту и процессу.

Успешное проведение валидации процесса должно быть задокументировано в отчете. После этого, в соответствии с требованиями GMP, возможно самостоятельное производство и выпуск перенесенного продукта принимающей стороной. Завершение переноса технологии подтверждается в заключительном отчете о переносе, составленном и подписанном обеими сторонами. Этот отчет служит формальным документальным подтверждением того, что перенос технологии удовлетворительно завершен. В отчете должны быть резюмированы объем переноса, выполнение критериев успешности, установленных в протоколе переноса и достигнутых фактически у передающей и принимающей стороны, и окончательное заключение о переносе. Должны быть перечислены возможные несоответствия и там, где необходимо, приняты или предложены соответствующие меры для их устранения.

#### *5.1.6.10. Документация по переносу технологий*

Документация по переносу технологии подготавливается и составляется на каждом из перечисленных этапов. Разработка документации и обращение с ней должны осуществляться в соответствии с принципами надлежащей практики документального оформления, изложенной в Правилах GMP [84]. Хранение и архивация документации по переносу технологий должно осуществляться таким образом, чтобы обеспечить ее наличие и использование в месте применения и быстрый доступ при запросе со стороны регуляторных органов.

#### *5.1.6.11. Производство после переноса*

Этот этап выходит за рамки переноса технологий. Однако он является необходимым с точки зрения прослеживаемости жизненного цикла продук-

та. Ответственность и степень участия передающей стороны на этапе производства после переноса регулируется соответствующими соглашениями между сторонами, составленными на этапе переноса технологий или последующего производства. Окончательная ответственность лежит на владельце регистрационного удостоверения на продукт.

В случае передачи продукта с разработки на производство передающая сторона должна поддерживать коммуникацию с производителем продукта (принимающей стороной) в случае возникновения каких-либо отклонений от качества продукта или проведения процесса, а также любых других непредвиденных инцидентов с продуктом. Ответственность передающей стороны на этом этапе обычно указывается в соглашении о переносе.

В случае переноса технологий на другой производственный участок (производство по контракту) ответственность передающей и принимающей стороны после переноса технологий описывается в контракте на производство продукта, заключаемом между сторонами. В нем могут быть дополнительно указаны мероприятия и ответственность сторон, относящиеся к мониторингу процесса и помощи в случае обнаружения или возникновения отклонений процесса от заданных параметров, и продуктов – от спецификаций.

#### **5.1.7. Методические рекомендации по переносу технологий**

На основании предложенной модели разработаны методические рекомендации по переносу технологий (Приложение А). Они предназначены для применения в сфере деятельности по организации разработки и производства лекарственных средств, вне зависимости от отраслевой принадлежности, юридического статуса или формы собственности производителя, разработчика или владельца регистрационного удостоверения на лекарственный препарат и/или лицензии на производство лекарственных средств, действующих на территории Российской Федерации. Разработанные рекомендации направлены на оказание методической помощи различным участникам, вовлеченным в процесс переноса технологий лекарственного средства, включая разработку продукта и технологического процесса, и организацию его производства. В методических рекомендациях рассматриваются основные вопросы, которые должны быть выполнены и учтены передающей и принимающей стороной при переносе технологий:

- объем информации, которая должна быть подготовлена для переноса технологии;
- организация переноса технологий;
- критерии успешности, по которым можно оценить результаты переноса технологий, соответствие продукта спецификации и требованиям регистрационного досье, и выполнение необходимых нормативных и регуляторных требований;
- документация, которая должна быть подготовлена и составлена до начала и в течение выполнения переноса технологий, для демонстрации и подтверждения успешного переноса.

Организация переноса технологий в производстве лекарственных средств рассмотрена в методических рекомендациях с точки зрения достижения качества, безопасности и эффективности лекарств. Они не включают рассмотрение юридических, финансовых или коммерческих вопросов, связанных с коммерциализацией разработок и трансфером технологий в области фармацевтического и биотехнологического производства.

## **5.2. Проектирование производства при переносе технологий**

### **5.2.1. Необходимость разработки проекта производственного участка**

Во многих случаях составной частью переноса технологий является проектирование производственного участка. Необходимость в разработке проекта для нового или реконструкции существующего участка производства лекарственных средств в России возникает в следующих случаях:

- Строительство новых производственных участков российскими фармацевтическими компаниями, как диверсификация и расширение бизнеса по производству и распределению лекарственных средств на российском рынке.

- Реконструкция и/или расширение производства российскими фармацевтическими предприятиями, для увеличения объема производства зарегистрированных и новых лекарственных препаратов, а также для достижения соответствия производства современным техническим и регуляторным требованиям.

- Строительство новых производственных участков международными фармацевтическими компаниями для упаковки и/или производства в России своих зарегистрированных лекарственных препаратов, с целью их реализации на российском рынке.

- Перенос производства или упаковки зарегистрированного лекарственного препарата, выпускаемого фармацевтической компанией (обычно зарубежной), на существующий производственный участок в России (контрактное производство).

Эти различные случаи проектирования производства лекарственных средств требуют разных затрат, подходов, и объема мероприятий по разработке и переносу технологий. В таблице рассмотрены варианты для разных типов продуктов в сочетании с различными вариантами проектирования производственных участков (Табл. 21). Как видно из таблицы, при любом типе продукта и участка существует необходимость выполнения мероприятий по переносу технологий. А строительство новых и реконструкция существующих участков должно начинаться с проектирования.

Табл. 21. Необходимые мероприятия по разработке и переносу технологий для различных типов продуктов и участков

Тип производства	Разработка		Перенос технологий				
	Разработка продукта	Разработка процесса	Исходные данные	Масштабирование	Трансфер аналитических методов	Перенос технологий	Проектирование
<b>Новый продукт</b>							
Новый участок (новое производство)	x	x	x	x	x	x	x
Реконструкция участка (расширение ассортимента)	x	x	x	x	x	x	x
Существующий участок (собственное производство)	x	x	x	x	–	x	–
Существующий участок (контрактное производство)	x	x	x	x	x	x	–
<b>Воспроизведенный новый продукт</b>							
Новый участок (новое производство)	–	x	x	x	x	x	x
Реконструкция участка (расширение ассортимента)	–	x	x	x	–	x	x
Существующий участок (собственное производство)	–	x	x	x	–	x	–
Существующий участок (контрактное производство)	–	–	x	x	x	x	–
<b>Выпускаемый продукт</b>							
Новый участок (расширение / локализация)	–	–	x	–	x	x	x
Реконструкция участка (модернизация)	–	–	x	x	x	x	x
Существующий участок (контрактное производство)	–	–	x	–	x	x	–
<b>Только упаковка (вторичная)</b>							
Новый участок (локализация)	–	–	x	–	x	x	x
Существующий участок (контрактное производство)	–	–	x	–	x	x	–

Основные обязательные требования к проектной документации для объектов капитального строительства установлены Положением о составе разделов проектной документации и требованиях к их содержанию [105]. Согласно этому положению проектная документация на объекты капитального



строительства и все проектные решения (архитектурные, конструктивные и объемно-планировочные, технологические, инженерные системы и др.) разрабатываются на основе задания и исходных данных на проектирование, выданных заказчиком.

При этом основной акцент при проектировании объектов капитального строительства в России делается на соблюдение требований, которые проверяются в ходе государственной экспертизы разработанной проектной документации: соответствие требованиям технических регламентов, санитарно-эпидемиологическим, экологическим требованиям, требованиям государственной охраны объектов культурного наследия, требованиям пожарной, промышленной, ядерной, радиационной и иной безопасности, а также результатам инженерных изысканий [103]. Требования и исходные данные заказчика также учитываются при подготовке и выполнении проекта, и входят в качестве составной части в разделы проектной документации.

### 5.2.2. Состав задания на проектирование

Целью данного исследования в отношении проектирования участков по производству лекарственных средств при переносе технологий должно стать установление необходимых требований к проекту в задании на проектирование, на основе характеристик продуктов и процессов, планируемых к производству, и при соблюдении обязательного порядка и положений о проектной документации, закрепленных нормативными документами Российской Федерации.

Согласно изложенным выше подходам, производственный участок может рассматриваться как сложная производственная система, включающая в себя помещения, оборудование, инженерные системы и другие компоненты, необходимые для надлежащего функционирования этой системы. Задание на проектирование производственного участка, таким образом, можно рассматривать как спецификацию требований пользователя, для составления которой могут использоваться подходы в установлении требований к производственным системам, изложенные в главе 6.1.

Наиболее значительную часть этой спецификации составляют обязательные инженерные требования, которые должны быть выполнены при разработке проекта в соответствии с Положением о составе разделов проектной документации [105]. При анализе состава проектной документации в этом документе можно выделить три группы требований:

1. Требования, которые определяются заказчиком и должны или могут быть включены в задание на проектирование как входные параметры.
2. Данные, которые собираются и выясняются при подготовке исходно-разрешительной документации.
3. Сведения, которые должны быть включены в состав проектной документации в результате выполнения проекта.

Первые из них представляют собой требования заказчика и должны быть включены в состав задания на проектирование. Они были выявлены при ана-

лизе Положения о составе разделов проектной документации [105]. Также для составления этих требований было использовано Пособие по подготовке заданий на проектирование объектов капитального строительства [130], выпущенное ОАО «Центринвестпроект». Эти требования образуют блок обязательных инженерных и нормативных требований, включение которых в задание на проектирование необходимо для соблюдения требований к проектной документации, проверяемых в ходе государственной экспертизы.

Кроме инженерных требований, относящихся к разделам проектной документации, указанным в Положении, в спецификацию требований к производственному участку (задание на проектирование) должны быть включены важные регуляторные требования, такие как Правила надлежащей производственной практики (GMP), санитарные правила и нормы, действующие в отношении определенных категорий продукции, экологические и другие требования.

В задание на проектирование должны быть также включены специальные требования заказчика. Они могут относиться, например, к организации труда и рациональному использованию ресурсов на производственном участке, выбору поставщиков и субподрядчиков, использованию современных научно-технических достижений, финансовым ограничениям и другим.

Для внедрения в методологию составления задания на проектирование современных методов к изложению требований к производственным системам необходимо установление непосредственной связи требований с качеством продукции и целью ее использования на основе научного знания и понимания продукта и процесса, а также выбор и формулирование требований путем анализа факторов и рисков, влияющих на качество продукции.

Основой для научного знания и понимания процесса производства лекарственных средств являются характеристики продукта, исходных материалов, промежуточных продуктов, а также параметры технологических процессов, которые в совокупности образуют технологические исходные данные. Определение и учет критических требований, влияющих на качество продукции, эффективность процессов и функционирование производства, может быть выполнено при помощи анализа рисков для критических факторов, задаваемых продуктами и процессами. Одновременно такой анализ позволяет уже на стадии формулирования требований и выполнения проекта внедрить меры по снижению наиболее значительных рисков и тем самым избежать возникновения нежелательных ситуаций или снизить их воздействие на качество продукции уже на ранних стадиях жизненного цикла производства.

### **5.2.3. Технологические исходные данные в задании на проектирование**

Как было указано при рассмотрении современных концепций в главе 6.1, спецификация требований к производственной системе должны опираться на исходные данные, связанные с характеристиками продуктов и

технологических процессов. Эти сведения представляют собой технологические исходные данные, которые в конечном счете и определяют соответствие производственного объекта своему назначению.

Учет этих специальных требований на стадии проектирования новых (и реконструкции существующих) производственных участков особенно важен, так как здесь происходит материализация разработанных технологических и проектных решений. В процессе проектирования все технологические и инженерные системы и подсистемы, архитектурные, конструктивные и объемно-планировочные решения согласовываются друг с другом по разным параметрам. Кроме того, при проектировании должны учитываться такие факторы, как расположение и окружающая среда предприятия, источники снабжения средами и энергоносителями, реализация требований безопасности, экономические аспекты и другие, которые могут влиять на изменение технологических и инженерных параметров производства.

Согласно Положению о составе разделов проектной документации [105], технологические решения для объектов производственного назначения представлены в разделе 5, подразделе 7. В требованиях, перечисленных в этом разделе, можно выделить следующий базовый перечень технологических исходных данных, которые, исполнитель должен получить от заказчика для выполнения проектной документации:

- производственная программа и номенклатура продукции;
- схемы технологических процессов с указанием параметров на каждой стадии;
- постадийные материальные балансы технологических процессов;
- характеристики и источники сырья и материалов для производства;
- параметры и характеристики продукции;
- параметры и характеристики основного технологического оборудования;
- вспомогательное оборудование и системы;
- требуемая степень автоматизации процессов;
- вид, количество и состав отходов производства, способы утилизации, класс опасности;
- количество и состав вредных выбросов в атмосферу и сбросов в водные источники;
- планируемые мероприятия по охране труда.

Все указанные исходные данные содержатся в технологическом регламенте, который согласно российским требованиям должен быть разработан на каждое предполагаемое к выпуску лекарственное средство и наличие которого требуется в соответствии с законом об обращении лекарственных средств [106] и положением о лицензировании производства лекарственных средств [101]. Технологический регламент – это обширный документ, который представляет собой одно из важных существенных различий между системами документации по разработке, регистрации и производству лекар-

ственных средств в России и за рубежом. Требования к порядку разработки, содержанию, согласованию и утверждению технологических регламентов производства лекарственных средств определены в отраслевом стандарте [120] и являются обязательными для предприятий и организаций Российской Федерации, разрабатывающих и выпускающих лекарственные средства, независимо от ведомственной принадлежности, юридического статуса и форм собственности.

Требования технологического регламента должны обеспечивать заданное качество выпускаемой продукции, оптимальный технологический режим, рациональное использование материальных, топливно-энергетических и трудовых ресурсов, правильную эксплуатацию и сохранность оборудования, исключение возможности возникновения аварий и загрязнения окружающей среды, безопасность ведения производственного процесса. Согласно положениям отраслевого стандарта [120], регламент производства лекарственного средства используют в качестве основного документа в том числе при **составлении исходных данных для проектирования промышленного производства.**

Соответствующие технологические регламенты (лабораторный, опытно-промышленный, пусковой и промышленный) разрабатываются в процессе создания лекарственного средства, последующего масштабирования и постановки на производство. Технологический регламент включает такую информацию о продукте и технологическом процессе, как характеристика продукта, химическая и технологическая схема производства, аппаратурное оснащение и спецификация оборудования, постадийное описание процесса с материальным балансом и контролем производства. Кроме того, регламент является комплексным документом и в него включены также разделы, посвященные переработке и обезвреживанию отходов производства, охране окружающей среды с характеристиками и количествами жидких, твердых и газообразных отходов и выбросов; вопросы безопасной эксплуатации производства с указанием пожаро- и взрывоопасных свойств материалов и продуктов, обращающихся в производстве, токсических свойств и санитарно-гигиенических характеристик сырья и продукции, категорий взрыво-пожароопасности зданий и помещений; технико-экономические нормативы.

Однако сведения, содержащиеся в технологическом регламенте, не могут дать необходимую полную картину для разработки проекта. В частности, в нем не отражены такие важные исходные данные о продукте и процессе, как свойства активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, используемые методы контроля материалов и продуктов, сведения о квалификации оборудования и другие.

Необходимый базовый объем исходных данных о продукте и процессе может быть определен на основе перечня требований в Досье переноса технологии (см. 5.1.5.1), в котором можно выделить составляющие, необходимые для проектирования (Табл. 22).

**Табл. 22.** Исходные данные из Досье переноса технологии для включения в задание на проектирование

№ п/п	Составляющие разработки продукта и процесса	Исходные данные для задания на проектирование
1	Подробная характеристика продукта	✓
2	Данные по стабильности препарата	–
3	Промышленная безопасность, охрана труда и окружающей среды	✓
4	Свойства и характеристики АФС	✓
5	Свойства и характеристики вспомогательных веществ	✓
6	Описание технологического процесса	✓
7	История разработки продукта и процесса	✓
8	Упаковочно-укупорочная система	–
9	Валидация процесса	–
10	Очистка от продукта	✓
11	Оборудование и инженерные системы	✓

#### 5.2.4. Вспомогательные мероприятия при проектировании

Очень часто при составлении задания на проектирование заказчик еще не имеет полного набора информации, который позволил бы сформулировать и изложить в задании все необходимые требования для проекта производственного участка. Это может относиться, например, к производственной программе, т.е. ассортименту лекарственных средств, предполагаемых к выпуску на проектируемом участке, к свойствам исходного сырья и продуктов, а также к необходимым техническим и технологическим решениям в отношении процесса и проектируемого производственного участка. Также не всегда очевидна связь и влияние требований, включаемых в задание, с влиянием на продукты и процессы. Особенно актуально это для сложных многостадийных технологических процессов и для производства ФС, где не всегда очевидно влияние того или иного параметра или фактора на качество готовой продукции или лекарственного препарата.

В этом случае заказчику необходимо использовать дополнительные инструменты и ресурсы, к которым можно отнести, например, следующие:

1. Проведение предварительной концептуальной проработки проектных решений (разработка концептуального проекта);

1. Проведение анализа рисков для качества продукции, с определением мер по устранению или снижению неприемлемых рисков в проекте.

1. Эти меры в значительной степени могут помочь при составлении задания на проектирование и разработке проектной документации.

#### *5.2.4.1. Разработка концептуального проекта*

Разработка концептуального проекта не входит в состав работ по проектированию, требуемых в соответствии с Постановлением №87 [105]. Вместе с тем для сложных производственных объектов, таких как производство лекарственных средств и биотехнологических продуктов, предварительная проработка проектных и технологических решений является жизненно необходимым этапом, особенно если речь идет об инновационных продуктах и технологиях, или нестандартных проектных решениях. В фазу концептуального проекта может также входить начальная стадия изучения выполнимости проекта и места размещения участка в зависимости от рыночных условий и потребностей.

Объем данных в задании на разработку концептуального проекта может быть значительно меньшим по сравнению с заданием для проектной документации, поскольку многие вопросы и требования могут быть определены в ходе разработки концептуального проекта и согласования предварительных проектных решений с заказчиком. Также во время концептуального проекта заказчик может дополнительно провести изучение и доработку недостающих исходных данных, например, по свойствам материалов и продуктов, параметрам и контролю процессов и другим. Результаты концептуального проекта могут быть входными данными для разработки проектной документации.

#### *5.2.4.2. Проведение анализа рисков при проектировании производства*

Для установления требований в задании на проектирование должны использоваться нормативные документы, опыт предыдущих выполненных проектов, рекомендации и руководства, разработанные профессиональными сообществами. Однако в каждом конкретном случае применимость этих требований и их воздействие на продукцию и ее качество могут различаться и поэтому требуют анализа этого влияния, а также устранение или снижение влияния наиболее значительных идентифицированных рисков. О применении анализа рисков для решения этой задачи говорится в документе ICH Q9 [348], где в Приложении II перечислены следующие области применения управления рисками для качества: «Для определения соответствующих зон при проектировании зданий и участков. Для проектирования необходимых инженерных систем (например, пар, газы, энергоснабжение, сжатый воздух, отопление, вентиляция и кондиционирование, вода)».

Таким образом, анализ рисков для качества может успешно использоваться при проектировании производства, а также при составлении задания на проектирование для включения в него определенных требований, позво-

ляющих снизить риски для качества продукции за счет соответствующих проектных решений.

Методы, которые могут применяться для анализа рисков, а также достоверность результатов будут зависеть от глубины и объема знаний о продуктах и процессах. Например, риск перекрестного загрязнения между разными продуктами может зависеть от степени изученности лекарственного взаимодействия препаратов; риск влияния на здоровье персонала будет определяться токсикологическими свойствами субстанций, и т.д. Для проведения анализа рисков должны привлекаться эксперты в соответствующих областях, т. к. оценка рисков всегда представляет собой вероятностный прогноз, точность и надежность которого зависит от опыта и уровня знаний тех, кто делает такие оценки. Важность участия экспертов подчеркивается в стандарте ASTM E2500 [467], и в других публикациях [172, 173].

Меры, которые предлагаются для снижения значительных рисков, могут быть реализованы на разных стадиях жизненного цикла производственной системы и в разных областях. Можно предложить следующую классификацию возможных мер по снижению рисков:

2. Требования к проекту производственного участка: к ним относятся, например, планировочные решения по размещению зон и помещений; уровни защиты и классы чистоты помещений и другие.

3. Требования для включения в спецификации оборудования и инженерных систем: например, в отношении применяемых материалов, систем контроля и управления и др.

4. Меры по повышению управляемости и технологичности процесса: например, дополнительные точки внутривыпускного контроля; степень изоляции оборудования; встроенные системы очистки и др.

5. Включение в объем квалификации и валидации дополнительных испытаний и тестов.

6. Требования к организации и выполнению процедур, которые должны включаться в соответствующие документы (стандартные операционные процедуры, инструкции, методики и т.д.).

Первые три группы мер могут иметь непосредственное отношение к фазе проектирования и, следовательно, должны включаться в состав задания на проектирование или учитываться при выполнении проекта.

### **5.2.5. Методические рекомендации по составлению задания на проектирование и технологических исходных данных**

При разработке методических рекомендаций (Приложение Б) были использованы все рассмотренные выше исходные данные и результаты, которые воплощены в шаблоне задания на проектирование и технологических исходных данных.

Для того чтобы учесть в проекте как обязательные инженерные и нормативные требования, так и специальные требования заказчика, задание на проектирование разделено на 3 части. В первом разделе приведены об-

щие сведения о проекте, такие как название и расположение объекта, планируемые сроки проектирования и строительства, перспективы развития и другие.

Основную и наиболее значительную часть задания на проектирование составляет раздел, содержащий обязательные инженерные требования к проектной документации, сформулированные в нормативных документах. В этом самом обширном разделе задания на проектирование требования изложены в порядке, соответствующем разделам и подразделам проектной документации согласно Положению [105]. Для каждого требования в шаблоне задания на проектирование приведены примеры или перечислены варианты изложения требований в соответствии с действующими нормативными документами и стандартами, а также практикой проектных организаций.

Последний раздел задания на проектирование содержит специальные дополнительные требования, которые не являются обязательными с точки зрения нормативных документов, но важны для заказчика, качества проекта и последующего качества продукции, которая будет производиться на участке.

Технологические исходные данные, образующие основу для всех проектных решений, перечислены в отдельном приложении к заданию на проектирование. Они связаны с задачами переноса технологии и содержат сведения о материалах, продуктах и процессе, которые необходимы для разработки проектно-технологических решений, а также для последующего переноса технологий на проектируемый участок.

На основании проанализированных требований к переносу технологии как важной стадии жизненного цикла лекарственного средства и имеющихся публикаций проведено исследование организации переноса технологий, обеспечивающей достижение надлежащего качества лекарственных средств при последующем производстве. На основе заданных условий и действующих факторов при переносе предложена методология и организация переноса технологий, которая должна приводить к воспроизводимому достижению заданных целей и критериев. Для надежной и полноценной передачи исходных данных и знаний о продукте и процессе предложено формирование Досье переноса технологии, в котором по определенной структуре собрана вся необходимая информация. В качестве обязательного этапа переноса технологий обозначен анализ рисков, при котором оцениваются расхождения между технологическими и процедурными требованиями передаваемой технологии и возможностями принимающей площадки. Определены содержание и порядок выполнения основных этапов при переносе технологий. Разработанная модель организации переноса технологий изложена в виде методических рекомендаций по переносу технологий для обеспечения качества лекарственных средств, которые могут быть использованы как разработчиками и производителями лекарственных средств для внедрения во внутренние процедуры системы качества, так и регуляторными органами при инспектировании производства лекарственных средств.



В качестве важной составляющей переноса технологий рассмотрены технические средства и производственные системы при переносе технологий, а также требования к ним, которые должны быть сформулированы в спецификации требований пользователя или в задании на проектирование. На основе проведенного и изложенного в главе 6.1 изучения состава требований в задании на проектирование, предложен формат задания на проектирование, включающего инженерные требования, регуляторные требования и требования заказчика, с учетом российских норм и стандартов по составу проектной документации. Поскольку требования спецификации должны основываться на знаниях о процессах и продуктах, которые будут производиться на проектируемом участке, то в качестве обязательной составляющей задания на проектирование являются технологические исходные данные, включающие все необходимые сведения для проектирования. Для подготовки технологических исходных данных для проектирования должна использоваться информация из Досье переноса технологии. Эти требования изложены в проекте методических рекомендаций по составлению задания и технологических исходных данных на проектирование производства лекарственных средств.

## Глава 6 МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

# ПЕРЕНОС ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

### 1. Введение

Настоящие методические рекомендации разработаны с целью реализации государственной политики в области разработки и производства лекарств, предусмотренной государственными и федеральными целевыми программами Российской Федерации по развитию фармацевтической и медицинской промышленности [143].

Методические рекомендации ориентируются на современный международный научно-технический уровень в осуществлении и регулировании всех стадий жизненного цикла лекарственных средств от разработки до распределения, закрепленный в Правилах надлежащей производственной практики (Правилах GMP).

Необходимость разработки данных методических рекомендаций обусловлена тем, что стадия переноса технологий, играющая важную роль для инновационного развития фармацевтической отрасли, не отражена подробно в международных и в российских нормативных документах и руководствах. В то же время учет и правильное выполнение этой фазы имеет решающее значение для достижения и сохранения требуемого уровня качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, запланированных и достигнутых при разработке лекарства и проектировании производства. Кроме того, эффективный и правильно организованный перенос технологий позволяет достичь требуемых количественных результатов и показателей (производственная мощность, срок достижения заданной производительности, затраты времени и ресурсов) с меньшими затратами и издержками.

Настоящие методические рекомендации разработаны на основе современной международной практики и подходов в области разработки, переноса технологий и производства лекарств, отраженных в международных руководствах и рекомендациях [484, 511], а также с учетом производственной практики в переносе технологий, сложившейся в ведущих международных и российских фармацевтических компаниях.

## 2. Область применения

**2.1.** Настоящие методические рекомендации предназначены для применения в сфере деятельности по организации разработки и производства лекарственных средств, вне зависимости от отраслевой принадлежности, юридического статуса или формы собственности производителя, разработчика или владельца регистрационного удостоверения на лекарственное средство и/или лицензии на производство лекарственных средств, действующих на территории Российской Федерации.

Они направлены на оказание методической помощи различным участникам, вовлеченным в процесс переноса технологии лекарственного средства, включая разработку продукта и технологического процесса, и организацию его производства, таким как:

- разработчики лекарственного средства, технологического процесса и аналитических методик контроля;
- группа по проектированию нового или реконструкции существующего производственного участка;
- передающая технологию сторона (разработчик);
- принимающая технологию сторона (производитель);
- представители уполномоченных регуляторных органов.

**2.2.** В данных методических рекомендациях рассматриваются следующие основные вопросы, которые должны быть выполнены и учтены передающей и принимающей стороной при переносе технологий:

- объем информации, которая должна быть подготовлена для переноса технологий;
- организация переноса технологий;
- критерии успешности, по которым можно оценить результаты переноса технологий, соответствие продукта спецификации и требованиям регистрационного досье, и выполнение необходимых нормативных и регуляторных требований;
- документация, которая должна быть подготовлена и составлена до начала и в течение выполнения переноса технологий, для демонстрации и подтверждения успешного переноса.

**2.3.** Методические рекомендации могут применяться на следующих этапах жизненного цикла лекарственного средства:

- а) передача лабораторной разработки на стадию пилотного производства;
- б) перенос и масштабирование технологии при передаче в промышленное производство;
- в) перенос промышленной технологии на другой производственный участок в рамках одной компании или при производстве по контракту.

**2.4.** Данные методические рекомендации рассматривают организацию переноса технологий в производстве лекарственных средств с точки зрения

достижения их качества, безопасности и эффективности. Они не охватывают юридические, финансовые или коммерческие вопросы, связанные с коммерциализацией разработок и трансфером технологий в области фармацевтического и биотехнологического производства.

**2.5.** В методических рекомендациях не рассматриваются подробно такие составляющие переноса технологий, как выбор производственной площадки, проведение анализа рисков и трансфер аналитических методов, которые требуют отдельного изложения.

### **3. Общие положения**

**3.1.** Целью мероприятий и документации по переносу технологий является передача знаний, полученных и собранных при разработке продукта и процесса, при производстве серий и на других этапах жизненного цикла лекарственного средства, для сохранения и улучшения качества продукта, заложенного на стадии разработки и подтвержденного при его регистрации. Документация по переносу технологии служит также для подтверждения и прослеживаемости надлежащего выполнения на этом этапе всех необходимых мероприятий в рамках системы фармацевтического качества в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики (Правил GMP).

**3.2.** Перенос технологий требует планового подхода с участием обученного и квалифицированного персонала, работающего в системе качества, с документированием данных, охватывающих все аспекты разработки, производства и контроля качества. Обычно имеются передающая и принимающая стороны, и структура, управляющая этим процессом.

**3.3.** Проекты по переносу технологий, реализуемые между разными компаниями, могут включать юридические и экономические аспекты, касающиеся прав интеллектуальной собственности, отчислений правообладателю, ценообразования, конфликта интересов и конфиденциальности и другие. Поскольку решение этих вопросов может каким-либо образом повлиять на взаимодействия по техническим вопросам, они должны быть рассмотрены и урегулированы до или во время планирования и выполнения переноса.

### **4. Предпосылки для переноса технологий**

**4.1.** До начала переноса технологий передающей стороной должны быть определены основные цели переноса и соответствующие требования, которым должна отвечать принимающая сторона.

**4.2.** Производственные мощности передающей и принимающей стороны должны быть соизмеримы в соответствии с целями переноса технологий и планируемой программой производства.

4.2.1. При передаче технологии со стадии лабораторной разработки в пилотное производство оснащение и мощность участка должны позволять проведение разработки технологии для получения сведений о технологическом процессе, включаемых в регистрационное досье, а также изготовление серий в объеме, достаточном для изучения стабильности и клинических исследований.

4.2.2. В случае переноса технологий с разработки на производство мощность участка принимающей стороны должна отвечать планируемой программе производства по номенклатуре и объему. Передаваемая технология должна быть отработана в масштабе не менее 1/10 от мощности производства принимающей стороны.

4.2.3. При переносе промышленной технологии между разными производственными участками (площадками) мощности передающей и принимающей стороны должны быть примерно одинаковыми, но не обязательно идентичными, а производственные участки и оборудование должны функционировать по сходным принципам.

**4.3.** У принимающей стороны должен быть в наличии персонал с требуемым уровнем квалификации. Он должен иметь адекватную подготовку в отношении передаваемых процессов и продуктов, либо это обучение должно быть проведено в процессе переноса технологий. Для этого передающая и принимающая сторона должны совместно подготовить и ввести программы обучения, специальные для переносимого продукта, процесса или метода, например, по аналитическим методам, использованию оборудования или проведению технологических процессов, и оценить результаты обучения.

**4.4.** Спецификации и характеристики исходного сырья (фармацевтических субстанций (ФС) и вспомогательных веществ), которые будут использоваться принимающей стороной, должны быть такими же, как и у передающей стороны; должны быть идентифицированы и охарактеризованы любые их свойства, которые могут оказать влияние на процесс или продукт.

**4.5.** До начала переноса технологий должна быть закончена фаза разработки продукта и процесса (лабораторная или пилотная).

**4.6.** До начала или в процессе переноса технологий следует осуществить трансфер аналитических методов.

**4.7.** При переносе технологий для производства товарной продукции принимающая сторона должна иметь фармацевтическую систему качества,

введенную и функционирующую в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики (Правилами GMP).

## **5. Досье переноса технологий**

**5.1.** Для успешного переноса технологий необходим определенный набор исходных данных, на основе которых возможен перенос и воспроизведение процесса в требуемом масштабе на другом производственном участке.

**5.2.** Этот набор исходных данных должен включать, по крайней мере:

5.2.1. Описание и подробные характеристики продукта, по состоянию на момент переноса.

5.2.2. Имеющиеся данные по изучению стабильности лекарственного препарата, полученные до начала переноса.

5.2.3. Информацию в отношении промышленной безопасности, охраны здоровья персонала и окружающей среды, связанную с переносимыми технологическими процессами и продуктами.

5.2.4. Спецификации и характеристики фармацевтических субстанций (ФС) и вспомогательных веществ, используемых для производства лекарственного препарата, которые могут иметь потенциальное влияние на свойства конечного продукта.

5.2.5. Информацию о текущем состоянии разработки процесса и контроля качества, а также информацию об истории разработки процесса, которая может потребоваться принимающей стороне для возможности проведения дальнейших разработок и/или оптимизации процесса, предполагаемых после успешного переноса.

5.2.6. Информацию об упаковке продукта.

5.2.7. Необходимую информацию по валидации процесса и поддерживающих процессов и процедур, со ссылками на соответствующую документацию.

5.2.8. Информацию о допустимых пределах для остатков продукта и обоснование выбора этих пределов; информацию об очистке оборудования и помещений, для определения принимающей стороной своей стратегии очистки.

5.2.9. Информацию о планировке, конструкции и отделке зданий и об инженерных системах (отопление, вентиляция и кондиционирование, вода, электроэнергия, сжатый воздух), влияющих на передаваемый продукт, процесс или метод.

5.2.10. Перечень оборудования в исполнении и с моделями, включенными в производство, дозирование, упаковку и/или контроль переносимого продукта, процесса или метода, вместе с имеющимися для них документами по квалификации и валидации.

**5.3.** Перечень и объем этих исходных данных может различаться для нового продукта, переносимого со стадии разработки, и для уже выпускаемого коммерческого продукта при переносе на другой участок.

**5.4.** Значительная часть перечисленных сведений обычно содержится в технологическом регламенте (лабораторном, опытно-промышленном или промышленном), разработанном на момент переноса, а также в отчетах о разработке продукта. Однако рекомендуется сбор и изложение информации для переноса технологии в специальном Досье переноса технологии, состав и примерное содержание разделов которого приведены в Приложениях 1–3 к Главе 7.

## **6. Анализ рисков при переносе технологий**

**6.1.** При планировании переноса технологий должны быть оценены риски, обусловленные расхождениями между технологическими и процедурными требованиями передаваемого процесса и возможностями и практикой действий принимающей стороны. В процессе оценки рисков должна быть проведена качественная или количественная оценка критичности таких различий и определена их приоритетность.

**6.2.** Для проведения оценки рисков должны привлекаться представители передающей и принимающей стороны, являющиеся специалистами в необходимых областях (технология, производство, качество, автоматизация, снабжение, охрана труда и т.д.). Рекомендуется проводить анализ рисков как можно раньше, чтобы можно было своевременно снизить возможные риски, и чтобы выполнение действий по снижению рисков не приводило к существенным задержкам сроков переноса технологии.

**6.3.** На основании изучения различий могут быть идентифицированы риски, которые могут оказывать прямое или косвенное воздействие на критические показатели качества продукции, критические параметры и эффективность процесса. Если нет достаточных данных или знаний для определения потенциальных рисков при сопоставлении передающей и принимающей площадок, то следует использовать системный метод для оценки влияния потенциальных отклонений, создающих риски, путем анализа компонентов систем, включенных в перенос технологий.

**6.4.** Ключевыми аспектами, требующими изучения при анализе рисков в переносе технологий, являются, например:

- оборудование, инженерные системы, контрольно-измерительные приборы и средства управления и автоматизации

- сырье и материалы
- рабочие процедуры и параметры процесса
- вспомогательные процессы производства
- ресурсы (персонал, его наличие и квалификация)
- аналитические процедуры.

**6.5.** Этапы оценки рисков обычно включают в себя определение потенциальных отклонений и сбоев, вероятности их возникновения и способности обнаружения, на основе которых определяется общая степень риска. Для установления приоритетности риска должно быть документально оформлено обоснование ранжирования факторов риска (критичность, вероятность возникновения и обнаружения), порядок расчета величины приоритетности и критерии приемлемости риска, которые зависят от применяемого метода анализа рисков.

**6.6.** На основании установленной величины приоритетности (уровня) риска и ее ранжирования, для рисков с высоким уровнем должны быть определены соответствующие меры по снижению уровня риска до приемлемого значения. Эти меры и действия могут иметь различный характер и применяться на разных этапах переноса технологий, например, модификация или приобретение оборудования, проведение дополнительных исследований, сбор дополнительной информации, проектные решения и т.д.

**6.7.** Мероприятия по снижению уровня неприемлемых рисков должны отражаться в плане переноса технологий с указанием конкретных действий, этапов и исполнителей. В ходе выполнения переноса должен проводиться пересмотр рисков с целью определения фактических результатов и эффективности мер по их снижению.

## **7. Организация переноса технологий**

**7.1.** Для переноса технологий наиболее приемлемым является использование проектного подхода, который характеризуется следующими основными параметрами:

7.1.1. Формулирование и согласование объема работ по проекту.

7.1.2. Определение сроков начала и окончания, а также этапов и графика выполнения проекта.

7.1.3. Формирование структуры управления проектом, включающей представителей сторон, участвующих в проекте.

7.1.4. Заключение соглашения по стоимости, ресурсам и результатам выполнения проекта.

**7.2.** Любой проект по переносу должен управляться командой с четко определенными областями ответственности. Эта команда должна быть на-



брана из сотрудников соответствующих подразделений и участков передающей и принимающей стороны. Члены команды должны иметь необходимую квалификацию и опыт, для управления отдельными частями проекта по переносу технологий.

**7.3.** В организации переноса технологий могут быть выделены следующие основные этапы:

- Оптимизация процесса.
- Выбор производственного участка.
- Проведение анализа рисков.
- Планирование переноса технологий.
- Обучение персонала (при необходимости).
- Трансфер аналитических методов (при необходимости).
- Перенос и масштабирование процесса.
- Изготовление серий для испытаний (при необходимости).
- Валидация процесса и завершение переноса технологий.
- Производство после переноса.

**7.4.** Примерный календарный план выполнения этапов переноса технологий приведен в Приложении 4.

### **7.5. Оптимизация технологического процесса**

Оптимизация подтверждает готовность технологического процесса и продукта к переносу и фиксирует состояние разработки продукта на этот момент. Она является подготовительной фазой, за которую полностью отвечает передающая сторона, поэтому может выполняться до начала совместных мероприятий сторон по переносу технологий.

7.5.1. При переносе технологии со стадии разработки в промышленное производство оптимизация обычно проводится для процесса, который использовался для получения серий продуктов для клинических исследований и/или для процесса, уже предназначенного для производства готового товарного продукта. На этой стадии разработки процесса уже установлен (заморожен) окончательный метод синтеза фармацевтической субстанции и имеются в наличии валидированные аналитические методы. Это гарантирует, что не будет происходить больших изменений в свойствах ФС, и на основании методов контроля может быть сделано надежное заключение о качестве ФС.

В этом случае в фазе оптимизации технологический процесс должен быть отработан и закончен как минимум в пилотном масштабе (не менее 1/10 от объема товарной серии) путем проведения тестовых прогонов на основе подготовленной документации со стадии разработки. Как правило, в эту документацию входят отчеты о разработке и технологический регламент.

7.5.2. В случае переноса технологий со стадии лабораторной разработки на пилотное производство технологический процесс должен быть отработан и проведен в лабораторном масштабе.

7.5.3. В фазе оптимизации передающей стороной должны быть подготовлены Досье переноса технологии (см. Приложение 1) и шаблоны досье на серию в соответствии с требованиями Правил GMP. Оптимизация процесса должна быть закончена производством передающей стороной нескольких серий, изготовленных с применением предельных значений критических параметров стандартного процесса (пограничных серий). Заполненные досье этих серий прилагаются к документации по переносу технологии. Полученные на этапе оптимизации данные и параметры должны быть учтены в окончательной версии Досье переноса технологии и технологического регламента (лабораторного или опытно-промышленного).

7.5.4. При переносе промышленной технологии на другой производственный участок в фазе оптимизации процесса необходимо только составление Досье переноса технологии. Для остальных составляющих могут быть использованы имеющиеся документы из текущего производства (промышленный регламент, шаблоны досье на серию и заполненные досье на серию для выпускаемого продукта, отчеты о валидации процесса).

7.5.5. В случае отсутствия у передающей стороны технологического регламента (например, если она находится за пределами Российской Федерации) должны использоваться документы, содержащие аналогичную информацию о продукте и процессе, такие как производственная рецептура и технологические инструкции, оценочные листы по промышленной безопасности, охране здоровья персонала и окружающей среды, и другие.

## **7.6. Выбор производственного участка**

7.6.1. Для начала переноса должен быть выбран и определен участок, на котором предполагается размещать производство переносимой продукции. Выбор и квалификация потенциального производственного участка должны быть проведены с учетом выполнения различных требований, определяемых продуктом и процессом, а также требований в отношении промышленной безопасности, охраны здоровья персонала и окружающей среды, обеспечения качества, санитарных норм и требований, и других. Эти требования могут быть перечислены в спецификации, составленной передающей стороной.

7.6.2. В случае проектирования и строительства нового (или реконструкции существующего) производственного участка требования к нему формулируются в задании на проектирование, составленном в соответствии с Методическими рекомендациями [171].

7.6.3. Передающая сторона должна оценить пригодность и степень готовности принимающей стороны для переноса технологии по следующим основным параметрам:

- соответствие помещений, оборудования и других технических средств заданным требованиям (см. п. 7.6.1);
- применяемые технологии и методы контроля качества;
- наличие и уровень поддерживающих сервисов (например, закупка и механизм учета, процедуры контроля качества, документация, компьютер-

ная валидация, квалификация оборудования, техническое обслуживание оборудования и помещений, вода для фармацевтического производства, обращение с отходами);

- наличие, функционирование и соответствие фармацевтической системы качества требованиям Правил GMP;
- возможность совмещения производства переносимого продукта с другими препаратами, выпускаемыми на этой площадке;
- квалификация и опыт персонала подразделений производства и контроля качества;
- логистические требования;
- коммерческие и финансовые вопросы.

Для оценки может быть проведен аудит потенциальных производственных участков на соответствие указанным выше требованиям, при необходимости с привлечением для этого независимой третьей стороны. Анализ технического соответствия между передающей и принимающей стороной должен также включать оценку технических рисков и потенциальных несоответствий регуляторным требованиям.

7.6.4. После выбора наиболее подходящего производственного участка может быть проведено дополнительное совместное изучение возможностей принимающей стороны. Принимающая сторона должна быть в состоянии при необходимости подстроить предполагаемые мощности производства. Если возможно, должно быть установлено с самого начала, как предполагается выпускать продукт: посерийно, непрерывно или кампаниями.

7.6.5. Принимающая сторона должна выявить существующие различия помещений, систем и производственной мощности и обсудить с передающей стороной эти различия для понимания их возможного влияния на способность проводить процесс, при условии достижения требуемого качества продукта. Анализ несоответствий должен идентифицировать необходимость адаптации существующего оборудования, или приобретения нового, или изменения процесса, чтобы можно было воспроизвести передаваемый процесс. Должны быть выполнены требования Правил GMP, а также рассмотрены запланированные объемы производства и объем серий (например, те же самые, масштабированные или кампаниями). Факторы для сравнения включают:

- минимальную и максимальную мощность;
- материал конструкции оборудования и систем;
- критические рабочие параметры;
- критические компоненты оборудования (например, фильтры, дисплеи, датчики давления или температуры);
- критические показатели качества продукции;
- диапазон применения продукции.

На основе информации, полученной от передающей стороны, принимающая сторона должна разработать соответствующие стандартные операционные процедуры и документацию до начала производства.

7.6.6. Принимающая сторона должна проверить информацию по оборудованию и системам, предоставляемую передающей стороной вместе с ее инвентарным перечнем, включая статус квалификации, и провести подробное сравнение оборудования на обоих участках в отношении его функциональности. Передающая и принимающая сторона должны совместно проверить, чтобы были в наличии следующие удовлетворительно выполненные протоколы на участке принимающей стороны:

- квалификация монтажа (IQ) и функционирования (OQ) для технологического, упаковочного и аналитического оборудования и приборов;
- квалификация помещений для производства и упаковки.

### **7.7. Проведение анализа рисков для качества продукции**

См. раздел 6.

### **7.8. Планирование переноса технологий**

Во время этапа планирования определяется и согласовывается объем и время переноса, формируется команда по переносу технологий, с учетом информации, собранной и проанализированной на предыдущей фазе.

7.8.1. Подготавливается план переноса, в котором перечисляются и описываются последовательные стадии переноса технологий. Этот план должен включать:

- цели и объем переноса технологий;
- ключевой персонал обеих сторон, и его ответственность;
- сравнение материалов, методов и технических средств у передающей и принимающей стороны;
- стадии переноса с перечислением основных мероприятий, которые должны быть на них выполнены, и указанием документов и критериев, подтверждающих удовлетворительное выполнение каждой стадии до начала следующей;
- идентификацию критических контрольных точек;
- указание о необходимости и организации трансфера аналитических методов;
- вопросы обучения персонала принимающей стороны;
- информацию об опытных производственных сериях, сериях для изучения стабильности продукта и валидации процесса;
- контроль изменений для каких-либо обнаруженных отклонений при переносе;
- оценку конечного продукта;
- мероприятия для сохранения архивных образцов активных субстанций, промежуточных и готовых продуктов, а также информацию о стандартных образцах, если необходимо.

План переноса технологий должен быть согласован всеми ключевыми участниками проекта передающей и принимающей стороны и утвержден уполномоченными руководителями обеих сторон.

7.8.2. На этом этапе составляется соглашение о переносе технологий, подписание которого ответственными лицами передающей и принимающей стороной означает завершение планирования и начало переноса технологий. Соглашение о переносе технологий, как правило, включает следующие разделы:

- Описание цели и объема переноса технологий.
- Описание необходимых мероприятий.
- Календарный план и срок действия.
- Меры по очистке и предупреждению перекрестного загрязнения для переносимого продукта и для других продуктов на участке.
- Оценка качества технических средств передающей стороны.
- Соглашение о качестве (отдельный документ).
- Вопросы промышленной безопасности, охраны здоровья персонала и окружающей среды.
- Организация обучения персонала принимающей стороны.
- Необходимые инвестиции и инициативы.
- Назначение ответственных ключевых лиц и подразделений с обеих сторон, с распределением ответственности.
- Необходимые документы и исходные данные, предоставляемые передающей стороной.
- Необходимые документы, составляемые при переносе технологий для подтверждения надлежащего выполнения переноса и соответствия регуляторным требованиям, включая необходимость заключительного отчета или иного документа.
- Порядок взаимодействия сторон после завершения переноса технологий.

7.8.3. На этапе планирования также разрабатываются программы обучения персонала принимающей стороны, включающие специфические аспекты по продукту, процессу и оборудованию.

### **7.9. Обучение персонала (при необходимости)**

Уровень квалификации персонала и объем необходимого обучения может быть идентифицирован на этапе выбора производственного участка и затем закреплён в соглашении о переносе технологий. Объем и порядок проведения обучения зависит от многих обстоятельств, но, как правило, определяется передающей стороной, которая является владельцем процесса и информации о нем.

Поскольку обучение персонала является составной частью плана переноса технологий с закреплением обязательств сторон в соглашении о переносе, то оно может быть начато только после подписания этого соглашения. Обучение должно быть завершено до начала самостоятельного выполнения процесса персоналом принимающей стороны.

### **7.10. Трансфер аналитических методик**

7.10.1. Трансфер аналитических методов должен быть осуществлен до начала переноса технологий. Аналитические методы, используемые для

испытания фармацевтических продуктов, исходных материалов, упаковочных материалов и для контроля очистки (остатков) должны быть внедрены в контрольной лаборатории как минимум до начала проведения испытаний образцов при валидации процесса принимающей стороной.

7.10.2. Для трансфера аналитических методов передающей стороной должен быть подготовлен протокол, определяющий стадии трансфера. Протокол трансфера аналитических методов должен описывать цели, объем, ответственности передающей и принимающей стороны, спецификацию материалов и методов, дизайн эксперимента и критерии приемлемости, документацию (включая информацию, которая должна быть предоставлена вместе с результатами, и форму отчета, если он требуется); отклонения, ссылки, утверждение с подписями, и сведения о стандартных образцах (исходные материалы, промежуточные и готовые продукты). После завершения трансфера аналитических методов передающая и принимающая сторона должны подготовить совместный отчет.

7.10.3. Передающая сторона при трансфере аналитических методов отвечает за:

- проведение обучения аналитиков и другого персонала контроля качества принимающей стороны по переносимым методам, если это требуется;
- помощь в анализе результатов испытаний при контроле качества, полученных принимающей стороной;
- определение всех методов, которые должны быть перенесены для данного продукта, исходного материала или проб для контроля очистки;
- определение дизайна эксперимента, методов отбора проб и критериев приемлемости;
- предоставление отчетов о валидации для переносимых методов и демонстрацию их надежности;
- предоставление необходимых подробностей по используемому оборудованию (как часть отчета о валидации) и по любым стандартным образцам;
- предоставление утвержденных стандартных операционных процедур, используемых для проведения испытаний;
- анализ и утверждение отчетов о трансфере.

7.10.4. Принимающая сторона отвечает за:

- проверку аналитических методов, предоставленных передающей стороной и формальное одобрение критериев приемлемости перед выполнением протокола трансфера;
- гарантирование того, что у нее имеется необходимое оборудование для контроля качества и что оно квалифицировано. Оборудование, используемое принимающей стороной во время трансфера аналитических методов, должно соответствовать спецификациям и гарантировать, что требования метода/спецификации выполнены;
- наличие адекватно обученного опытного персонала для аналитического контроля;

– предоставление системы документации, допускающей приемку и проведение контроля проб в соответствии с требуемыми спецификациями, с использованием утвержденных методов испытаний, а также составление отчетов, запись и сбор данных и назначение статуса (одобренный, забракованный, карантин);

- выполнение протокола трансфера;
- проведение необходимой валидации для поддержки внедрения метода;
- составление и получение утверждения протоколов трансфера.

### 7.11. Перенос и масштабирование процесса

Во многих случаях перенос технологии включает изменение объема серии, которое может быть ее увеличением или уменьшением (масштабирование процесса). Это изменение масштаба будет обрабатываться одинаковым образом в любом из этих случаев, хотя в большинстве случаев переноса технологии имеет место масштабирование с увеличением объема.

В случае отсутствия масштабирования при переносе технологии, например, при переносе товарного продукта на другой участок для производства по контракту этот этап необходим для адаптации процесса и продукта при переносе и достижения уверенности в том, что будут учтены имеющиеся различия в оснащении участков и другие существенные различия между передающей и принимающей стороной.

На этапе переноса и масштабирования должно быть доказано, что предназначенный для переноса процесс будет воспроизводиться в заданном окончательном масштабе в условиях и на оборудовании, имеющихся у принимающей стороны. Для этого перенос и масштабирование должны быть проведены как передающей, так и принимающей стороной, поэтому данный этап разбивается на фазы **предварительного** и **окончательного** переноса технологии.

7.11.1. **Предварительный перенос** проводится у принимающей стороны в соответствии с протоколом, подготовленным передающей стороной (владельцем процесса) и основанным на имеющейся документации по разработке, Досье переноса технологии и опытах по оптимизации процесса. За проведение и документирование **предварительного переноса** отвечает передающая сторона, но принимать участие в выполнении этой стадии должен персонал как передающей, так и принимающей стороны.

Протокол **предварительного переноса** может содержать следующие разделы:

- Введение и цель (объем переноса и масштабирования).
- Условия и предпосылки (квалификация оборудования, калибровка приборов).
- Спецификации и испытания.
- Исходные материалы (перечень фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, включая указание утвержденных поставщиков).
- Технологический процесс (описание процесса с этапа оптимизации; пояснение критических параметров, которые должны быть изучены).

- Используемое оборудование.
- Отбор проб.

При выполнении **предварительного переноса** технологии процесс повторяется необходимое количество раз для получения параметров процесса и показателей продукта, которые соответствуют спецификациям на продукт и процесс, приведенным в протоколе. При необходимости масштабирования процесса соответствующие испытания и отработка процесса проводятся на этом этапе. Результаты и заключение испытаний документируются в отчете о **предварительном переносе** технологии, подготовленном передающей стороной. Отчет должен включать предложения по параметрам стандартного процесса для окончательного переноса технологии.

7.11.2. **Окончательный перенос** проводится у принимающей стороны в соответствии с протоколом, подготовленным принимающей стороной и согласованным с передающей стороной и отделами обеспечения качества (ООК) обеих сторон. За проведение и документирование **окончательного переноса** отвечает принимающая сторона.

При **окончательном переносе** технологии осуществляется установление и отработка стандартного окончательного процесса, для чего изготавливается несколько опытных серий, в которых изучаются критические параметры процесса. Это подразумевает проведение процессов при различных экстремальных значениях параметров. При научном обосновании эти пограничные испытания могут быть проведены путем изучения «наихудшего случая», когда изучаются все параметры в одном опыте на «верхнем» пределе, а в другом – на «нижнем» пределе, вместо того чтобы проверять отдельно экстремальные значения для каждого параметра.

Протокол **окончательного переноса** может содержать следующие разделы:

- Введение и цель (объем переноса и масштабирования).
- Состав продукта (производственная рецептура).
- Технологический процесс (технологическая и аппаратурная схема, описание стадий).
- Критические аспекты для испытаний (спецификации и испытания продукта; параметры процесса для испытания; обоснование испытаний по «наихудшему случаю»).
- Отбор проб.

В случае продукта, выпускаемого с несколькими значениями активности, может быть обосновано (при условии одного и того же процесса и оборудования, одинакового размера серии, одинаковых вспомогательных веществ и т.д.) проведение пограничных процессов на наименьшем и наибольшем значении активности. Для демонстрации адекватности процессов смешивания и однородности массы в процессе производства и в конечной продукции серии должны быть проанализированы с применением послыного отбора проб на соответствующих стадиях процесса.



Испытательные серии должны быть произведены с использованием шаблонов досье на серию, подготовленных принимающей стороной и утвержденных передающей стороной, а также отделами обеспечения качества (ООК) обеих сторон. Эти шаблоны должны быть сделаны в соответствии с инструкциями по подготовке таких документов у принимающей стороны.

Критериями успешности для испытаний при **окончательном переносе** является соответствие изготовленных серий заданным спецификациям. Кроме того, следует подтвердить, что производство при пограничных условиях не повлияло на стабильность продукта.

Производство испытательных серий при **окончательном переносе** продолжается до тех пор, пока не будут установлены обоснованные пределы для критических параметров процесса (т.е. будет разработан надежный процесс). При установлении пределов для критических параметров процесса и показателей качества для выпуска следует принимать во внимание, что эти пределы должны быть установлены внутри доверительного интервала значений с учетом нормальной вариации процесса и погрешностей измерения.

В ходе **окончательного переноса** принимающая сторона должна завершить разработку процесса, что включает следующие задачи:

- сравнение и оценку пригодности и квалификации помещений и оборудования;
- описание технологического процесса и потоков персонала и материалов у принимающей стороны (текстовое и/или карты или поточные схемы);
- определение критических стадий производства, включая время выдержки, конечные точки, точки отбора и методы отбора проб;
- написание и утверждение стандартных операционных процедур (СОП) и технологических инструкций для всех технологических операций и технологического регламента;
- соответствие регуляторным требованиям для любых сделанных изменений, например, в отношении размера серии.

**Окончательный перенос** технологии заканчивается изготовлением одной серии при проведении установленного стандартного процесса в пределах полученных пограничных значений параметров, которая будет отвечать утвержденной спецификации для выпуска продукта. Результаты и заключение о переносе и масштабировании процесса документируются в отчете, подготовленном принимающей стороной.

### 7.12. Нарботка серий для испытаний

Изготовление серий продукта для испытаний необходимо в случае переноса технологий новых, еще незарегистрированных продуктов, для изучения их стабильности и установления срока годности. Оно должно проводиться на участке и на оборудовании, предназначенном для промышленного производства, с использованием стандартного процесса и окончательной производственной рецептуры продукта.

Необходимость производства серий для изучения стабильности на участке принимающей стороны и число серий определяются требованиями к реги-

страции лекарственных средств и испытаниям стабильности, установленными в соответствующих нормативных документах Российской Федерации.

### **7.13. Валидация процесса и завершение переноса**

7.13.1. Завершающей стадией переноса технологий является валидация процесса, на которой процесс окончательно верифицируется путем изготовления трех последовательных серий, все из которых должны соответствовать утвержденным спецификациям продукта. За проведение и документирование валидации процесса в соответствии с требованиями GMP отвечает принимающая сторона.

7.13.2. Протокол валидации должен быть подготовлен принимающей стороной с учетом исходных данных от передающей стороны, которая может быть включена в согласование или утверждение этого документа. Требуется также согласование того, какие стадии процесса требуют валидации, например, все зарегистрированные стадии или только те, которые являются критическими для качества продукта. В случае переноса коммерческого продукта с одного участка на другой должны быть установлены критерии для демонстрации эквивалентности с прежде производимым продуктом.

7.13.3. К моменту проведения валидации у принимающей стороны должны иметься внутренние утвержденные шаблоны досье на серию, а также стандартные операционные процедуры (СОП) и технологические инструкции для производства и упаковки переносимого продукта. Эти документы должны быть подготовлены после тщательной оценки соответствующих документов передающей стороны и учитывать специфические отличия, которые могут иметься между участками передающей и принимающей стороны (между разработкой и производством или между двумя производственными участками). Кроме того, должны быть пересмотрены и обновлены существующие СОП на участке принимающей стороны для включения в них положений и требований, относящихся к переносимому продукту и процессу.

7.13.4. Принимающая сторона должна включить любые новые процедуры производства, упаковки и контроля в свою программу обучения, чтобы обеспечить подготовку и обучение операторов и аналитиков до начала проведения валидации процесса. Это должно гарантировать, что технологический процесс и сопутствующие испытания по контролю качества выполняются надлежащим образом.

7.13.5. Успешное проведение валидации процесса должно быть задокументировано в отчете. После этого, в соответствии с требованиями Правил GMP, возможно самостоятельное производство и выпуск переданного продукта принимающей стороной. Это означает завершение переноса технологии, что подтверждается в заключительном отчете о переносе технологии, составленном и подписанном обеими сторонами. Формальным подтверждением завершения переноса технологии также является выполнение всех мероприятий, указанных в договоре по переносу технологий между передающей и принимающей стороной.

### **7.14. Производство после переноса технологий**

7.14.1. Этот этап выходит за рамки переноса технологий. Однако он является необходимым с точки зрения прослеживаемости жизненного цикла продукта. Ответственность и степень участия передающей стороны на этапе производства после переноса технологий регулируется соответствующими соглашениями между сторонами, составленными на этапе переноса технологии или последующего производства. Окончательная ответственность лежит на владельце регистрационного удостоверения на продукт.

7.14.2. В случае передачи продукта с разработки на производство передающая сторона должна поддерживать связь с производителем продукта (принимающей стороной) в случае возникновения каких-либо отклонений от качества продукта или проведения процесса, а также любых других непредвиденных инцидентов с продуктом. Ответственность передающей стороны на этом этапе обычно указывается в соглашении о переносе технологий.

7.14.3. В случае переноса технологии на другой производственный участок (производство по контракту) ответственность передающей и принимающей стороны при производстве продукта регулируется контрактом, а также соглашением о качестве, заключаемыми между заказчиком и исполнителем.

## **8. Критерии успешности переноса технологий**

**8.1.** Перенос технологий может рассматриваться как успешный, если получено документально подтвержденное свидетельство того, что принимающая сторона может постоянно воспроизводить перенесенный продукт, процесс или метод в соответствии с установленным набором спецификаций, согласованных с передающей стороной.

**8.2.** Конкретные критерии успешности переноса технологий (как качественные, так и количественные) должны быть определены заранее при планировании переноса и изложены в плане переноса. В качестве таких критериев могут быть установлены, например, следующие параметры:

- успешное и своевременное выполнение всех этапов переноса технологий;
- наличие спецификаций на переносимый продукт, соответствующих регистрационному досье;
- максимальное допустимое расхождение между показателями качества переносимого продукта и/или аналитическими характеристиками методов испытаний у передающей и принимающей стороны;
- соответствие технических средств принимающей стороны (помещения, оборудование и приборы, инженерные системы) требованиям, установленным передающей стороной;

- наличие и разработка всей документации, необходимой при переносе технологий (СОП по процессам, технологические регламенты, технологические инструкции, аналитические методики и СОП по контролю, СОП по очистке оборудования, шаблоны досье на серию и другие);
- успешное обучение персонала принимающей стороны в соответствии с согласованной программой;
- успешная валидация технологического процесса у принимающей стороны;
- и другие.

**8.3.** В случае если у принимающей стороны возникают определенные проблемы с процессом во время переноса технологии, она должна устанавливать обратную связь с передающей стороной для обеспечения непрерывного управления знаниями и выполнения корректирующих мероприятий по устранению несоответствий.

**8.4.** Документальное подтверждение того, что перенос технологии рассматривается как удовлетворительный, должно быть формализовано и подтверждено в заключительном отчете о переносе технологий, утверждаемом передающей и принимающей стороной. Этот отчет должен резюмировать объем переноса, выполнение критериев успешности, установленных в протоколе переноса и достигнутых фактически у передающей и принимающей стороны, и окончательное заключение о переносе технологии. Должны быть перечислены возможные несоответствия и там, где необходимо, предприняты или предложены соответствующие меры для их устранения.

## **9. Документация по переносу технологий**

**9.1.** Документация по переносу технологий включает все документы, как подготавливаемые передающей стороной, так и создаваемые в течение переноса. Назначение этих документов различно:

- Передача знаний о продукте и процессе, полученных при разработке и производстве.
- Планирование мероприятий во время переноса технологий.
- Прослеживаемость и подтверждение надлежащего выполнения всех запланированных мероприятий при переносе технологий в соответствии с требованиями.

**9.2.** Объем документации и ответственность за ее составление должны быть определены в плане переноса технологий и соглашениях между передающей и принимающей стороной.

**9.3.** Разработка документации и обращение с ней должны осуществляться в соответствии с принципами надлежащей практики документального оформления, изложенной в Правилах GMP.

**9.4.** Хранение и архивация документации по переносу технологий должно осуществляться таким образом, чтобы обеспечить ее наличие и использование в месте применения и быстрый доступ при запросе со стороны регуляторных органов.

**9.5.** Примерный объем документации по переносу технологий, создаваемой на различных этапах переноса, и ответственность за ее предоставление и разработку приведены в Приложении 5.

## Приложение 1

### СОДЕРЖАНИЕ ДОСЬЕ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ

#### 1. Описание и характеристики продукта

Информация о продукте должна включать следующие данные:

- количественный и качественный состав;
- метод производства;
- спецификации и методы контроля;
- упаковочные материалы и конфигурации упаковки продукта;
- важные аспекты по безопасному обращению с продуктом.

#### 2. Данные по стабильности

Данные по проведенному изучению стабильности продукта, имеющиеся у передающей стороны на момент переноса.

#### 3. Промышленная безопасность, охрана здоровья персонала и окружающей среды

- неотъемлемые риски технологического процесса (например, опасные химические реактивы, пределы допустимого воздействия, риски пожара и взрыва);
- требования по охране труда и безопасности для минимизации воздействия на оператора (например, изоляция от попадания фармацевтической пыли в окружающую среду);
- рассмотрение планирования аварийных ситуаций (например, в случае выброса газа или пыли, пролива, пожара или залива системой пожаротушения);
- идентификация потоков отходов и возможные пути их повторного использования, переработки и/или удаления.

#### 4. Спецификации и характеристики АФС

Информация о ФС для включения в Досье перечислена в Приложении 2.

## 5. Спецификации и характеристики вспомогательных веществ

Необходимая информация о вспомогательных веществах зависит от их функции, а также лекарственной формы препарата. В ней должны быть определены и охарактеризованы физико-химические свойства, рассматриваемые с точки зрения наибольшего влияния на продукт или процесс. Необходимый набор характеристик вспомогательных веществ для включения в Досье приведен в Приложении 3.

## 6. Технологический процесс

Информация о текущем состоянии выполнения технологического процесса и контроля качества может включать следующие аспекты:

- описание технологических стадий (текстовое и карты или поточные схемы процесса, и/или образцы протоколов серии), включая точки и условия внутривыпускного контроля, порядок и метод добавления сырья и передачи полупродукта между стадиями процесса;
- описание аналитических методов;
- идентификация и пояснение стратегии контроля (например, идентификация критических аспектов эффективности для отдельных дозированных форм, идентификация точек контроля процесса, показателей качества продукта и квалификации критических диапазонов параметров процесса, статистических таблиц для контроля процесса);
- пространство проектных параметров, в случае если оно было определено;
- утвержденный набор протоколов и рабочих инструкций для производства;
- окружающие условия или любые специальные требования, необходимые для участка или оборудования в зависимости от природы передаваемого продукта.

## 7. История разработки продукта и процесса

Информация об истории разработки процесса может включать:

- сведения о клинической разработке, например, обоснование синтеза, выбор пути и формы, выбор технологии, оборудования, клинических исследований и состава продукта;
- информацию о мероприятиях по масштабированию: оптимизация процесса, статистическая оптимизация критических параметров процесса, критических характеристик качества, отчетов о пилотных сериях и/или информация о мероприятиях по разработке пилотного масштаба, с указанием числа и положения изготовленных серий;
- информацию или отчет о полномасштабной разработке, с указанием количества и расположения изготовленных серий, а также отклонений и отчетов о контроле изменений, которые привели к текущему производству;
- историю изменений и их причины, например, журнал контроля изменений, содержащий любые изменения в процессе или первичных упаковоч-

ных материалах или аналитических методах, как часть процесса оптимизации или улучшения;

- ежегодные обзоры качества (для серийно выпускаемого продукта);
- информацию о расследованиях проблем и результатах этих расследований.

### **8. Упаковочно-укупорочная система и упаковка**

Информация об упаковке в Досье должна включать спецификации упаковочно-укупорочной системы, а также требования к дизайну, процессу упаковки, маркировке и меры по предотвращению подделок и фальсификации, требуемые для квалификации компонентов упаковки у принимающей стороны. Для тестирования упаковочных компонентов должны быть представлены спецификации на рисунки, оформление, материалы (например, стекло, картон, гофрокартон).

### **9. Валидация процесса**

Информация о проведенной валидации процесса, включая отчеты о валидации.

### **10. Информация об очистке от продукта**

Специфическая информация по стратегии и процедурам очистки и их валидации на участке, включая:

- информацию о растворимости ФС и вспомогательных веществ;
- минимальные терапевтические дозы ФС;
- терапевтическую категорию и токсикологическую оценку ФС,
- существующие процедуры очистки.

При необходимости и наличии дополнительная информация, например, такая как:

- отчеты о валидации очистки (химические и микробиологические);
- информация об используемых средствах для очистки (эффективность, подтверждение, что они не мешают аналитическому контролю остатков активных субстанций);
- изучение восстановления пробы для валидации метода отбора проб.

### **11. Оборудование и инженерные системы**

Соответствующая документация по помещениям и оборудованию, используемым передающей стороной, может включать:

- чертежи;
- руководства;
- журналы техобслуживания;
- журналы по калибровке;
- процедуры и инструкции по настройке, эксплуатации, очистке, обслуживанию, калибровке, хранению оборудования.

## Приложение 2

### СВОЙСТВА АФС ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ДОСЬЕ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ

1.	Производитель	Наименование и адрес для каждого производственного участка или контрактного производства, ответственного за производство АФС или промежуточных продуктов
2.	Технологическая схема синтеза	Схема, показывающая каждую стадию процесса, на какой из них в процесс подается сырье, все критические стадии, контрольные точки процесса и промежуточные продукты
3.	Кристаллическая форма и морфология	Описание определенной формы АФС и указание каких-либо полиморфных и сольватных форм; микрофотографии и другие соответствующие данные (например, рентгенограммы, результаты дифференциальной сканирующей калориметрии, диапазон или точка плавления и т.д.)
4.	Профиль растворимости	Профиль растворения в таких растворителях, как, например, вода, метанол, этанол, ацетон, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, метиленхлорид и другие растворители, используемые на конечной стадии синтеза; также профиль изменения рН
5.	Коэффициент распределения в растворителях	Коэффициент распределения и ссылка на систему, в которой он был определен (например, вода/октанол), рассчитан, и при помощи какого метода или коммерческой программы и т.д.
6.	Размер и распределение частиц	Характеристики распределения размера частиц и ссылка на метод определения (например, ситовой анализ, динамическое светорассеяние, лазерная дифракция или аэродинамический) и тип характеристик для распределения (т.е. количество/вес, размер, площадь поверхности или объем)
7.	Физические характеристики продукта	Данные о насыпной плотности (до и после уплотнения); если требуется, необходимо также включить данные о площади поверхности и пористости
8.	Содержание воды / гигроскопичность	Содержание воды и определение гигроскопичности. Если требуется, то приводятся также дополнительные характеристики об активности воды. Должны быть включены специальные требования об обращении с АФС, основанные на этих данных
9.	Микробиологические аспекты	Оценка микробиологических показателей в соответствии с фармакопейными требованиями
10.	Спецификации	Спецификации на АФС и их версии для выпуска и для определения срока годности



11.	Стабильность	Резюме проведенных исследований и полученных результатов. Должны быть представлены заключения и рекомендации в отношении срока повторного контроля (если допустимо)
12.	Родственные примеси (загрязнения в процессе синтеза)	Перечень потенциальных и наблюдаемых примесей. Должны быть включены данные для подтверждения предлагаемых спецификаций и диапазоны типичных наблюдаемых значений
13.	Продукты разложения	Перечень потенциальных и наблюдаемых продуктов разложения
14.	Коэффициент активности	Данные о чистоте и уточнения для рекомендуемых поправок для расчета количества АФС при производстве лекарственного препарата (основанные на данных о чистоте, содержании воды, солевой форме и т.д.). Должны быть включены примеры расчета
15.	Особые свойства	Чувствительность к свету, влажности и т.д., безопасность и воздействие на окружающую среду: должны быть представлены рекомендации и пояснения по специальным мерам предосторожности

### Приложение 3

## СВОЙСТВА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ДОСЬЕ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ. ОБЩИЕ СВОЙСТВА ДЛЯ ВСЕХ ФОРМ

1.	Назначение	Назначение каждого вспомогательного вещества, включенного в состав лекарственной формы. Обоснование включения в состав антиоксидантов, консервантов и их концентрации
2.	Производитель	Наименование и адрес производителя(ей) каждого вспомогательного вещества
3.	Квалификация поставщика	Текущий статус в соответствии с внутренней программой оценки поставщиков
4.	Фармакопейный статус / Чистота	Фармакопейный статус и соответствующие характеристики по степени чистоты
5.	Досье на АФС/препарат (если есть)	Номер досье поставщика и ссылка на запрос (включая регуляторные контакты с поставщиком).
6.	Спецификация	<b>Фармакопейные:</b> Ссылка на фармакопейные статьи. Информация о характеристиках, которые могут повлиять на технологический процесс изготовления или на показатели качества лекарственного препарата. Критерии приемлимости.

		<p><b>Нефармакопейные:</b> Полный перечень спецификаций, включая соответствующие аналитические методы контроля и обоснования для диапазонов выпускных характеристик. Соответствующая информация о характеристиках, которые могут влиять на параметры процесса или качества продукта.</p> <p><b>Инновационные:</b> (те, которые используются в первый раз в лекарственных препаратах или в новом способе введения): Информация о технологии производства, химических свойствах и методах контроля должна быть приведена на том же уровне, как и для АФС.</p>
7.	Меры при обращении	Информация о чувствительности к свету, влажности. Аспекты в отношении безопасности и воздействия на окружающую среду. Рекомендации и обоснования о специальных мерах предосторожности при обращении. Подробная информация о специальных условиях хранения, например, замораживание, низкая влажность и т.д.
8.	Валидационный статус	Соответствующая информация о проведенной валидации процесса с использованием данных вспомогательных веществ для поддержки использования вспомогательных веществ от нескольких поставщиков
9.	Остаточные орг. растворители	Информация о специфических требованиях для любых вспомогательных веществ
10.	Ограничения в отношении использования сырья животного происхождения	Соответствующее обоснование для сырья животного происхождения и документация, подтверждающая соответствие действующим требованиям
11.	Диапазон концентрации при разработке	Соответствующая информация для обоснования допустимых диапазонов содержания вспомогательных веществ, если это требуется
12.	Микробиологические аспекты	Оценка микробиологических характеристик в соответствии с фармакопейными требованиями

### Дополнительные параметры для различных лекарственных форм

1.	Кристаллическая форма / морфология	Определенная форма вспомогательного вещества, требуемая для данной лекарственной формы или данного препарата
2.	Размер и распределение частиц	Характеристики распределения размера частиц и ссылки на метод определения (например, ситовой анализ, динамическое светорассеяние, лазерная дифракция или аэродинамический) и размерность характеристик распределения (т.е. количество/вес, размер, площадь поверхности или объем)

Продолжение приложения В

3.	Физические характеристики в массе	Данные о насыпной плотности (до и после уплотнения). Если требуется, данные о площади поверхности и пористости
4.	Растворимость	Данные по растворимости в используемых растворителях
5.	Содержание воды / гигроскопичность	Содержание воды и определение гигроскопичности. Если требуется, также дополнительные характеристики об активности воды. Должны быть включены специальные требования об обращении с веществом, основанные на этих данных
6.	pH / ионная сила	Диапазон pH и ионная сила
7.	Плотность	Соответствующие значения удельного веса или плотности
8.	Вязкость / текучесть	Соответствующие значения вязкости или текучести
9.	Осмотические свойства	Осмотическая концентрация
10.	Микробиологические аспекты	Оценка микробиологических характеристик в соответствии с фармакопейными требованиями
11.	Температура плавления	Диапазон температуры плавления
12.	Коэффициент распределения	Коэффициент распределения между используемыми фазами
13.	Внутренний распад	Скорость внутреннего распада
14.	Адгезивные свойства	Характеристика адгезивных свойств для гарантии того, что применяемые адгезивы отвечают критериям отделения, снятия и прилипания

### Необходимые дополнительные параметры для различных форм

		ТЛФ	ИР	МФ	ЖДФ	ТДФ	ИДФ
1.	Форма / морфология	x					x
2.	Размер и распределение частиц	x				x	x
3.	Физические характеристики продукта в массе	x					x
4.	Растворимость	x				x	x
5.	Содержание воды / гигроскопичность	x	x	x	x	x	x
6.	pH / ионная сила		x	x	x	x	
7.	Плотность		x	x	x	x	
8.	Вязкость / текучесть		x	x	x	x	
9.	Осмотические свойства		x				
10.	Микробиологические аспекты	x	x	x	x	x	x

11.	Температура плавления			x			
12.	Коэффициент распределения					x	
13.	Внутренний распад					x	
14.	Адгезивные свойства					x	

ТЛФ – твердые лекарственные формы

ИР – парентеральные препараты (инъекционные растворы)

МФ – мягкие формы / препараты местного действия

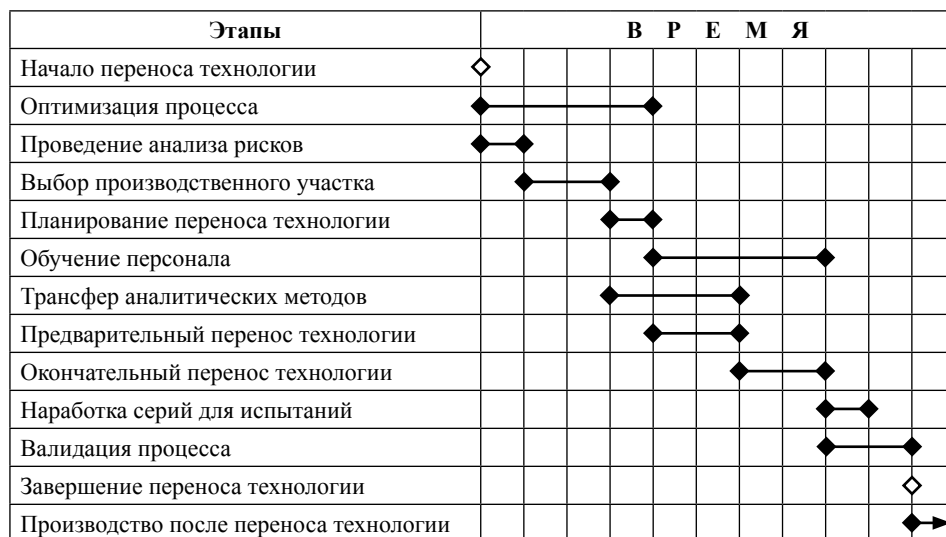
ЖДФ – жидкие (нестерильные) дозированные формы

ТДФ – трансдермальные формы

ИДФ – ингаляционные дозированные формы

## Приложение 4

### КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН ЭТАПОВ ПЕРЕНОСА ТЕХНОЛОГИИ



## Приложение 5

### ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО ПЕРЕНОСУ ТЕХНОЛОГИЙ

Фаза переноса	Документация, предоставляемая передающей стороной	Документация по переносу технологий	Ответственность	
			SU	RU
Оптимизация процесса	Отчет о разработке продукта и процесса	Досье переноса технологии; досье на серию	P/Y	
Проведение анализа рисков		Протокол и отчет об анализе рисков	P/Y	C
Выбор площадки	Спецификация требований к площадке или Задание на проектирование (для нового или реконструируемого участка)	Документация по квалификации принимающей стороны (анкеты, проверочные листы и отчеты аудита)	P/Y	
		Отчеты о квалификации оборудования и помещений		P/Y
Планирование переноса технологии		План переноса технологии	P/Y	C
		Соглашение о переносе технологии	P/Y	P/Y
		Соглашение о качестве	P/Y	P/Y
		Программы обучения персонала	P/Y	C
Трансфер аналитических методик	ОП и аналитические методики; Отчеты о валидации аналитических методик	Протокол трансфера аналитических методик; программы обучения персонала	P/Y	C
		Отчет о трансфере аналитических методик	P/Y	C
Перенос и масштабирование процесса	Досье переноса технологии; шаблоны досье на серию; СОП и технологические инструкции по процессу	Протокол и отчет предварительного переноса технологии	P/Y	C
	Отчет о предварительном переносе технологии	Протокол и отчет окончательного переноса технологии	C	P/Y
Наработка серий	Отчеты об испытаниях на стабильность	Досье на серии		P/Y
Валидация процесса		Протокол и отчет валидации процесса	(C)	P/Y
		Заключительный отчет о переносе технологии	P/Y	C/Y

SU – передающая сторона  
RU – принимающая сторона

P – разработка / составление    Y – утверждение  
C – согласование

## **Глава 7**

# **МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

# **СОСТАВЛЕНИЕ ЗАДАНИЯ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИСХОДНЫХ ДАНЫХ НА ПРОЕКТИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

## **1. Введение**

Настоящие методические рекомендации разработаны с целью реализации государственной политики в области разработки и производства лекарств, предусмотренной государственными и федеральными целевыми программами Российской Федерации по развитию фармацевтической и медицинской промышленности [145].

Методические рекомендации разработаны на основании «Положения о составе разделов проектной документации и требованиях к их содержанию», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 16.02.2008 г. №87 [105], а также пособия по подготовке задания на проектирование объектов капитального строительства, подготовленного ОАО «Центринвест-проект» [132].

Необходимость дополнения существующих требований к проектной документации и заданию на проектирование вызвана особыми требованиями к фармацевтической отрасли, происходящими изменениями в развитии медико-биологической отрасли, принятием Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» [136] и курсом на инновационное развитие лекарственных средств в Российской Федерации.

В значительной степени изменилась современная экономическая ситуация в России, характерным признаком которой является частный характер инвестиций в разработке и производстве лекарственных средств, как со стороны международных фармацевтических и биотехнологических компаний, так и отечественного бизнеса. Реализуются также проекты со смешанным участием российских и зарубежных компаний и научно-исследовательских организаций на разных стадиях жизненного цикла лекарства (исследования и разработка, клинические исследования, проектирование и строительство, производство и реализация). Это создает дополнительные требования к соединению на разных этапах российских норм и международных подходов и стандартов.

Поэтому настоящие методические рекомендации учитывают как российские требования к проектной документации, так и современный международный научно-технический уровень в осуществлении и регулирова-

нии всех стадий жизненного цикла лекарственных средств от разработки до распределения, закрепленный в Правилах надлежащей производственной практики (Правилах GMP).

Методические рекомендации содержат основные требования к составу задания и технологических исходных данных на проектирование новых, реконструкцию и техническое перевооружение действующих предприятий и участков (в дальнейшем по тексту – «объектов») по производству лекарственных средств. Следование методическим рекомендациям при составлении задания на проектирование и выдаче технологических исходных данных позволит в максимальной степени учесть необходимые требования при проектировании этих производственных участков для:

- разработки оптимальных проектных решений с точки зрения надежности и безопасности объектов и использования ресурсов;
- учета специфических запросов и потребностей заказчика;
- воплощения в проекте критических аспектов качества лекарственного средства, заложенных при разработке продукта и процесса;
- соответствия Правилам GMP на проектируемом участке и достижения надлежащего качества производимых лекарств.

## 2. Область применения

**2.1.** Настоящие методические рекомендации предназначены для применения в сфере деятельности по организации производства лекарственных средств, вне зависимости от отраслевой принадлежности, юридического статуса или формы собственности производителя, разработчика или владельца регистрации на лекарственный продукт и/или лицензии на производство лекарственных средств, действующих на территории Российской Федерации.

Они направлены на оказание методической помощи и нахождение общей позиции различными участниками, вовлеченными в процесс организации производства, проектирования объектов и переноса технологий лекарственных средств, такими как:

- владелец регистрационного удостоверения на лекарственное средство;
- группа по проектированию нового или реконструкции существующего производственного участка;
- производитель лекарственного средства;
- представители контролирующих и разрешительных органов.

**2.2.** Методические рекомендации разработаны с учетом требований российской нормативной документации, а также отражают современную международную практику в инжиниринге и переносе технологий.

**2.3.** В данных методических рекомендациях рассматриваются следующие основные вопросы, которые должны быть учтены и реализованы при

подготовке и выполнении проекта нового или реконструкции существующего участка для производства лекарственных средств:

- состав задания на проектирование в соответствии с установленными требованиями в Российской Федерации и международными стандартами;
- информация и критические аспекты продуктов и технологических процессов, которые необходимы для достижения надлежащего уровня качества продукции и должны быть включены в состав технологических исходных данных на проектирование.

**2.4.** В настоящих методических рекомендациях не рассматриваются исходно-разрешительные документы, которые должна содержать проектная документация в соответствии с установленными законодательными и иными нормативными правовыми актами Российской Федерации, в том числе техническими и градостроительными регламентами, а также другие общие инженерные требования. Они сосредоточены на специфических аспектах объектов по производству лекарственных средств, которыми они отличаются от других объектов производственного назначения.

### **3. Задание на проектирование**

**3.1.** Задание на проектирование является важной составной частью исходных данных и условий при подготовке проектной документации, а также неотъемлемой частью договора на проектирование объекта. Оно должно содержать основные критические требования заказчика, которые служат основой для разработки проектной документации.

**3.2.** Состав задания на проектирование определяется в первую очередь требованиями к проектной документации, содержащимися в Положении о составе разделов проектной документации и требованиях к их содержанию [105]. Они направлены на достижение соответствия требованиям технических регламентов, в том числе санитарно-эпидемиологическим, экологическим требованиям, требованиям государственной охраны объектов культурного наследия, требованиям пожарной, промышленной, ядерной, радиационной и иной безопасности, а также результатам инженерных изысканий.

**3.3.** Кроме инженерных требований, относящихся к разделам проектной документации, перечисленным в Положении о составе разделов проектной документации, в задание должны быть включены другие важные требования, относящиеся к обеспечению качества продукции при производстве (Правила GMP), организации труда и рациональному использованию ресурсов, выбору поставщиков и субподрядчиков, использованию современных научно-технических достижений и т.д. Включение этих требований в задание на проектирование также необходимо для разработки оптимальных проектных решений и подготовки проектной документации наряду с тре-



бованиями, предусмотренными Положением о составе разделов проектной документации. Кроме того, эти требования должны согласовываться с инженерными требованиями, что достигается за счет изложения всех требований в одном документе.

**3.4.** В соответствии с различными группами данных и требований в задании оно разбито на несколько частей.

**3.4.1. В части А** приводятся общие сведения о целях и задачах проекта, которые необходимы для правильного и однозначного понимания проектировщиком отдельных инженерных, технологических и других требований, содержащихся в задании.

**3.4.2. В части Б** перечислены общие и специальные инженерные и технологические требования, которые должны быть отражены и учтены при разработке проектной документации в соответствии с требованиями к ее составу, приведенными в Положении о составе разделов проектной документации. Порядок изложения требований соответствует разделам проектной документации. Эти требования должны отражать специфику проектируемого объекта.

**3.4.3. Часть В** содержит дополнительные требования заказчика, выходящие за рамки Положения о составе разделов проектной документации, но важные с точки зрения заказчика, комплексной разработки проектных решений, соответствия проекта современному научно-техническому уровню и мировой практике в проектировании и производстве лекарственных средств, требованиям регуляторных органов, охраны труда и других.

**3.5.** Рекомендуемый состав и содержание требований в задании на проектирование объектов по производству лекарственных средств приведен в Приложении 1. Необходимые для разработки проекта технологические исходные данные являются составной частью задания на проектирование и приведены в Приложении 2.

**3.6.** Задание на проектирование утверждается представителем заказчика, ответственным за выполнение проекта и подписание договора с генеральным проектировщиком. Оно может также служить основой тендерной документации при выборе поставщика услуг по проектированию объекта

**3.7.** После утверждения и подписания договора на проектирование любое изменение в задание на проектирование может быть внесено только по согласованию сторон в соответствии с условиями договора. С момента согласования и утверждения изменения к заданию на проектирование оно становится действующим документом.

**3.8.** Задание на проектирование должно также включаться в объем предоставляемой заказчиком документации при любой другой верификации проектной документации, выходящей за рамки государственной экспертизы. При этом соответствующие требования задания на проектирование,

относящиеся к предмету экспертизы, являются обязательными критериями приемлемости при оценке соответствия проектной документации установленным нормативным требованиям.

#### **4. Объем и состав технологических исходных данных на проектирование производства лекарственных средств**

**4.1.** Проектирование нового или реконструкция существующего участка производства лекарственных средств является составной частью переноса технологии, основным содержанием которого является передача знаний о продукте и процессе. Соответственно, технологические исходные данные на проектирование основываются на имеющихся данных и информации о лекарственных средствах и процессах их производства, планируемых на проектируемом участке.

**4.2.** Технологические исходные данные на проектирование производства должны предоставляться заказчиком вместе с заданием на проектирование, так как они определяют проектно-технологические решения для объекта, которые являются основой инженерных решений в проекте.

**4.3.** Состав и содержание технологических исходных данных определяется ассортиментом лекарственных форм и препаратов, предполагаемых к производству на проектируемом объекте. При этом наиболее важными с точки зрения влияния на проектные решения являются свойства и характеристики исходных материалов для производства и самих продуктов; используемые технологические процессы для производства лекарств, их параметры и методы контроля; характеристики и исполнение оборудования; а также методы контроля и системы упаковки продуктов. Особое внимание должно быть уделено свойствам сырья и материалов с точки зрения промышленной безопасности, охраны здоровья персонала и окружающей среды.

**4.4.** Необходимая информация для технологических исходных данных содержится в технологических регламентах, отчетах о разработке лекарственного средства, в материалах, разрабатываемых для регистрации препарата, и других документах. Эти сведения содержатся в Досье переноса технологии, которое должно составляться в соответствии с методическими рекомендациями по переносу технологий [124], и может быть также использовано для подготовки исходных данных на проектирование.

**4.5.** Как правило, в планируемую программу производства включены различные лекарственные средства, поэтому набор сведений, перечисленных в Приложении 2, должен быть подготовлен для каждого лекарственного средства. Особенно важной является информация, относящаяся к свойствам фармацевтических субстанций (ФС) и процессам производства. Если для

производства разных лекарственных препаратов используются одинаковые вспомогательные вещества, то сведения о них могут быть объединены.

**4.6.** В случае отсутствия или неполного наличия сведений, перечисленных в Приложении 2, должно быть приведено обоснование, указание о предоставлении или о необходимости их поиска или разработки на последующих этапах.

## **5. Формирование и согласование требований в задании и технологических исходных данных на проектирование**

**5.1.** Задание на проектирование составляется заказчиком или по его поручению на основании принятых решений, бизнес-планов, результатов изучения выполнимости проекта и других предпроектных мероприятий.

**5.2.** При подготовке задания на проектирование следует руководствоваться законодательными и нормативными правовыми актами Российской Федерации, техническими регламентами, законодательными и нормативными правовыми актами субъектов Российской Федерации, нормативными правовыми актами федеральных органов исполнительной власти, которым в установленном порядке предоставлено право в пределах своих полномочий осуществлять отдельные функции нормативно-правового регулирования, национальными стандартами, сводами правил, положениями которых установлено, что содержащиеся в них нормы, требования и иные сведения подлежат включению в состав задания на проектирование.

**5.3.** Если задание на проектирование подготавливается подрядчиком по поручению заказчика, то оно должно быть утверждено заказчиком, после чего становится обязательным для сторон.

**5.4.** В случае сложных производственных объектов и/или недостаточной информации для задания и технологических исходных данных этапу разработки проектной документации может предшествовать проведение предварительных вспомогательных этапов, таких как изучение выполнимости проекта и/или разработка концептуального проекта. В этом случае для разработки концептуального проекта также должно быть подготовлено задание на проектирование, объем которого может быть уменьшен по сравнению с заданием на разработку проектной документации, а подготовка недостающих инженерных и технологических исходных данных на проектирование может осуществляться в процессе выполнения этих предварительных этапов.

**5.5.** Исходные данные на проектирование, разрабатываемые подрядчиком в процессе выполнения концептуального проекта, должны уточняться и

согласовываться между заказчиком и подрядчиком, перед тем как они будут включены в состав задания на разработку проектной документации. В объем работ по концептуальному проекту может быть также включено требование о разработке альтернативных вариантов проектных инженерных и технологических решений, из которых будет затем определен наиболее оптимальный.

## **6. Анализ рисков при проектировании**

**6.1.** Эффективным инструментом для определения необходимых требований, включаемых в задание и технологические исходные данные для проектирования объекта, а также для определения оптимальных проектных решений является подход, основанный на оценке рисков. При этом должны приниматься во внимание как общие риски, связанные с реализацией проекта, так и отдельные риски в отношении промышленной безопасности объекта, воздействия на окружающую среду, безопасность и здоровье персонала. Особое внимание, в соответствии с требованиями GMP, должно быть уделено рискам для качества лекарственных средств, предполагаемых к производству на проектируемом объекте. Для учета и включения в проект аспектов, связанных с возможными рисками для качества продукции, перед составлением задания на проектирование и технологических исходных данных или на стадии концептуального проектирования может быть проведен анализ рисков для качества с предложением мер по снижению наиболее значительных идентифицированных рисков за счет проектных решений.

**6.2.** Для проведения оценки рисков должны привлекаться специалисты в необходимых областях (технология, производство, качество, автоматизация, снабжение, охрана труда и т.д.). Рекомендуется проводить анализ рисков на ранних стадиях жизненного цикла проекта, чтобы можно было своевременно снизить возможные риски за счет включения необходимых требований в задание на проектирование и применения мер по снижению рисков в проекте.

**6.3.** Ключевыми аспектами, требующими изучения при анализе рисков в проекте, являются, например:

- оборудование, инженерные системы, контрольно-измерительные приборы и средства управления и автоматизации;
- сырье и материалы;
- основные и вспомогательные процессы и операции в производстве.

**6.4.** Анализ рисков обычно включает в себя определение потенциальных отклонений и сбоев, вероятности их возникновения и способности обнаружения, на основе которых определяется общая степень риска. Для установления приоритетности риска должно быть документально оформле-

но обоснование ранжирования факторов риска (критичность, вероятность возникновения и обнаружения), порядок расчета величины приоритетности и критерии приемлемости риска, которые зависят от применяемого метода анализа рисков.

**6.5.** На основании установленной величины приоритетности (уровня) риска и ее ранжирования, для рисков с высоким уровнем должны быть определены соответствующие меры по снижению уровня риска до приемлемого значения. Эти меры могут иметь различный характер и применяться на разных этапах жизненного цикла проекта, например, включение требований в задание на проектирование и в спецификации на оборудование, улучшение процесса, проектные решения, верификация и валидация, и т.д.

## Приложение 1

### ФОРМА, СОСТАВ И СОДЕРЖАНИЕ ЗАДАНИЯ НА ПРОЕКТИРОВАНИЕ ОБЪЕКТА ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

УТВЕРЖДАЮ

(Заказчик)

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

#### ЗАДАНИЕ

на проектирование \_\_\_\_\_  
(наименование объекта проектирования)

в соответствии с договором № \_\_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

#### *А. Общие сведения об объекте проектирования*

№	Требование	Пояснение
1.	Наименование объекта	В соответствии с правоустанавливающими документами, при их наличии
2.	Месторасположение объекта	Описание месторасположения и/или указание почтового адреса (при наличии)
3.	Цель создания объекта	Краткое описание цели создания проектируемого объекта, при необходимости со ссылкой на соответствующие федеральные и региональные целевые программы

№	Требование	Пояснение
4.	Связь с текущей деятельностью заказчика	При необходимости
5.	Заказчик	Наименование заказчика
6.	Застройщик	Наименование застройщика
7.	Инвестор	Наименование инвестора
8.	Источник финансирования	Обязательно в случае финансирования или софинансирования проекта из средств бюджетов разного уровня (государственный, региональный, муниципальный)
9.	Стадия проектирования объекта	Указание стадий проектирования, включаемых в задание: концептуальный (эскизный) проект; проектная документация; рабочая документация
10.	Название проекта	При необходимости – в случае присвоения проекту специального названия
11.	Сроки проектирования	При необходимости – указываются сроки выполнения проекта, включая стадии проектирования по п. 9
12.	Сроки начала и окончания строительства (реконструкции)	(Должны быть согласованы со сроками, указанными в п. 11)
13.	Перспективы развития объекта	При необходимости – описание возможного последующего развития проектируемого объекта, которое должно быть учтено при проектировании данного этапа

**Б. Основные инженерные требования к проектным решениям**

№	Требование	Пояснение
<b>1</b>	<b>Общие требования</b>	
1.1.	Основание для проектирования	Реквизиты документа(ов), на основании которого(ых) принято решение о разработке проектной документации
1.2.	Вид строительства	Новое строительство / реконструкция / перевооружение / модернизация

1.3.	Требования к очередности и этапам строительства	При необходимости и возможности осуществления строительства объекта по этапам с выделением этих этапов
1.4.	Необходимость разработки проектной документации на объект применительно к отдельным этапам строительства	Возможность подготовки проектной документации в отношении отдельных этапов строительства должна быть обоснована расчетами, подтверждающими технологическую возможность реализации принятых проектных решений при осуществлении строительства по этапам
1.5.	Функциональное назначение объекта	Краткое описание назначения объекта
1.6.	Номенклатура продукции и проектная мощность объекта	Перечень планируемых видов продукции, включая различные лекарственные формы, с указанием годовой мощности в натуральных единицах, совокупно по указанным видам продукции
1.7.	Состав объекта	Перечисление необходимых корпусов, зданий или функциональных блоков, которые должны быть включены в состав объекта
1.8.	Сведения о потребности производства в воде, топливно-энергетических ресурсах	Перечисление обязательных видов воды и топливно-энергетических ресурсов
1.9.	Комплексное использование сырья, вторичных энергоресурсов, отходов производства	Указание соответствующих требований заказчика, либо подтверждение отсутствия
1.10.	Сведения о передаваемых для использования в проекте изобретениях	При наличии
1.11.	Предполагаемый снос зданий и сооружений, переселение людей, перенос сетей инженерно-технического обеспечения	При необходимости

№	Требование	Пояснение
1.12.	Технические регламенты, устанавливающие требования по безопасной эксплуатации объекта и использования прилегающих территорий	Перечень соответствующих технических регламентов, требования которых должны быть учтены в проекте, либо указание на необходимость определения применимых регламентов при проектировании
<b>2</b>	<b>Планировочная организация земельного участка</b>	
2.1.	Общая площадь участка	Исходные данные заказчика
2.2.	Требования к планировочной организации земельного участка	В соответствии с градостроительным и техническим регламентами или документами об использовании земельного участка
2.3.	Необходимость обоснования границ санитарно-защитной зоны для объекта	В случае необходимости определения указанной зоны в соответствии с назначением объекта и законодательством Российской Федерации
2.4.	Принципы использования земельного участка и размещения зданий и сооружений	Указать определяющие принципы использования, как например: <ul style="list-style-type: none"> <li>– обеспечение наиболее благоприятных условий для производственного процесса;</li> <li>– наиболее рациональное использование коммуникаций;</li> <li>– экологические аспекты;</li> <li>– учет объектов и сооружений на соседних участках;</li> <li>– логистические аспекты;</li> <li>– использование рельефа участка;</li> <li>– оптимальные затраты на инженерную подготовку участка;</li> <li>– минимальный объем земляных работ и другие</li> </ul>
2.5.	Требования по благоустройству территории	При наличии требований заказчика, например: <ul style="list-style-type: none"> <li>– озеленение на участке;</li> <li>– обустройство площадок для отдыха работающих с установкой малых архитектурных форм;</li> <li>– пешеходные дорожки для прохода персонала;</li> <li>– площадка ТБО;</li> <li>– обеспечение доступности для ММГН;</li> <li>– ограждение участка и др.</li> </ul>



2.6.	Требования к зонированию территории земельного участка	<ul style="list-style-type: none"> <li>– размещение зон, зданий и сооружений основного, вспомогательного, подсобного, складского и обслуживающего назначения (в текстовой или графической форме);</li> <li>– резервные зоны для возможного расширения объекта (при необходимости)</li> </ul>
2.7.	Требования к транспортным коммуникациям на участке	<ul style="list-style-type: none"> <li>– принципиальные схемы транспортных коммуникаций и движения транспорта;</li> <li>– проезды и площадки для обеспечения внутриплощадочных перевозок;</li> <li>– пешеходные дорожки для прохода персонала;</li> <li>– количество стояночных мест для легкового транспорта</li> </ul>
2.8.	Требования пожарной безопасности	Определение мест диспозиции подразделений пожарной охраны и пожарного депо – при необходимости, в соответствии с нормами
2.9.	Класс защиты ограждения территории предприятия	Класс защиты 1–4, в соответствии с нормами и рекомендациями
2.10.	Класс объекта по значимости для оснащения средствами защиты	Класс 1–3, в зависимости от вида и размера ущерба, который может быть нанесен объекту, находящимся на объекте людям и имуществу в случае реализации террористических угроз, в соответствии с нормами
2.11.	Места размещения существующих объектов на участке с указанием подъездов и подходов к ним	При наличии (исходные данные)
2.12.	Сведения о планировочных ограничениях на участке	Населенные пункты, примыкающие к границам участка; зоны с особыми условиями их использования; территории, подверженные риску возникновения чрезвычайных ситуаций (исходные данные)
<b>3</b>	<b>Архитектурные и объемно-планировочные решения</b>	
3.1.	Требования к внешнему и внутреннему виду объекта, его пространственной,	<p>При наличии специальных требований заказчика (в текстовой и/или графической форме), например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– этажность;</li> <li>– высота производственных, административных и лабораторных помещений;</li> </ul>

№	Требование	Пояснение
	планировочной и функциональной организации	– соблюдение требований, установленных в градостроительном плане земельного участка в части предельного количества этажей или предельной высоты зданий и сооружений.
3.2.	Требования к объемно-пространственным и архитектурно-художественным решениям	При наличии специальных требований заказчика (в текстовой и/или графической форме)
3.3.	Требования к номенклатуре, компоновке и площади помещений	При наличии специальных требований заказчика к помещениям, например: <ul style="list-style-type: none"> <li>– основные производственные, экспериментальные и иные цеха,</li> <li>– лаборатории контроля качества</li> <li>– отделы и лаборатории НИР,</li> <li>– складские помещения</li> <li>– административно-бытовые помещения,</li> <li>– иные помещения вспомогательного и обслуживающего назначения</li> </ul>
3.4.	Требования к оформлению фасадов и интерьеров объекта	При наличии специальных требований заказчика (в текстовой и/или графической форме), например: <ul style="list-style-type: none"> <li>– цветовое решение фасадов;</li> <li>– разработка архитектурного освещения;</li> <li>– необходимость и место размещения логотипа компании</li> </ul>
3.5.	Требования к отделке помещений основного, вспомогательного, обслуживающего и технического назначения	При наличии специальных требований заказчика (в текстовой и/или графической форме), например: <ul style="list-style-type: none"> <li>– материалы ограждающих конструкций чистых помещений;</li> <li>– материалы отделки помещений, требующих регулярной санитарной обработки с использованием моющих и дезинфицирующих средств и др.;</li> <li>– виды покрытия и конструктивные решения полов, кровель и т.п.;</li> <li>– вид отделки стен и оформление интерьеров отдельных помещений</li> </ul>
3.6.	Требования к естественному освещению помещений	При наличии специальных требований заказчика, например, остекление
3.7.	Требования к архитектур-	При наличии специальных требований заказчика

	но-строительным мероприятиям, обеспечивающим защиту помещений от шума, вибрации и другого воздействия	
3.8.	Требования по предоставлению дополнительных графических и экспозиционных материалов	При наличии специальных требований заказчика; например: – макеты; – трехмерные чертежи; – демонстрационные материалы; – моделирование и визуализация операций и потоков и т.д.
<b>4</b>	<b>Конструктивные решения</b>	
4.1.	Общие указания по конструктивным решениям	При наличии специальных требований заказчика
4.2.	Предпочтительная конструктивная система здания или сооружения	Например: каркасная, бескаркасная, объемно-блочная, смешанная, комбинированная или иная
4.3.	Предпочтительный тип фундаментов	Например: ленточные, столбчатые, свайные, монолитная плита, комбинированный и т.п.
4.4.	Основной материал несущих конструкций	Например: сборный и/или монолитный железобетон, конструкционная сталь, легкие металлические конструкции, кирпич, древесина, другие материалы
4.5.	Основной материал ограждающих конструкций	Например: сборный и/или монолитный железобетон, кирпич, бетонные блоки, древесина, металлический профильный лист и эффективный утеплитель
4.6.	Требования к прочности, устойчивости, пространственной неизменяемости зданий и сооружений объекта, а также их отдельных конструктивных	Например: – фундаменты – плиты по грунту – балки и плиты перекрытий – колонны – стены лестничных клеток и лифтовых шахт – лестничные марши и площадки – металлические фермы покрытия – стойки стенового фахверка

№	Требование	Пояснение
	элементов, узлов и деталей	– нагрузки на перекрытия и покрытие – нагрузки на полы по грунту и др.
4.7.	Перечень предельных состояний, которые необходимо учитывать при проектировании строительного объекта	При необходимости, если они не установлены в соответствующих нормативно-технических документах (в соответствии с требованиями к надежности строительных конструкций)
4.8.	Необходимость разработки мероприятий, направленных на снижение риска реализации аварийных ситуаций и прогрессирующего обрушения сооружения	В случае, если они не были включены в специальные технические условия (в соответствии с требованиями к надежности строительных конструкций)
4.9.	Необходимость обоснования принятых расчетных моделей (расчетных схем) строительных объектов	В соответствии с требованиями к надежности строительных конструкций
4.10.	Сведения о расчетной технологической температуре	При расчете статически неопределенных конструкций и их элементов по предельным состояниям 1-й и 2-й групп на длительный нагрев в процессе эксплуатации, когда происходит снижение прочности и жесткости элементов в результате воздействия длительного нагрева и нагрузки; Принимается равной температуре среды цеха или рабочего пространства теплового агрегата
4.11.	Сведения о значениях особых нагрузок	В случаях, если они не установлены в соответствующих нормативно-технических документах; К особым нагрузкам следует относить: – сейсмические воздействия – взрывные воздействия – нагрузки, вызываемые резким нарушением технологического процесса, временной неисправностью или поломкой оборудования – воздействия, обусловленные деформациями ос-

		<p>нования, сопровождающимися коренным изменением структуры грунта</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– нагрузки, обусловленные пожаром</li> <li>– нагрузки от столкновений транспортных средств с частями здания</li> </ul>
4.12.	Требования к учету сейсмических воздействий	Необходимость учета или не учета сейсмических воздействий при проектировании зданий и сооружений пониженного уровня ответственности, разрушение которых не связано с гибелью людей, порчей ценного оборудования и не вызывает прекращения непрерывных производственных процессов (склады, мастерские и др.), а также временных зданий и сооружений
4.13.	<p>Требования к проектным решениям, обеспечивающим:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение шума и вибраций -----</li> <li>• гидроизоляцию и пароизоляцию помещений -----</li> <li>• снижение загазованности помещений -----</li> <li>• удаление избытков тепла -----</li> <li>• соблюдение безопасного уровня электромагнитных и иных излучений -----</li> <li>• соблюдение санитарно-гигиенических условий -----</li> <li>• пожарную безопасность -----</li> </ul>	<p>при наличии требований заказчика</p> <p>при наличии требований заказчика</p> <p>при наличии требований заказчика</p> <p>при наличии требований заказчика</p> <p>при наличии требований заказчика</p> <p>при наличии специальных требований заказчика</p> <p>при наличии специальных требований заказчика</p>
4.14.	Требования к конструкции полов, кровли, подвесных потолков, перегородок	При наличии требований заказчика
4.15.	Требования по защите строительных конструкций и фундаментов от разрушения	При наличии специальных требований заказчика

№	Требование	Пояснение
4.16.	Требования по защите территории объекта, отдельных зданий и сооружений, а также персонала от опасных природных и техногенных процессов	При наличии специальных требований заказчика
4.17.	Требования при реконструкции зданий и сооружений	<p>Указание цели реконструкции (надстройка существующего здания или сооружения, пристройка к ним новой части, устройство подземной части, встройка – при поднятии вышерасположенных этажей и устройстве в них промежуточных помещений и т.п.).</p> <p>Характеристика здания, уровень ответственности, нагрузки и другие данные, необходимые для проектирования</p>
<b>5</b>	<b>Инженерное оборудование и сети инженерно-технического обеспечения</b>	
<b>5.1.</b>	<b>Электроснабжение</b>	
5.1.1	Источники обеспечения электроэнергией	Исходные данные заказчика
5.1.2	Требования к надежности электроснабжения и качеству электроэнергии	<p>Категория надежности электроснабжения согласно ПУЭ и требованиям заказчика; качество электроэнергии в соответствии с нормами качества электрической энергии в системах электроснабжения;</p> <p>Указание электроприемников:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– первой категории с выделением особой группы электроприемников, бесперебойная работа которых необходима для безаварийной остановки производства; обоснование способов обеспечения их бесперебойной работы, например, оборудование серверной, системы диспетчеризации и автоматизации; система контроля доступа; система пожарно-охранной сигнализации; системы ОВиК чистых помещений и другие;</li> <li>– второй категории;</li> <li>– третьей категории</li> </ul>
5.1.3	Требования к компенсации реактивной мощности	Указание на необходимость выбора и размещения устройств компенсации реактивной мощности в электрических сетях

5.1.4	Требования к проектным решениям по управлению, автоматизации и диспетчеризации системы электро-снабжения	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– управление освещением;</li> <li>– смещение пуска оборудования;</li> <li>– применение устройств планового пуска;</li> <li>– диспетчеризация с вышестоящей подстанцией и др.</li> </ul>
5.1.5	Требования к защитному заземлению (занулению) и молниезащите	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– категория молниезащиты зданий и сооружений;</li> <li>– защитное заземление для различных категорий помещений (сырые, взрывоопасные, холодные и др.);</li> <li>– дополнительные защитные меры от поражения электрическим током (система уравнивания потенциалов, применение УЗО, индивидуальных средств защиты и др.);</li> <li>– защита от статического электричества</li> </ul>
5.1.6	Типы, классы проводов и осветительной арматуры, которые подлежат применению	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– материал и исполнение магистральных сетей электроснабжения, кабелей и проводов;</li> <li>– тип проводки в производственных, офисных и технических помещениях (скрытая, на лотках, в лотках на уровне ходимых потолков, в кабель-каналах, трубная и т.д.)</li> </ul>
5.1.7	Требования к системам рабочего и аварийного освещения	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– питание щитов аварийного освещения;</li> <li>– аккумуляторные батареи в светильниках эвакуационного освещения и время их автономной работы;</li> <li>– светильники в офисных и производственных помещениях (закрытые, энергосберегающие, галогенные и т.д.);</li> <li>– исполнение и обслуживание светильников в чистых помещениях;</li> <li>– управление освещением для разных помещений (по месту, от датчиков присутствия, от реле освещенности и т.д.)</li> </ul>
5.1.8	Дополнительные и резервные источники электроснабжения	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– дизель-генератор в качестве резервного источника электроснабжения;</li> <li>– время работы резервного источника в автономном режиме;</li> <li>– источники бесперебойного питания для определенных потребителей и время автономной работы</li> </ul>

№	Требование	Пояснение
5.1.9	Требования к трансформаторным подстанциям	Указания по размещению трансформаторных подстанций и типу трансформаторов
5.1.10.	Требования к распределительным устройствам	Указания по: – размещению главного распределительного щита (ГРЩ); – установке пожарных ВРУ для каждого пожарного отсека; – установке контрольно-измерительных приборов на вводах ГРЩ и ВРУ; – питанию источника бесперебойного питания от различных панелей ГРЩ
5.1.11.	Требования по учету энергопотребления	Указания по установке приборов контрольного учета потребления электроэнергии
5.1.12.	Требования к электротехническим помещениям	Указания по: – подпору воздуха; – газовому пожаротушению
5.1.13.	Требования к устройствам наружного освещения	Указание на необходимость устройств наружного освещения зданий или сооружений, например: – наружное освещение территории (светильники на опорах, парковые светильники, прожекторы и др.); – управление освещением периметра площадки (в автоматическом режиме, из диспетчерской, по месту от щита); – режим ночного и вечернего освещения
5.1.14.	Требования к питанию специального освещения	Указание на питание от электрической сети зданий, например, следующих потребителей: – рекламного освещения; – витрин; – освещения фасадов; – иллюминационного освещения; – наружного освещения; – противопожарных устройств; – систем диспетчеризации; – локальных телевизионных сетей; – световых указателей; – пожарных гидрантов; – знаков безопасности; – звонковой и другой сигнализации; – огней светового ограждения и др.



5.1.15.	Применение ламп накаливания	Указание необходимости разработки обоснований для применения ламп накаливания, когда по условиям технологии, среды или требований оформления интерьера использование других источников света невозможно или нецелесообразно
5.1.16.	Требования к повышенной освещенности	Установление необходимости приведения соответствующих обоснований в случаях, когда освещенность рабочей поверхности, создаваемая светильниками общего освещения в системе комбинированного превышает 1200 лк
5.1.17.	Требования к величине освещенности для охранного освещения	Установление величины освещенности на уровне земли охранного освещения вдоль границ территорий, охраняемых в ночное время, в случае использования специальных технических средств охраны
<b>5.2.</b>	<b>Система водоснабжения</b>	
5.2.1.	<p>Источники снабжения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• водой питьевой</li> <li>• водой теплофикационной</li> <li>• водой технического качества</li> <li>• оборотной водой</li> <li>• захоложенной водой</li> <li>• сжатым воздухом</li> <li>• инертным газом</li> <li>• природным газом</li> <li>• канализацией</li> </ul>	<p>Исходные данные</p> <p>..... при необходимости использования</p> <p>..... при необходимости использования</p>
5.2.2.	Основные характеристики системы водоснабжения и ее параметры	При наличии специальных требований заказчика
5.2.3.	Нормы расхода воды	При наличии специальных требований заказчика к установлению норм расхода воды потребителями
5.2.4.	Требования к напору воды в сети водоснабжения	При наличии специальных требований заказчика к напору воды и оборудованию для его обеспечения

№	Требование	Пояснение
5.2.5.	Требования к насосным станциям водоснабжения	Указание о необходимости насосной станции и месте ее расположения; при необходимости – применяемое насосное оборудование
5.2.6.	Требования к системе горячего водоснабжения (ГВС)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Источник ГВС (ТП / ИТП / ЦТП в проектируемом здании котельной / инженерного корпуса);</li> <li>• Централизованная система ГВС с циркуляцией;</li> <li>• Рабочее давление в системе ГВС;</li> <li>• Принятая температура в подающем трубопроводе ГВС (60°С);</li> <li>• Обеспечение требуемого напора на нужды ГВС (насосами, размещенными в ТП);</li> <li>• Тип системы горячего водоразбора:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– открытый (разбор горячей воды непосредственно из сети системы теплоснабжения);</li> <li>– закрытый (подогрев воды в теплообменниках и водонагревателях)</li> </ul> </li> </ul>
5.2.7.	Требования к материалу трубопроводов систем водоснабжения и мерам по их защите	Например: <ul style="list-style-type: none"> <li>– материал внутрицевых трубопроводов;</li> <li>– материал внутривысотных трубопроводов;</li> <li>– материал трубопроводов для воды для технологических целей;</li> <li>– наличие сертификатов на материалы;</li> <li>– изоляция трубопроводов и другие.</li> </ul>
5.2.8.	Требования к показателям качества воды для различных потребителей	Перечень требуемых видов воды с указанием ее качества или ссылок на стандартные спецификации; В отношении воды для технологических целей см. также «Технологические исходные данные», <b>Приложение Б</b>
5.2.9.	Мероприятия по обеспечению установленных показателей качества воды для различных потребителей	При наличии специальных требований заказчика
5.2.10.	Мероприятия по резервированию водоснабжения	При наличии требований заказчика
5.2.11.	Требования к системе автоматизации водоснабжения	При наличии требований заказчика

5.2.12.	Требования к рациональному использованию и экономии воды	При наличии требований заказчика
5.2.13.	Требования к повторному использованию тепла подогретой воды	При наличии требований заказчика
<b>5.3.</b>	<b>Система водоотведения</b>	
5.3.1.	Сведения о существующих системах канализации, водоотведения и станциях очистки сточных вод	Исходные данные – при наличии (в текстовой или графической форме)
5.3.2.	Подключение к существующим сетям	В соответствии с техническими условиями на присоединение эксплуатирующих организаций
5.3.3.	Требуемые системы канализации, водоотведения и очистки сточных вод	Например: – система внутренней производственной канализации от технологического оборудования; – хозяйственно-бытовая канализация; – стоки из столовой; – ливневая канализация; – удаление воды после пожара и другие
5.3.4.	Требования к прокладке канализационных трубопроводов, оборудованию, материалам трубопроводов и колодцев внутриплощадочной сети канализации	Например: – материал трубопроводов (двухслойные полипропиленовые, чугунные с защитным покрытием и т.д.); – необходимость очистки и опорожнения трубопроводов
5.3.5.	Требования к очистке производственных стоков, поступающих в систему водоотведения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сведения о загрязнениях, объеме сточных вод, концентрации их загрязнений, способах очистки и нейтрализации, применяемых реагентах, расположению станции нейтрализации или</li> <li>• Требование об изучении этих сведений и их разработке в проекте</li> </ul>

№	Требование	Пояснение
5.3.6.	Порядок сбора и утилизации производственных стоков	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– станция обработки производственных стоков до показателей, позволяющих сбросить их в хозяйственно-бытовую канализацию;</li> <li>– сбор и удаление производственных стоков с последующей утилизацией сторонней организацией и др.</li> </ul>
5.3.7.	Требования к производственной канализации	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– материал трубопроводов производственной канализации;</li> <li>– резервуары для сбора стоков производственной канализации;</li> <li>– сеть для сброса стоков производственной канализации;</li> <li>– необходимость очистки и опорожнения трубопроводов производственной канализации</li> </ul>
5.3.8.	Требования к ливневой канализации и отводу дренажных вод	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– необходимость очистки ливневых стоков;</li> <li>– сеть для сброса стоков ливневой канализации;</li> <li>– материал трубопроводов ливневой канализации;</li> <li>– расчет водосточных стояков и магистрали с учетом гидростатического напора при засорах и переполнениях</li> </ul>
5.3.9.	Дополнительные требования	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– прокладка канализационных сетей в стальных футлярах при прохождении через помещения особого санитарного режима, над складами и гардеробными чистой одежды;</li> <li>– скрытая прокладка внутренних канализационных сетей с обеспечением удобного доступа для обслуживания и ремонта, вентилируемые стояки с выводом на крышу зданий;</li> <li>– установка ревизий и прочисток на сети канализации в количестве, гарантирующем надежную эксплуатацию сетей;</li> <li>– резервуар сбора стоков от срабатывания спринклерной системы пожаротушения</li> </ul>
<b>5.4. Тепловые сети. Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха</b>		
5.4.1.	Сведения об имеющихся источниках теплоснабжения,	При наличии – исходные данные

	их параметрах и ограничениях	
5.4.2.	Основной источник теплоснабжения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Магистральная сеть</li> <li>• Собственная котельная на территории предприятия</li> <li>• Другие</li> </ul>
5.4.3.	Способ присоединения зданий к тепловым сетям	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Через центральный тепловой пункт (ЦТП)</li> <li>• Через индивидуальные тепловые пункты</li> </ul>
5.4.4.	Вид тепловой сети	<p>При подключении к существующей тепловой сети:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– магистральная;</li> <li>– распределительная;</li> <li>– квартальная;</li> <li>– ответвление от магистральных и распределительных тепловых сетей к отдельным зданиям и сооружениям)</li> </ul>
5.4.5.	Схема присоединения системы отопления к двухтрубным водяным тепловым сетям	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Независимая (установка в ТП водоподогревателей)</li> <li>• Зависимая</li> </ul>
5.4.6.	Категория по надежности теплоснабжения объекта	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Первая категория – потребители, не допускающие перерывов в подаче расчетного количества теплоты и снижения температуры воздуха в помещениях ниже предусмотренных установленными параметрами микроклимата в помещениях;</li> <li>• Вторая категория – потребители, допускающие снижение температуры в отапливаемых помещениях на период ликвидации аварии, но не более 54 ч, до 8°C;</li> <li>• Третья категория – остальные объекты</li> </ul>
5.4.7.	Показатели вероятности безотказной работы	При необходимости установления более высоких показателей вероятности безотказной работы систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха
5.4.8.	Потребители тепла	<p>Например, системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– центрального отопления;</li> <li>– теплоснабжения калориферов;</li> <li>– теплоснабжения воздушно-тепловых завес;</li> <li>– горячего водоснабжения</li> </ul>
5.4.9.	Требования к параметрам теплоносителей	Используемые теплоносители для различных систем и их параметры (состав, температура)

№	Требование	Пояснение
5.4.10.	Требования к системе водяного отопления	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– использование центральной системы водяного отопления в чистых помещениях;</li> <li>– способ прокладки трубопроводов системы отопления;</li> <li>– исполнение системы отопления (например, двухтрубная с нижней разводкой);</li> <li>– материалы трубопроводов отопления;</li> <li>– теплоизоляция трубопроводов;</li> <li>– запорно-регулирующая арматура;</li> <li>– нагревательные приборы системы водяного отопления для разных помещений;</li> <li>– термостатические регуляторы на приборах отопления</li> </ul>
5.4.11.	Требования к принципиальным решениям по отоплению, вентиляции и кондиционированию	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– центральная система водяного отопления;</li> <li>– использование и тип воздухонагревателей;</li> <li>– использование тепловых завес;</li> <li>– воздушное отопление (например, для чистых помещений)</li> </ul>
5.4.12.	Установленные параметры наружного воздуха	<p>Принятые для расчета в проекте параметры наружного воздуха в холодный и теплый период года (температура, энтальпия, относительная влажность)</p>
5.4.13.	Возможность использования существующих систем ОВиК	<p>При реконструкции и техническом перевооружении предприятий, в случае если существующие системы отвечают установленным требованиям</p>
5.4.14.	Параметры микроклимата при кондиционировании помещений	<p>Возможность принятия параметров микроклимата в пределах:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– оптимальных норм, вместо допустимых;</li> <li>– в пределах допустимых норм вместо оптимальных, а также не обеспечивать относительную влажность воздуха для помещений</li> </ul>
5.4.15.	Использование электроэнергии для отопления и нагрева воздуха	<p>Указание на возможность использования электроэнергии с непосредственной трансформацией ее в тепловую энергию для отопления, нагрева воздуха, а также для приводов теплонасосных систем теплохолодоснабжения в соответствии с прилагаемыми ТУ на присоединение</p>
5.4.16.	Требования к системе приточно-вытяжной	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Естественная вентиляция (в каких помещениях)</li> <li>• Система приточно-вытяжной вентиляции с механическим побуждением (в каких помещениях)</li> </ul>

	вентиляции в помещениях	
5.4.17.	Требования к системам ОВиК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество и разделение систем приточной и вытяжной вентиляции для различных зон и помещений, с учетом санитарных, архитектурно-строительных и противопожарных требований</li> <li>• Состав вентустановок и их конфигурация</li> </ul>
5.4.18.	Схема обработки и очистки наружного воздуха	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– число ступеней очистки наружного воздуха;</li> <li>– типы фильтров;</li> <li>– увлажнение воздуха</li> </ul>
5.4.19.	Применение кондиционирования воздуха	Указание о применении системы кондиционирования воздуха для обеспечения параметров микроклимата и качества воздуха, требуемых для технологического процесса
5.4.20.	Требования к системам кондиционирования воздуха в помещениях	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– центральная или локальные системы кондиционирования;</li> <li>– дополнительные системы для помещений с высоким тепловыделением;</li> <li>– тип и параметры хладагентов и хладоносителей;</li> <li>– качество воды или пара, используемых для увлажнения воздуха в чистых помещениях</li> </ul>
5.4.21.	Требования к системе холодоснабжения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Принятая температура холодоносителя в системах холодоснабжения</li> <li>• Фильтрация холодоносителя на водяном и гликолевом контурах, перед холодильной машиной</li> <li>• Узел регулирования с постоянным расходом и применением трехходовых клапанов</li> <li>• Применение малых контуров обвязки воздухоохладителей с постоянным расходом хладагента через теплообменник, с применением трехходовых клапанов</li> <li>• Водоподготовка для контура холодоснабжения, автоматическая подпитка контура</li> </ul>
5.4.22.	Кратность воздухообмена в помещениях	При наличии требований заказчика к минимальной кратности воздухообмена в различных зонах и помещениях (в том числе для установленных классов чистоты в помещениях)
5.4.23.	Необходимость рециркуляции воздуха в помещениях	Указание на необходимость рециркуляции воздуха в помещениях с постоянным пребыванием людей для тех случаев, когда это требуется по технологическому процессу

№	Требование	Пояснение
5.4.24.	Местные отсосы	При наличии требований заказчика к обеспечению локального удаления загрязнений в определенных помещениях и точках
5.4.25.	Объединение системы местных отсосов в общие системы	Указание на возможность объединения системы местных отсосов от технологического оборудования или системы местных отсосов горючих веществ в общие системы в случае, если по данным технологической части их соединение не может образовывать взрывоопасную смесь или создавать более опасные вредные вещества
5.4.26.	Оконечные фильтры систем приточной и вытяжной вентиляции	При наличии специальных требований заказчика к минимальному уровню удержания загрязнений (классу) фильтров в определенных помещениях и зонах
5.4.27.	Мероприятия по защите от шума и вибрации	Например: – шумоглушители; – звукопоглощающие перегородки; – установка вентагрегатов на «плавающий пол»
5.4.28.	Расположение оборудования систем ОВиК	Например: – в помещениях венткамер; – на техническом этаже; – в наружном исполнении, на кровле
5.4.29.	Потребность в паре	Например: – параметры и качество пара, используемого для подготовки воздуха
5.4.30.	Требования к материалам воздуховодов	Например: – материал воздуховодов, которые должны подвергаться санитарной обработке
5.4.31.	Плотность воздуховодов	Указание на необходимость обеспечения плотности транзитных участков воздуховодов класса герметичности «С» (в соответствии с требованиями к системам вентиляции и кондиционирования) в случае, если перепад между давлением воздуха в воздуховоде и давлением воздуха в помещении очень высок и утечка может привести к невыполнению требований по параметрам микроклимата и к качеству воздуха в помещении
5.4.32.	Требования к надежности работы систем в экстремальных условиях	Например: – резервирование по оборудованию в помещениях с круглосуточным и круглогодичным поддержанием параметров воздуха;



	и резервированию систем вентиляции в аварийных ситуациях	– полное или частичное резервирование систем вытяжной вентиляции для удаления вредных и опасных веществ
5.4.33.	Требования к системам автоматизации и диспетчеризации процесса регулирования ОВиК	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– поддержание требуемых параметров микроклимата помещений, перепадов давлений, кратности воздухообмена и чистоты воздуха в соответствии с технологическими решениями в проекте;</li> <li>– поддержание параметров воздуха в чистых помещениях при изменении условий (открывание и закрывание дверей, и др.)</li> <li>– автоматическая защита калориферов от перегрева и замерзания;</li> <li>– автоматическое аварийное отключение систем вентиляции и кондиционирования при срабатывании пожарной сигнализации и другие</li> </ul>
5.4.34.	Требования к исполнению оборудования систем ОВиК	<p>При наличии специальных требований заказчика к выбору производителей определенных видов оборудования, например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– приточно-вытяжные установки;</li> <li>– вытяжные вентиляторы;</li> <li>– фанкойлы;</li> <li>– чиллеры;</li> <li>– вентиляторы дымоудаления;</li> <li>– регулирующие клапаны;</li> <li>– воздуховоды и другие</li> </ul>
5.4.35.	Требования к утилизации «сбросной» теплоты	Указание на необходимость обеспечения утилизации «сбросной» теплоты от компрессорных и абсорбционных холодильных машин, работающих по принципу теплового насоса, при положительных результатах ТЭО
5.4.36.	Требования к системам дымоудаления	Системы дымоудаления для коридоров без естественного освещения и систему противодымного подпора для незадымляемой лестничной клетки и лифта
5.4.37.	Специальные дополнительные требования к системам ОВиК и проекту	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– гидроизоляция форкамер и венткамер, уклоны в полу в районе размещения сливных трапов;</li> <li>– рекуперация тепла вытяжного воздуха;</li> <li>– люки для обслуживания вентиляционных каналов и доступа к регулирующим устройствам;</li> <li>– точки для замера скорости воздуха и давления;</li> <li>– порты для замера характеристик при испытаниях оконечных НЕРА фильтров;</li> <li>– моделирование воздушных потоков в помещениях при проектировании и другие</li> </ul>

№	Требование	Пояснение
5.5.	<i>Сети связи</i>	
5.5.1.	Требования к необходимым сетям связи на объекте и их характеристикам	Перечень сетей связи, необходимых для: <ul style="list-style-type: none"> <li>– своевременного обнаружения опасных ситуаций и оповещения персонала;</li> <li>– информационного обеспечения;</li> <li>– контроля и управления доступом;</li> <li>– охраны и прослеживаемости на объекте;</li> <li>– передачи сигналов оповещения ГО и ЧС и управления эвакуацией</li> </ul>
5.5.2.	Перечень необходимых слабых точных систем	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Контроль и управление доступом;</li> <li>• Охранное и технологическое телевизионное наблюдение;</li> <li>• Охранная сигнализация;</li> <li>• Структурированная кабельная сеть;</li> <li>• Телефония;</li> <li>• Радиофикация;</li> <li>• Часофикация;</li> <li>• Пожарная сигнализация;</li> <li>• Оповещение и управление эвакуацией</li> </ul>
5.5.3.	Требования к локальной вычислительной сети	Перечень пользователей
5.5.4.	Подключение к сети Интернет	Необходимость обеспечения доступа к сети Интернет через локальную вычислительную сеть
5.5.5.	Местоположение точек присоединения к сетям связи	При наличии требований заказчика
5.5.6.	Система контроля и управления доступом (СКУД)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пропускной режим в помещениях объекта в соответствии с заданным алгоритмом и правами доступа;</li> <li>• Проход через точки доступа;</li> <li>• Организация доступа на объект с использованием бесконтактных пластиковых карт;</li> <li>• Интеграция с другими системами безопасности на программно-аппаратном уровне;</li> <li>• Возможность наращивания системы;</li> <li>• Разблокировка электромагнитного замка или электропривода двери при предъявлении пропуска или по кнопке открывания двери;</li> <li>• Контроль положения дверей;</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Защита от несанкционированного доступа к СКУД;</li> <li>• Автоматический и автоматизированный контроль работоспособности устройств СКУД;</li> <li>• Контроль событий (перечень)</li> </ul>
5.5.7.	Система телевизионного наблюдения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назначение системы (охранное, технологическое);</li> <li>• Необходимость записи, хранения и воспроизведения информации;</li> <li>• Устойчивость к несанкционированным действиям;</li> <li>• Архитектура и возможность расширения и модификации;</li> <li>• Состав технических средств;</li> <li>• Размещение рабочего места пункта телевизионного наблюдения</li> </ul>
5.5.8.	Система охранной сигнализации	<p>Выполняемые функции, например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– обнаружение попыток и обеспечение контроля проникновения в охраняемые помещения и на охраняемую территорию;</li> <li>– идентификация зон срабатывания охранного извещателя;</li> <li>– ведение базы данных событий;</li> <li>– возможность маскирования тревог по определенным условиям;</li> <li>– возможность интеграции с другими системами безопасности;</li> <li>– возможность наращивания системы;</li> <li>– возможность подачи тревожного сигнала сотрудниками объекта;</li> </ul> <p>При интеграции с другими системами:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– передача информации о состоянии ОС на серверы и АРМ;</li> <li>– передача сигналов для осуществления видеовеерификации тревог;</li> <li>– контроль и обработку сигналов с оконечного оборудования;</li> <li>– отображение оператору АРМ информации об объекте контроля;</li> <li>– разграничение прав доступа пользователей;</li> <li>– архивация событий с возможностью просмотра.</li> </ul>
5.5.9.	Структурированная кабельная сеть (СКС)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обеспечение на территории объекта необходимых информационных каналов для аудио- и видеосвязи и организации проводной среды передачи данных, объединения компьютеров в единую сеть;</li> <li>• Объединение инженерно-технического оборудования в единую сеть;</li> </ul>

№	Требование	Пояснение
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пропускная способность связи между окончательным технологическим и абонентским оборудованием не менее (100 Мбит/с);</li> <li>• Пропускная способность связи между узловыми точками (100 Мбит/с);</li> <li>• Структура и организации сети и передачи данных;</li> <li>• Возможность модернизации сети без замены основных компонентов.</li> </ul>
5.5.10.	Система телефонии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цифровая система телефонии;</li> <li>• Цифровая АТС;</li> <li>• Использование СКС в качестве кабельной инфраструктуры системы;</li> <li>• Высокий уровень гибкости (применение архитектуры универсальных слотов во всех системных блоках и поддержка различных типов оборудования)</li> </ul>
5.5.11.	Подключение к прямой телефонной связи общего пользования	Перечень абонентов и необходимость их подключения к прямой телефонной связи
5.5.12.	Подключение к системе местной автоматической телефонной связи	Перечень абонентов и возможность их подключения к прямой телефонной связи
5.5.13.	Система радиодификации	Прием сигналов ГО и ЧС и программ эфирного радиовещания в диапазоне (каком)
5.5.14.	Система часофикации	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обеспечение отображения точного реального времени в помещениях объекта;</li> <li>• Синхронизация точного реального времени</li> </ul>
5.5.15.	Система пожарной сигнализации	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обеспечение своевременного обнаружения очага возгорания в помещениях объекта;</li> <li>• Формирование и передача командных сигналов на управление инженерными системами здания</li> </ul>
5.5.16.	Система оповещения и управления эвакуацией	<p>Должна являться составной частью комплекса инженерно-технических систем и мероприятий по противопожарной защите здания;</p> <p>Своевременное оповещение людей о пожаре или другой чрезвычайной ситуации и управление их движения в безопасную зону</p>
5.5.17.	Требования к взаимодействию	<p>Например:</p> <p>– способ организации взаимодействия между</p>

	систем управления и технической эксплуатации	центрами управления присоединяемой сети связи и сети общего пользования; – взаимодействие систем синхронизации и др.
5.5.18.	Необходимость технических решений по защите информации	При наличии специальных требований заказчика
5.5.19.	Необходимые технологические сети связи	При наличии специальных требований заказчика к сетям связи, предназначенным для обеспечения производственной деятельности на объекте, управления технологическими процессами производства (компьютеризированные системы управления технологическими процессами, системы внутренней связи, часофикации, радиофикации, системы телевизионного мониторинга технологических процессов и охранного теленаблюдения и др.)
5.5.20.	Требования к устойчивости функционирования сетей связи, в том числе в чрезвычайных ситуациях	При наличии специальных требований заказчика
5.5.21.	Требования к учету исходящего трафика на всех уровнях присоединения	При наличии специальных требований заказчика
<b>5.6.</b>	<b><i>Система газоснабжения</i></b>	
5.6.1.	Назначение сети	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сети газораспределения;</li> <li>• Сети газопотребления</li> </ul>
5.6.2.	Состав объектов, входящих в сети газораспределения и газопотребления	
5.6.3.	Необходимость пассивных мер защиты для предотвращения вмешательства посторонних лиц	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничение доступа посторонних лиц к газопроводу;</li> <li>• Неразъемные соединения;</li> <li>• Ограничение доступа к разъемным соединениям и техническим устройствам</li> </ul>
5.6.4.	Требования к автоматическому	При наличии специальных требований заказчика

№	Требование	Пояснение
	регулированию и контролю тепловых процессов	
5.6.5.	Требования к резервному топливному хозяйству	При наличии специальных требований заказчика
<b>5.7.</b>	<b>Технологические решения</b>	
5.7.1.	Сведения о производственной программе и номенклатуре продукции	<p><i>Минимально:</i> указание объемов производства по продуктам-представителям для разных лекарственных форм и особых групп препаратов (например, обычные, сильнодействующие, антибиотики и др.), с указанием объемов выпуска для разных дозировок и видов упаковки;</p> <p><i>Максимально:</i> производственная программа по всем планируемым продуктам с указанием их лекарственной формы, группы и объема выпуска для каждой дозировки и вида упаковки</p>
5.7.2.	Требования к частоте выпуска препаратов	Минимальная частота выпуска различных групп препаратов, включая указание на сезонность выпуска для определенных групп
5.7.3.	Требования к параметрам и качественным характеристикам продукции	Ссылка на нормативные документы и стандарты, например, Фармакопею нормативную документацию на ЛС, и др. включенных в производственную программу
5.7.4.	Технологические исходные данные по продуктам и процессам	<b>см. Приложение Б</b>
5.7.5.	Источники поступления сырья и материалов	При наличии исходных данных у заказчика
5.7.6.	Наличие и обращение на проектируемом производстве особых групп веществ	<p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– вредные вещества (с указанием класса опасности и ПДК);</li> <li>– опасные вещества (кислоты, щелочи, органические растворители и т.д.);</li> <li>– вещества, подлежащие особому контролю (наркотические, психотропные, прекурсоры и т.п.)</li> </ul>
5.7.7.	Режим работы производства	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество рабочих дней в году;</li> <li>• Число смен в сутки;</li> <li>• Продолжительность смены</li> </ul>

5.7.8.	Рекомендации по организационной структуре объекта и численности структурных подразделений	Например: – доли мужчин и женщин в структуре персонала; – доля управленческого и эксплуатационного персонала; – организационная схема с указанием количества персонала по подразделениям
5.7.9.	Требования к складам	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Объемы и запас хранения разных групп товаров (сырье, упаковочные материалы, вспомогательные материалы, реактивы, готовая продукция и т.д.);</li> <li>• Высота склада, количество уровней;</li> <li>• Тип складирования (поступление – отгрузка: FIFO/FEFO; уровень автоматизации склада);</li> <li>• Параметры микроклимата в помещениях склада для разных групп товаров (температура, влажность, освещенность, кратность воздухообмена);</li> <li>• Тип поддонов (европаллета, вес с грузом);</li> <li>• Тип складской техники (штабелеры (тип аккумуляторов), подъемники, транспортеры и т.д.);</li> <li>• Управление складскими запасами (система управления)</li> </ul>
5.7.10.	Степень автоматизации производственных процессов	При наличии специальных требований заказчика в отношении автоматизации технологических процессов, сбора, обработки и хранения данных, проведения процессов контроля, мониторинга окружающих параметров, управления складскими запасами и т.д.
5.7.11.	Обращение с отходами	При наличии специальных требований заказчика к удалению, хранению, утилизации отходов производства
<b>6.</b>	<b>Организация строительства</b>	
6.1.	Необходимость проведения работ в условиях действующего предприятия	При наличии специальных требований заказчика
6.2.	Последовательность возведения зданий и сооружений, коммуникаций	При наличии специальных требований заказчика
6.3.	Продолжительность строительства объекта и его отдельных этапов	При наличии специальных требований заказчика (например, ускоренное проектирование и строительство)

№	Требование	Пояснение
6.4.	Календарный план строительства, включая подготовительный период	Сроки и последовательность строительства основных и вспомогательных зданий и сооружений, выделение этапов строительства
6.5.	Использование соседних земельных участков	Сведения о полученных документах, подтверждающих право ограниченного использования соседних земельных участков (сервитутов) на время строительства
6.6.	Требования к мониторингу смещаемости и деформативности возводимых конструкций	Указание о необходимости предусмотреть в составе ПОС «геодезическую деформационную основу» (внутреннюю и внешнюю) для осуществления мониторинга смещаемости и деформативности возводимых конструкций в соответствии с программой необходимых исследований, испытаний и режимных наблюдений
6.7.	Исходные данные для составления ПОС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Транспортная схема доставки привозных материалов, оборудования, конструкций с указанием расстояния от ж/д станций, морских и речных портов до строительной площадки;</li> <li>• Согласованное место для расположения временного поселка (в случае его устройства);</li> <li>• Порядок обеспечения рабочей силой (оргнабор, местные трудовые ресурсы);</li> <li>• Протяженность используемых существующих автомобильных дорог для подвоза строительных материалов, оборудования, конструкций и изделий</li> <li>• Способ доставки рабочих к месту работы;</li> <li>• Места расположения карьеров или перегрузочных площадок общераспространенных полезных ископаемых (песка, глины, камня, гальки) с указанием расстояний до строительной площадки;</li> <li>• Места складирования излишков растительного грунта, строительного мусора, бытовых отходов с указанием расстояния до строительной площадки;</li> <li>• Возможные места обеспечения строительства местными строительными материалами и изделиями;</li> <li>• Места временного присоединения к сетям инженерно-технического обеспечения;</li> <li>• Условия и места забора воды для испытаний трубопроводов, порядок и места сброса воды после испытаний.</li> </ul>
6.8.	Требования к ведению строитель-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Объемы, технологическая последовательность, сроки выполнения строительного-монтажных работ,</li> </ul>



	но-монтажных работ на территории действующих производственных объектов	а также условия их совмещения с работой производственных цехов и участков реконструируемого предприятия; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порядок оперативного руководства, включая действия строителей и эксплуатационников, при возникновении аварийных ситуаций;</li> <li>• Последовательность разборки конструкций, а также разборки или переноса сетей инженерно-технического обеспечения, места и условия подключения временных сетей водоснабжения, электроснабжения и др.;</li> <li>• Порядок использования строителями услуг предприятия и его технических средств;</li> <li>• Условия организации комплектной поставки и первоочередной поставки оборудования и материалов, перевозок, складирования грузов и передвижения строительной техники по территории предприятия, а также размещения временных зданий и сооружений и/или использования для нужд строительства зданий, сооружения, помещений действующего производственного предприятия</li> </ul>
6.9.	Другие особые условия строительства	При наличии специальных требований заказчика
<b>7.</b>	<b>Организация работ по сносу или демонтажу (при необходимости)</b>	
7.1.	Сведения об объектах капитального строительства, подлежащих сносу (демонтажу)	При наличии на проектируемом объекте и необходимости сноса или демонтажа, или существующие ограничения по выводу из эксплуатации
7.2.	Сети инженерно-технического обеспечения, подлежащие переустройству	При наличии на проектируемом объекте и необходимости переустройства
7.3.	Технические условия демонтажа и переустройства сетей	ТУ собственников сетей инженерно-технического обеспечения об условиях демонтажа и переустройства участков сетей инженерно-технического обеспечения
7.4.	Требования к методам сноса (демонтажа)	При наличии специальных требований заказчика
7.5.	Требования к последовательности сноса (демонтажа)	При наличии специальных требований заказчика

№	Требование	Пояснение
7.6.	Складирование демонтированных изделий и конструкций	Места складирования демонтированных ж/б изделий, металлических конструкций, строительного мусора и т.п., согласованные с органами местного самоуправления и территориальными органами санэпиднадзора
7.7.	Требования к рекультивации и благоустройству участка	При наличии специальных требований заказчика
<b>8.</b>	<b>Охрана окружающей среды</b>	
8.1.	Требования к оценке воздействия на окружающую среду	Указание о необходимости проведения дополнительных исследований по оценке воздействия на окружающую среду намечаемой хозяйственной деятельности в случае выявления недостатка информации, необходимой для оценки воздействия на окружающую среду, или факторов неопределенности в отношении возможных воздействий, не позволяющие обеспечить разработку мероприятий, уменьшающих, смягчающих или предотвращающих негативные экологические, социально-экономические и иные последствия этих воздействий
8.2.	Требования к разработке проекта санитарно-защитной зоны	Указание на необходимость разработки проекта санитарно-защитной зоны (СЗЗ) в соответствии с санитарной классификацией предприятий, производств и объектов
8.3.	Требования к рекультивации почв	Определение необходимости проведения работ по рекультивации почв по результатам инженерно-экологических изысканий для подготовки проектной документации, а также на основании санэпидзаключения о соответствии земельного участка санэпидправилам и нормам
8.4.	Требования к обращению с отходами	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение видов и количества каждого вида отходов производства, их агрегатное состояние, физико-химические свойства субстрата, количественные соотношения компонентов и степень (класс) их опасности;</li> <li>• Места временного складирования отходов производства и потребления на территории предприятия, условия их хранения;</li> <li>• Описание процесса обращения с отходами по этапам технологического процесса</li> </ul>

8.5.	Требования к зоне санитарной охраны	Указание о разработке проекта зон санитарной охраны в случае, если предприятие обеспечивается водой питьевого назначения как из поверхностных, так и подземных источников
8.6.	Требования к выполнению гигиенических требований при проектировании	Обеспечение гигиенических нормативов для: <ul style="list-style-type: none"> <li>– воздуха рабочей зоны;</li> <li>– освещенности рабочих мест;</li> <li>– предупреждения возможности загрязнения вредными веществами атмосферного воздуха;</li> <li>– условий сброса сточных вод в водные объекты;</li> <li>– зон санитарной охраны источников хозяйственно-питьевого водоснабжения и водопроводов;</li> <li>– снижения уровня шума и вибрации;</li> <li>– электромагнитных излучений и других физических факторов</li> </ul>
8.7.	Требования к программе производственного экологического контроля	Указание о разработке программы производственного экологического контроля (мониторинга) за характером изменения всех компонентов экосистемы при строительстве и эксплуатации объекта, а также при авариях
8.8.	Мероприятия по предотвращению и снижению возможного негативного воздействия на окружающую среду и рациональному использованию природных ресурсов	При наличии специальных требований заказчика
8.9.	Очистка сточных вод и утилизация обезвреженных отходов	При наличии специальных требований заказчика
8.10.	Использование оборотного водоснабжения	При наличии специальных требований заказчика
<b>9.</b>	<b>Обеспечение пожарной безопасности</b>	
9.1.	Требования к техническим системам и организационно-техническим мероприятиям	При наличии специальных требований заказчика

№	Требование	Пояснение
	по обеспечению пожарной безопасности	
9.2.	Требования к эвакуационным путям и выходам	Указание на необходимость установления требуемого количества, размеров и соответствующего конструктивного исполнения эвакуационных путей и выходов в соответствии с нормами систем противопожарной защиты
9.3.	Требования к системе оповещения и управления эвакуацией людей при пожаре (СОУЭ)	Обеспечение выбора типа СОУЭ, а также разработка этой системы в соответствии с функциональным назначением объекта, в зависимости от его вместимости, пропускной способности и других натуральных показателей, характеризующих мощность объекта
9.4.	Требования к системам автоматического пожаротушения	Определение необходимости применения автоматических установок пожаротушения (АУП) и автоматических установок пожарной сигнализации, обеспечивающих защиту зданий, сооружений, помещений и оборудования
9.5.	Тип и исполнение АУП для различных типов помещений	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Склады;</li> <li>• Чистые производственные помещения;</li> <li>• Серверные;</li> <li>• Электротехнические помещения</li> </ul>
9.6.	Применение автоматических установок пожаротушения (АУП)	Необходимость ТЭО защиты АУП отдельных помещений, где согласно нормативным документам требуется только пожарная сигнализация
9.7.	Требования к автоматическим установкам газового пожаротушения (АУГП)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение необходимости АУГП для ликвидации пожаров классов А, В, С и электрооборудования;</li> <li>• Применение локальных или централизованной АУГП;</li> <li>• Расположение баллонов с газом АУГП</li> </ul>
9.8.	Требования к источникам наружного противопожарного водоснабжения	Возможность использования хозяйственно-питьевого или производственного водопровода с пожарными гидрантами или необходимость проектирования противопожарного водопровода, или использование природных или искусственных водоемов
9.9.	Требования противопожарным резервуарам	Указание об определении пожарного объема воды, хранящегося в противопожарных резервуарах в случае, когда получение необходимого ко-

		личества воды для тушения пожара из источника водоснабжения технически невозможно или экономически нецелесообразно Необходимость насосной станции пожаротушения
9.10.	Требования к внутреннему пожарному водопроводу	Определение необходимости устройства внутреннего противопожарного водопровода с расчетом минимального расхода воды на пожаротушение или обоснования, что его устройство предусматривать не требуется
9.11.	Подразделения пожарной охраны	Необходимость размещения подразделений пожарной охраны на территории объекта, а также определения числа и мест их дислокации
9.12.	Расчет пожарных рисков	Необходимость выполнения расчетов пожарных рисков угрозы жизни и здоровья людей и уничтожения имущества
<b>10.</b>	<b>Обеспечение доступа инвалидов</b>	
10.1.	Использование труда инвалидов на проектируемом объекте	Указание ограничений по использованию труда инвалидов, с перечислением видов работ и должностных позиций в случае возможного привлечения на них инвалидов
10.2.	Размещение входа в здание для маломобильных групп населения (ММГН)	Определение места размещения, как минимум, одного входа в здание, доступного для ММГН, с поверхности земли
10.3.	Способ подъема инвалидов	Способ подъема инвалидов на креслах-колясках на этажи выше или ниже этажа основного входа в здание: – пассажирские лифты; – подъемные платформы; – иные средства; – возможность дублирования этих способов подъема
10.4.	Рабочие места для инвалидов	Число и виды рабочих мест для инвалидов, их размещение в объемно-пространственной структуре здания, а также необходимость в дополнительных помещениях
<b>10.2</b>	<b>Требования к энергетической эффективности</b>	
10.2.1.	Требования к классу энергосбережения	Минимальный класс энергосбережения не ниже «С»

№	Требование	Пояснение
10.2.2.	Уменьшение показателей годовой удельной величины расхода энергоресурсов	Минимальное снижение показателей годовой удельной величины расхода энергоресурсов по отношению к базовому уровню (от 15 до 40 %)
10.2.3.	Разработка энергетического паспорта	Необходимость разработки энергетического паспорта на основании проектной документации
<b>11.</b>	<b>Смета на строительство объекта</b>	
11.1.	Метод определения стоимости строительства	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ресурсный;</li> <li>• Ресурсно-индексный;</li> <li>• Базисно-индексный</li> </ul>
11.2.	Виды сметных нормативов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Государственные сметные нормативы (ГСН);</li> <li>• Отраслевые сметные нормативы (ОСН);</li> <li>• Территориальные сметные нормативы (ТСН);</li> <li>• Фирменные сметные нормативы (ФСН);</li> <li>• Индивидуальные сметные нормативы (ИСН)</li> </ul>
11.3.	Применение повышающих коэффициентов	Необходимость обоснования применения повышающих коэффициентов, учитывающих условия производства работ и усложняющие факторы
11.4.	Использование демонтированного оборудования	Указание при реконструкции и техническом перевооружении действующих предприятий на необходимость проработки вопроса о возможности использования пригодного для эксплуатации демонтированного оборудования
11.5.	Стоимость транспортных расходов и услуг	<p>Указание о способе определения стоимости транспортных расходов и услуг посреднических и сбытовых организаций:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– на основе калькулирования стоимости по группам оборудования на 1 т массы брутто оборудования с учетом особенностей определения затрат на перевозку тяжеловесных грузов;</li> <li>– по укрупненным показателям транспортных расходов на 1 т оборудования или в % от отпускной цены оборудования для определенных строек и районов</li> </ul>
<b>12.</b>	<b>Иные требования</b>	
<b>12.1.</b>	<b><i>Промышленная безопасность</i></b>	
12.1.1.	Разработка декларации промышленной безопасности	Необходимость разработки декларации промышленной безопасности для опасных производственных объектов

12.1.2.	Расчетные сроки службы зданий и сооружений	Необходимость определения расчетных сроков службы зданий и сооружений, а также их конструкций и оснований с учетом конкретных условий эксплуатации проектируемого объекта, принятых мер по обеспечению их долговечности
12.1.3.	Требования к текущим ремонтам зданий, сооружений и оборудования	Указание на необходимость определения сроков проведения текущих ремонтов основных конструктивных элементов зданий и сооружений, а также инженерно-технических систем и инженерного оборудования
12.1.4.	Сроки безопасной эксплуатации технических устройств и технологического оборудования	Указание об определении таких сроков, после достижения которых требуется проведение мероприятий по их продлению или выводу оборудования из эксплуатации
<b>12.2.</b>	<b><i>Мероприятия по ГО и ЧС</i></b>	
12.2.1.	Необходимость разработки мероприятий по ГО и ЧС	В соответствии с исходными данными и требованиями, предоставленными территориальным органом управления по делам ГО и ЧС для разработки этих мероприятий
<b>12.3.</b>	<b><i>Автоматизация</i></b>	
12.3.1.	Общие требования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Принцип построения системы автоматизации;</li> <li>• Использование встроенных систем управления оборудованием;</li> <li>• Питание элементов комплекса системы автоматизации;</li> <li>• Исполнение магистральной сети передачи данных;</li> <li>• Помещения для размещения оборудования систем автоматизации (пультовые станции, серверное оборудование и т.п.)</li> </ul>
12.3.2.	Интерфейсы оборудования и систем	Совместимость интерфейсов систем управления основным и вспомогательным технологическим оборудованием и инженерных систем с применяемыми управляющими контроллерами
12.3.3.	Средства автоматизации нижнего уровня	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тип программируемых логических контроллеров (PLC);</li> <li>• Тип станций распределенной периферии;</li> <li>• Параметры выходного сигнала датчиков и преобразователей;</li> <li>• Тип кабелей для передачи аналоговых и цифровых сигналов</li> </ul>

№	Требование	Пояснение
12.3.4.	Средства автоматизации верхнего уровня	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тип систем управления;</li> <li>• Резервирование серверов</li> </ul>
12.3.5.	Автоматизированные рабочие места (АРМ) операторов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Совместимость компьютеров;</li> <li>• Операционная система</li> </ul>
<b>12.4.</b>	<b><i>Холодоснабжение</i></b>	
12.4.1.	Общие требования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Источники холодоснабжения;</li> <li>• Применяемые хладоносители и хладагенты</li> </ul>
12.4.2.	Холодильные машины	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тип холодильных машин;</li> <li>• Установка расширительных сосудов, аккумуляторов холода;</li> <li>• Автоматическая подпитка контуров ХС;</li> <li>• Исполнение компрессоров ХМ</li> </ul>
12.4.3.	Оборудование и трубопроводы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тип градирен;</li> <li>• Водоподготовка и автоматическая подпитка контуров градирен;</li> <li>• Материал трубопроводов</li> </ul>
12.4.4.	Запорно-регулирующая арматура	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Регулировка и отключение оборудования;</li> <li>• Возможность опорожнения системы и спуска воздуха;</li> <li>• Возможность отвода воды при сливе</li> </ul>
12.4.5.	Резервирование оборудования	Указание о степени резервирования холодильного оборудования (в %)
<b>13.</b>	<b>Дополнительные инженерные требования</b>	
13.1.	Проведение инженерных изысканий	Необходимость проведения инженерных изысканий с подготовкой задания на их выполнение в случае, если инженерные изыскания не были выполнены
13.2.	Получение технических условий, иных исходных данных и ИРД	Перечень исходных данных, ИРД, в том числе технических условий на присоединение к сетям инженерно-технического обеспечения и транспортным коммуникациям, а также иных документов, требуемых для архитектурно-строительного проектирования, сбор которых поручается генеральному проектировщику
13.3.	Разработка специальных тех-	Сведения об объектах капитального строительства, проектирование которых осуществляется по СТУ



	нических условий (СТУ)	
13.4.	Составление перечня загрязняющих веществ	Указание на составление Перечня загрязняющих веществ, выбрасываемых в атмосферу по результатам оценки воздействия на окружающую среду, выполненный на предпроектной стадии, с указанием для этих веществ ПДК или ОБУВ

### **В. Дополнительные требования**

№	Требование	Пояснение
<b>1.</b>	<b>Предпроектные и сопутствующие мероприятия</b>	
1.1.	Изучение выполнимости проекта	Необходимость предварительного изучения выполнимости проекта с оценкой рисков по проекту, целесообразности размещения объекта и других аспектов
1.2.	Проведение предварительной оценки рисков для качества по проекту	Указание на необходимость предварительной оценки рисков для качества продукции в соответствии с требованиями GMP, для учета и снижения рисков при выполнении проекта
1.3.	Концептуальное проектирование	Указание на необходимость выполнения концептуального проекта
1.4.	Выбор участка	Указание на необходимость подбора или содействия в подборе необходимого участка для размещения объекта
<b>2.</b>	<b>Предоставляемая документация по проекту</b>	
2.1.	Формат и вид документации по проекту	Указание вида и формата документов (электронный, бумажный), а также формата файлов, предоставляемых заказчику в электронном виде
2.2.	Дополнительные документы, разрабатываемые перед началом и в ходе выполнения проекта	Необходимость составления документации, выходящей за рамки требований Постановления Правительства от 16.02.2008 г. №87, например: <ul style="list-style-type: none"> <li>– план выполнения проекта;</li> <li>– перечень предоставляемой документации;</li> <li>– подробный календарный план выполнения проекта;</li> <li>– план мероприятий по качеству;</li> <li>– организационная структура управления проектом;</li> <li>– проектные спецификации и другие</li> </ul>

№	Требование	Пояснение
2.3.	Вариантная проработка проектных решений	Определение проектных решений (объемно-планировочные, конструктивные, технологические, инженерные), для которых требуется выполнение в нескольких вариантах с проведением сопоставительного анализа, оценкой их эффективности и рекомендаций по выбору оптимального варианта
2.4.	Тендерная документация	Указание о разработке технической части тендерной документации
2.5.	Подготовка демонстрационных материалов	Поручение о подготовке демонстрационных материалов и их состав, например: <ul style="list-style-type: none"> <li>– планшеты;</li> <li>– изометрические чертежи;</li> <li>– макеты;</li> <li>– видеоматериалы для проведения видеопрезентации и интерактивной презентации;</li> <li>– 3D анимация процессов на проектируемом объекте и другие</li> </ul>
<b>3.</b>	<b>Сопровождение проекта</b>	
3.1.	Порядок предоставления документации для проведения согласований и государственной экспертизы	Разграничение ответственности заказчика и проектировщика при предоставлении документации в государственную экспертизу, техническом сопровождении и корректировке замечаний
3.2.	Экспертиза или квалификация проекта на соответствие нормативным требованиям, выходящим за рамки обязательной государственной экспертизы проектной документации	Указание о необходимости проведения внутренней или сторонней экспертизы / квалификации проекта перед передачей проектной документации в государственную экспертизу на соответствие определенным нормативным требованиям: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Правила надлежащей производственной практики (GMP);</li> <li>• Правила надлежащей практики дистрибуции (GDP) и др.</li> </ul>
3.3.	Необходимость проведения авторского надзора за строительством	
3.4.	Последующие фазы выполнения проекта	Указание о необходимости сопровождения на последующих фазах выполнения проекта, таких как: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Строительство объекта и поставка оборудования и инженерных систем;</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Приемка и квалификация оборудования;</li> <li>• Ввод в эксплуатацию объекта</li> </ul>
<b>4.</b>	<b>Регуляторные требования</b>	
4.1.	Требования Правил надлежащей производственной практики (GMP)	Указание применимых требований (GMP), включая версию, а также других необходимых руководств и документов в этой области
4.2.	Санитарные правила и требования	Указание специальных санитарных правил и требований, выходящих за рамки обязательных требований к производственным объектам
4.3.	Требования биобезопасности	Указание уровня биобезопасности для проектируемого объекта или его частей при работе с патогенными биологическими агентами (ПБА)
4.4.	Другие регуляторные требования	Указание других применимых национальных и международных регуляторных требований в различных областях, например, охраны окружающей среды, промышленной безопасности и др.
<b>5.</b>	<b>Требования стандартов</b>	
5.1.	Национальные стандарты и нормы	Перечень национальных стандартов и нормативных документов, которые необходимо соблюдать при выполнении проекта
5.2.	Международные стандарты и руководства	Перечень международных стандартов и руководств, которые необходимо соблюдать и учитывать при выполнении проекта
5.3.	Внутренние стандарты заказчика	Перечень внутренних стандартов заказчика по проектированию, производству и другим стадиям, которые должны быть учтены при выполнении проекта
<b>6.</b>	<b>Требования к организации труда на объекте</b>	
6.1.	Требования к режиму безопасности и охране труда на объекте	Указание специальных требований к режиму безопасности и охране труда на объекте, которые должны быть учтены при проектировании
<b>7.</b>	<b>Требования к поставщикам и субподрядчикам</b>	
7.1.	Субподрядчики при проектировании	Предпочтения и ограничения по выбору субподрядчиков, привлекаемых генеральным проектировщиком при разработке проектной и рабочей документации; например, проведение квалификации субподрядчиков, наличие у подрядчиков определенных компетенций и сертификатов

№	Требование	Пояснение
7.2.	Субподрядчики при строительстве	Предпочтения и ограничения по выбору субподрядчиков, привлекаемых на стадии строительства в случае выполнения проекта «под ключ»
7.3.	Требования к выбору поставщиков оборудования и инженерных систем	Предпочтения и ограничения по выбору поставщиков в случае выполнения проекта «под ключ»
<b>8.</b>	<b>Требования к поставщикам и субподрядчикам</b>	
8.1.	Разработка спецификаций требований пользователя (URS) на оборудование	Указание о необходимости разработки URS для определенных видов оборудования и инженерных систем
8.2.	Требования и ограничения по уровню оборудования и потенциальных поставщиков	Указание минимального уровня исполнения и автоматизации по отдельным видам или единицам оборудования и инженерных систем, например: <ul style="list-style-type: none"> <li>– закрытые системы загрузки и выгрузки;</li> <li>– передача данных в компьютеризированную систему управления процессом;</li> <li>– системы изоляции оборудования и узлов и другие</li> </ul>
<b>9.</b>	<b>Использование в проекте современных научно-технических достижений</b>	
9.1.	Использование процессно-аналитической технологии (PAT) для управления процессом	Указание о необходимости учета и реализации в проекте процессно-аналитической технологии (PAT), использованной на стадии разработки продукта
9.2.	Выполнение проекта в соответствии с требованиями надлежащей инженерной практики (GEP)	Указание о необходимости применения определенных инструментов надлежащей инженерной практики (GEP) при проектировании, а также на этапе эксплуатации объекта
9.3.	Применение современных стандартов по разработке спецификации, проектированию и верификации производственных систем	Применение на стадии проектирования и других стадиях выполнения проекта стандарта ASTM E2500

## Приложение 2

# ПЕРЕЧЕНЬ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИСХОДНЫХ ДАННЫХ НА ПРОЕКТИРОВАНИЕ ОБЪЕКТА ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

УТВЕРЖДАЮ

(Заказчик)

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ

на проектирование \_\_\_\_\_  
(наименование объекта проектирования)

в соответствии с договором № \_\_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

№	Исходные данные	Пояснение
<b>1.</b>	<b>Информация о продукте<sup>1</sup></b>	
1.1.	Подробная характеристика продукта	<ul style="list-style-type: none"><li>• Лекарственная форма и дозировка;</li><li>• Количественный и качественный состав;</li><li>• Физико-химические свойства;</li><li>• Метод производства;</li><li>• Внутрипроизводственный контроль;</li><li>• Спецификации и методы контроля;</li><li>• Упаковочные материалы;</li><li>• Требования к условиям хранения;</li><li>• Другие аспекты по безопасности и обращению</li></ul>
1.2.	Критические показатели качества	Перечень критических показателей качества продукта, в случае их определения в рамках концепции QbD (качество путем разработки)
<b>2.</b>	<b>Данные по фармацевтическим субстанциям (АФС)</b>	
2.1.	Характеристики АФС	<ul style="list-style-type: none"><li>• Физико-химические свойства;</li><li>• Форма/морфология;</li><li>• Растворимость;</li><li>• Коэффициент распределения в используемых растворителях;</li><li>• Примеси/продукты разложения;</li><li>• Размер и распределение частиц</li></ul> Приводятся в соответствии с фармакопейными

<sup>1</sup> Раздел заполняется для каждого продукта

№	Исходные данные	Пояснение
		показателями, а также сведениями досье на субстанцию и другими важными показателями, изученными в процессе разработки и представленными в регистрационном досье
2.2.	Специальные аспекты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чувствительность к свету, влажности и т.д.;</li> <li>• Безопасность и воздействие на окружающую среду и человека;</li> <li>• Рекомендации и пояснения по специальным мерам предосторожности при обращении;</li> <li>• Информация о специальных условиях хранения, например, возможность замораживания, низкая влажность и др.</li> </ul>
3.	<b>Данные по вспомогательным веществам</b>	
3.1.	Спецификации вспомогательных веществ	Перечисление критических параметров вспомогательных веществ или ссылка на действующие спецификации (стандарты качества, фармакопейные статьи)
3.2.	Особые свойства вспомогательных веществ	Дополнительные свойства вспомогательных веществ, критические для данного продукта или процесса, и не отраженные в стандартных спецификациях
3.3.	Аспекты взаимодействия вспомогательных веществ с АФС и между собой	Указание специальных аспектов взаимодействий между вспомогательными веществами и АФС, которые могут влиять на качество продукта или параметры технологического процесса
3.4.	Требования к качеству воды, используемой для получения лекарственного препарата	Указание качества воды (как входящей в состав препарата, так и применяемой в технологическом процессе), со ссылками на нормативные документы по качеству
3.5.	Используемые органические растворители	Перечисление всех органических растворителей, используемых в технологическом процессе (включая те, которые удаляются в ходе процесса), со спецификациями качества или ссылками на действующие нормативные документы
4.	<b>Оценка материалов, продуктов и процессов с точки зрения промышленной безопасности, охраны здоровья персонала и окружающей среды</b>	
4.1.	Исходные материалы, способные оказывать	Перечисление опасных и вредных исходных материалов, с обозначением степени опасности

	неблагоприятное воздействие на персонал и окружающую среду	
4.2.	Свойства промежуточных и готовых продуктов, важные с точки зрения неблагоприятного воздействия на персонал и окружающую среду	Указание опытных или доказанных характеристик воздействия, таких как ПДК, ОБУВ и другие
4.3.	Параметры процессов, относящиеся к опасным и вредным факторам	Перечисление опасных и вредных параметров процесса, с указанием стадий и операций
4.4.	Сведения об отходах	Информация об образующихся в процессе производства опасных и вредных отходах производства (при наличии), с указанием стадии процесса, на которой они образуются, их количества и характеристик
<b>5.</b>	<b>Информация о процессе</b>	
5.1.	Данные о разработке процесса	Описание или отчет о разработке процесса
5.2.	Сведения о масштабировании процесса	Имеющиеся сведения о фазах масштабирования, с описанием объемов и количеств серий, изготовленных на разных стадиях, используемом оборудовании и результатов контроля, а также результаты исследований продуктов и процессов, полученные на этих фазах
5.3.	Подробное описание процесса	Последовательное текстовое описание стадий и операций процесса в соответствии с технологической схемой
5.4.	Поточная технологическая схема процесса	Как правило, представление технологической схемы в виде диаграммы, с отображением всех технологических и вспомогательных стадий и операций, а также точек внутрипроизводственного контроля
5.5.	Контроль процесса и управление	Перечисление контролируемых параметров и показателей с указанием стадий и операций процесса, допустимых значений и методов контроля; Описание стратегии контроля, разработанной на

№	Исходные данные	Пояснение
		основании критических показателей качества продукта и критических параметров процесса (при наличии)
5.6.	Критические параметры процесса	Указание критических параметров процесса и допустимых диапазонов для них, в случае разработки процесса в соответствии с концепцией «качество путем разработки» и «пространство проектных параметров»
5.7.	Использование процессно-аналитической технологии (РАТ) для управления процессом	Указание на использование и описание процессно-аналитической технологии (РАТ) для управления процессом, в случае ее применения
5.8.	Помещения и планировки в соответствии с процессом	Требования к помещениям и зонам производства, контроля качества, хранения, уровням защиты, определяемые свойствами продуктов и особенностями технологических процессов
5.9.	Основное технологическое оборудование для процесса	Спецификация оборудования с указанием основных характеристик (таких как рабочие диапазоны, требуемые режимы работы, погрешность измерительных приборов, необходимые опции и аксессуары)
<b>6.</b>	<b>Требования к оборудованию</b>	
6.1.	Процедуры эксплуатации оборудования, включая рабочие и валидационные диапазоны	Основные характеристики оборудования, которым оно должно соответствовать для соблюдения требуемых параметров процесса и показателей качества продукции
6.2.	Отличия и потенциальное влияние различий технологического оборудования на стадиях разработки и масштабирования	Указания по необходимости учета и исследования определенных параметров при масштабировании процесса
6.3.	Требования к исполнению оборудования и его критических узлов	Специальные требования к исполнению оборудования, например: использование одноразовых систем; системы «выдувание – наполнение – запайка»; изоляторное исполнение или системы RABS;



		системы автоматизации контроля и управления; специальные материалы для узлов, контактирующих с продуктом и т.д.
6.4.	Процедуры и методы очистки оборудования, в зависимости от свойств исходных материалов и промежуточных продуктов	Указание на необходимость специальных методов и систем очистки оборудования, например: CIP/SIP/WIP; указание моющих или дезинфицирующих агентов для обеспечения устойчивости узлов оборудования
<b>7.</b>	<b>Требования к упаковке продукции (упаковочно-укупорочная система)</b>	
7.1.	Защита препарата	Перечисление требований к упаковке, определяемых свойствами продуктов
7.2.	Безопасность	Требования по безопасности использования упаковки, например, наличие средств защиты от вскрытия детьми и т.д.
7.3.	Совместимость	Указания по совместимым или несовместимым материалам упаковки для данного продукта
7.4.	Эффективность	Предельные значения параметров, которым должна отвечать упаковка, например, герметичность, выделение веществ, пропускание газов и т.д.
7.5.	Требования к дизайну	Описание особых требований к дизайну упаковки (особенно для сложных лекарственных форм, таких как преднаполненные шприцы, аэрозоли, шприц-ручки и т.д.)
7.6.	Защита от фальсификации	Описание необходимых мер и способов по защите упакованной продукции от фальсификации
7.7.	Потребительские свойства упаковки	Дополнительные требования к потребительским свойствам, например, наличие устройств для дозирования, гарантии вскрытия и т.д.
<b>8.</b>	<b>Валидация и квалификация</b>	
8.1.	Требования к квалификации оборудования	Перечисление особых требований и испытаний, необходимых при квалификации оборудования
8.2.	Принятые критерии для определения критичности оборудования с целью проведения его квалификации	Указание, какое оборудование считается критическим и подлежащим квалификации, либо ссылки на соответствующие процедуры

№	Исходные данные	Пояснение
9.	<b>Контроль качества</b>	
9.1.	Сведения по аналитическим и микробиологическим методам контроля, используемым в производстве и контроле качества на проектируемом участке	Ссылки на нормативные документы или внутренние нормативные документы заказчика
9.2.	Используемые методы контроля	Указание на особые методы контроля, отличающиеся от фармакопейных и других распространенных методов
9.3.	Оборудование и приборы для контроля	Перечень нестандартных приборов и оборудования, используемых для контроля качества продукции
9.4.	Отбор образцов	Особые требования к методам отбора образцов на разных стадиях процесса (при наличии)
9.5.	Объем образцов для контроля	Особые требования к объему и хранению образцов для производственного, инспекционного и арбитражного контроля, если они отличаются от требований, установленных действующими нормативными документами
9.6.	Хранение образцов	Особые требования к хранению образцов, отбираемых для контроля качества исходных материалов и продуктов
9.7.	Сведения о валидации аналитических методик	Указание на необходимость или отсутствие необходимости валидации определенных методик

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бурное развитие медицинской химии и биологии создает предпосылки для перехода от метода проб и ошибок к действительно рациональному дизайну лекарств, когда эмпирический синтез с последующей проверкой активности уступает место направленному созданию веществ с желаемыми физико-химическими свойствами и биологическим действием. Трудно предсказать заранее, какие именно подходы войдут в исследовательский обиход, однако несомненно, что расшифровка генома и совершенствование информационных технологий существенно изменят процесс разработки ЛС. С установлением новых мишеней и уточнением путей метаболизма расширяются возможности рационального конструирования лекарств, широкого привлечения информационных технологий. В фармакологии наблюдается переход от создания симптоматических средств к созданию средств этиотропной терапии. Следует ожидать, что с улучшением понимания генома эта тенденция усилится. Очевидно, что роль компьютерного моделирования на разных этапах создания ЛС будет неуклонно возрастать, а совершенствование *in silico* и *in vitro* методов позволит минимизировать *in vivo* исследования и клинические исследования, сделав дизайн лекарств эффективнее, быстрее и дешевле.

Уникальная межотраслевая специфика разработки лекарств требует от лиц, занятых в данной сфере, высокого уровня квалификации и наличия специализированных знаний во многих областях, таких как химия, биология, медицина и фармация, токсикология, регуляторная наука, маркетинг, экономика, право, информационные технологии и др. На каждом этапе создания, изготовления и дальнейшего применения лекарственных препаратов принимаются меры по недопущению ошибок и отклонений в работе, которые могут отрицательно повлиять на качество. Это обуславливает высокие требования к уровню образования и компетенции соответствующих специалистов.

Вместе с тем действующее современное законодательство не содержит четких требований к их квалификации, но одновременно указывает на необходимость участия квалифицированных кадров во всех этапах жизненного цикла лекарственного средства: от начальных стадий разработки до постмаркетинговых стратегий и мониторинга безопасности.

При этом нормативные требования к базовому и дополнительному образованию сотрудников, осуществляющих, например, мониторинг клинических исследований, разработку нормативной документации, подготовку регистрационного досье и т.д., четко не определены. Приказы об утверждении Правил надлежащих практик содержат только общие формулировки о необходимости наличия «персонала, обладающего должной квалификацией», не раскрывая конкретных требований ни к базовому направлению и уровню профессионального образования, ни информации о необходимом уровне дополнительного образования и его формах. Данная отрасль обладает зна-

чительной спецификой: она находится на пересечении отношений в сферах науки, производства, торговли, здравоохранения, социального обеспечения и др., что требует особого подхода в формировании пула специалистов, компетентных работать в данной сфере. Бурное развитие науки и современных технологий опережает нормативную базу, имеющиеся образовательные и профессиональные стандарты. В этом плане новое направление «промышленная фармация» является перспективным не только с позиции подготовки квалифицированных кадров, имеющих базовую подготовку по разным специальностям, но и с позиции постановки структурных требований к качеству лекарственного препарата на всем пути создания лекарственных препаратов.

## ОБ АВТОРАХ

**Аладышева Жанна Игоревна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Беляев Василий Викторович**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Береговых Валерий Васильевич**, доктор технических наук, профессор, академик РАН, заместитель академика-секретаря Отделения медицинских наук РАН, профессор кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Бркич Галина Эдуардовна**, кандидат фармацевтических наук, руководитель Центра фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Грейбо Сергей Владимирович**, кандидат военных наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Демина Наталья Борисовна**, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры технологии лекарств ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва.

**Джурко Юрий Александрович**, кандидат фармацевтических наук, старший аналитик ООО «Квинта-Аналитика-Ярославль», г. Ярославль.

**Ивановский Сергей Александрович**, кандидат химических наук, начальник отдела аналитической разработки и контроля качества Центра трансфера фармацевтических технологий имени М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», г. Ярославль.

**Николенко Наталья Сергеевна**, ассистент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Комиссарова Виктория Александровна**, аспирант кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль.

**Корсаков Михаил Константинович**, доктор химических наук, директор Центра трансфера фармацевтических технологий имени М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», г. Ярославль.

**Лаврентьева Лариса Ивановна**, доктор фармацевтических наук, доцент, декан фармацевтического факультета, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль.

**Мешковский Андрей Петрович**, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), эксперт ВОЗ, г. Москва.

**Мирошников Алексей Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль.

**Онегин Сергей Владимирович**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник Отдела фармацевтической разработки ЦТФТ им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», г. Ярославль.

**Парфёнов Андрей Александрович**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник Отдела фармацевтической разработки ЦТФТ им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль.

**Поздняков Николай Олегович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государ-

ственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль.

**Поройков Владимир Васильевич**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом биоинформатики и лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», г. Москва.

**Пятигорская Наталья Валерьевна**, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва.

**Пятигорский Александр Михайлович**, генеральный директор ООО «Обиз про», г. Москва.

**Раков Андрей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль.

**Сидоров Александр Вячеславович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, заведующий кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль.

**Спицкий Олег Разумбаевич**, руководитель системы качества, эксперт GMP, ООО «Биофармпроект».

**Трубников Алексей Александрович**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник Отдела фармацевтической разработки ЦТФТ им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», г. Ярославль.

**Хохлов Александр Александрович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль.

**Хохлов Александр Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль.

**Чикина Ирина Владимировна**, старший преподаватель кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль.

**Шабалина Марина Максимовна**, ассистент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва.

**Шабров Виталий Николаевич**, старший аналитик ВЭЖХ-МС ООО «Квинта-Аналитика-Ярославль», г. Ярославль.

**Шитов Леонид Николаевич**, кандидат биологических наук, директор ООО «Квинта-Аналитика-Ярославль», г. Ярославль.

**Яичков Илья Игоревич**, кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник отдела фармакологических исследований Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», г. Ярославль.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АФС</b>	активная фармацевтическая субстанция
<b>БИК (NIR)</b>	спектроскопия в ближней инфракрасной области
<b>БКС</b>	биофармацевтическая система классификации
<b>БЭ</b>	биоэквивалентность
<b>ВВ</b>	вспомогательные вещества
<b>ВЭЖХ</b>	высокоэффективная жидкостная хроматография
<b>ВЭЖХ-МС</b>	высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием
<b>ВЭЖХ-МС/МС</b>	высокоэффективная жидкостная хроматография с tandem-масс-спектрометрическим детектированием
<b>ГЛФ</b>	готовая лекарственная форма
<b>ГХ</b>	газовая хроматография
<b>ГХ-МС</b>	газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием
<b>ГХ-МС/МС</b>	газовая хроматография с tandem-масс-спектрометрическим детектированием
<b>ГФ</b>	Государственная фармакопея Российской Федерации
<b>ДВ</b>	действующее вещество
<b>ДИ</b>	доклиническое исследование
<b>ДМСО</b>	диметилсульфоксид
<b>ЕАЭС</b>	Евразийский экономический союз
<b>ЖКТ</b>	желудочно-кишечный тракт
<b>ЖНВЛП</b>	жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
<b>ИК</b>	спектроскопия в инфракрасной области
<b>КИ</b>	клиническое исследование
<b>КХК</b>	критические характеристики качества
<b>КПП</b>	критический параметр процесса
<b>ЛВ</b>	лекарственное вещество
<b>ЛП</b>	лекарственный препарат
<b>ЛС</b>	лекарственное средство

<b>МНН</b>	международное непатентованное наименование
<b>НР</b>	нежелательная реакция
<b>НЛР</b>	нежелательная лекарственная реакция
<b>НПКО</b>	нижний предел количественного определения
<b>НПР</b>	неблагоприятная побочная реакция
<b>НЯ</b>	нежелательные явления
<b>ОФС</b>	общая фармакопейная статья
<b>ПАВ</b>	поверхностно-активные вещества
<b>ПУПИ</b>	программа управления пострегистрационными изменениями
<b>РЛСЭ</b>	рентгеновский лазер на свободных электронах
<b>РСА</b>	рентгеноструктурный анализ
<b>РУ</b>	регистрационные удостоверения
<b>СНЯ</b>	серьезное нежелательное явление
<b>СОП</b>	стандартная операционная процедура
<b>СФМ</b>	спектрофотометрия
<b>ТСКР</b>	тест сравнительной кинетики растворения
<b>ТСХ</b>	тонкослойная хроматография
<b>ТУ</b>	техническое условие
<b>ФД</b>	фармакодинамика
<b>ФС</b>	фармакопейная статья
<b>ФСК</b>	фармацевтическая система качества
<b>ФЗ</b>	федеральный закон
<b>ФК</b>	фармакокинетика
<b>ЦПКП</b>	целевой профиль качества препарата
<b>ЯМР</b>	спектроскопия ядерного магнитного резонанса
<b>ADMET</b>	моделирование in vitro процессов всасывания, распределения, метаболизма, экскреции лекарственного препарата и его токсичности (Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity)
<b>СТД/ ОТД</b>	общий технический документ (common technical document)
<b>GLP</b>	надлежащая лабораторная практика
<b>GCP</b>	надлежащая клиническая практика
<b>GMP</b>	надлежащая производственная практика

<b>GPP</b>	надлежащая аптечная практика
<b>GRP</b>	надлежащая регуляторная практика
<b>GSP</b>	надлежащая практика хранения лекарственных средств
<b>GVP</b>	надлежащая практика фармаконадзора
<b>ICH</b>	The International Council for Harmonisation (Международная конференция по гармонизации)
<b>EMA</b>	Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency)
<b>EP</b>	Европейская фармакопея (The European Pharmacopoeia)
<b>FDA</b>	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration)
<b>PDB</b>	банк данных белковых структур (Protein Data Bank)
<b>QbD</b>	концепция Quality-by-Design
<b>QSAR</b>	количественного соотношения "структура-активность" (Quantitative Structure-Activity Relationships)
<b>R</b>	референтный препарат
<b>T</b>	тестируемый препарат
<b>USP</b>	The United States Pharmacopoeia (Фармакопея США)
<b>WHO / ВОЗ</b>	The World Health Organization (Всемирная Организация Здравоохранения)
<b>T</b>	тестируемый препарат
<b>USP</b>	The United States Pharmacopoeia (Фармакопея США)
<b>WHO / ВОЗ</b>	The World Health Organization (Всемирная Организация Здравоохранения)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Авидон, В.В.* Анализ сходства химических структур на основе дескрипторного языка ФКСП [Текст] / В.В. Авидон, В.С. Аролович // Научно-техническая информация, сер. 2. – 1975. – № 5. – с. 26–31.
2. *Авидон, В.В.* Статистическое исследование информационного массива по биологически активным соединениям. II. Прогнозирование биологической активности методом подструктурного анализа [Текст] / В.В. Авидон, В.С. Аролович, С.П. Козлова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1978. – Т. 12, №5. – с. 88–92.
3. *Авидон, В.В.* Статистическое исследование информационного массива по биологически активным соединениям. V. Учет новизны химической структуры при прогнозировании биологической активности усовершенствованным методом подструктурного анализа [Текст] / В.В. Авидон, В.С. Аролович, В.Г. Блинова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1983. – Т. 17, №1. – с. 59–62.
4. *Акперов, И.Г.* Трансфер инновационных технологий: готовность, препятствия, возможности [Текст] / И.Г. Акперов, А.В. Петрашов // Инновации. – 2008. – № 5. – с. 106–112.
5. *Александров, А.В.* Разработка стратегии контроля качества продукции – современный подход «Большой Фармы» [Электронный ресурс] // Новости GMP. – 2011. – Режим доступа: [gmpnews.ru/2011/10/razrabotka-strategii-kontrolya-kachestva/](http://gmpnews.ru/2011/10/razrabotka-strategii-kontrolya-kachestva/)
6. *Александров, А.В.* Внедрение концепции Quality-by-Design при разработке дженериков [Электронный ресурс]: А.В. Александров. – Режим доступа: [www.vialek.ru/press/performances/679/?print=Y](http://www.vialek.ru/press/performances/679/?print=Y).
7. *Александров, А.В.* Хитросплетения фармацевтической терминологии [Текст]: А.В. Александров // Фармацевтическая отрасль. – 2012. – №4.
8. *Александров, А.В.* ICH Q10: Фармацевтическая система качества [Текст]: пер. с англ. / А.В. Александров, Н.В. Дынька, В.А. Жулинский [и др.]. – К.: Виалек, – 2008. – 34 с.
9. *Александров, А.В., Дынька Н.В., Жулинский В.А., Карпенко Н.В.* ICH Q8: Фармацевтическая разработка [Текст]: пер. с англ / А.В. Александров, Н.В. Дынька, В.А. Жулинский [и др.]. – К.: Виалек, – 2008. – 44 с.
10. *Альберт, А.* Избирательная токсичность [Текст]: А. Альберт. – М.: Медицина, 1989. – 432 с.
11. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах [Текст] / под ред. В. П. Георгиевского. – Т. 3. – Харьков: НТМТ», 2011. – 520 с.
12. *Андреева, Л.В.* Нормативная правовая основа создания общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза [Текст]: Л.В. Андреева // Международное сотрудничество евразийских государств: политика, экономика, право. – 2016. – Т. 9, №4. – с. 51–60.
13. *Арчаков, А.И.* Биоинформатика, геномика и протеомика – науки о жизни XXI столетия [Текст] / А.И. Арчаков // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46, №1. – с. 4–7.

14. Арчаков, А.И. Биоинформатика. Новые биомедицинские технологии [Текст] / А.И. Арчаков, В.В. Поройков // Обзор НИИ биомедицинской химии РАМН. – 1999. – с. 47.
15. Багирова, В.Л. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов [Текст] / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, И.А. Девяткина [и др.] // Фарматека. – 1998. – № 6. – с. 34–36.
16. Балабанов, И.Т. Инновационный менеджмент [Текст]: И.Т. Балабанов. – СПб.: Питер. 2001. – 304 с.
17. Баренбойм, Г.М. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. [Текст]: Г.М. Баренбойм, А.Г. Маленков. – М: Наука, 1986. – с. 363
18. Баскин, И.И. Компьютерное изучение зависимости между эмбриотоксичностью и структурами синтетических аналогов биогенных аминов [Текст] / И.И. Баскин, Г.А. Бузников, А.С. Кабанкин [и др.] // Известия РАН, серия биологическая. – 1997. – №4. – с. 407–413.
19. Безуглая, Е.П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и его стандартизация [Текст] / Е.П. Безуглая, Н.А. Ляпунов, В.А. Ботвенко // Промышленное обозрение. – 2008. – №6. – с. 36–41.
20. Береговых, В.В. Особенности процесса переноса технологий [Текст] / В.В. Береговых, О.Р. Спицкий // Фармацевтическая промышленность. – 2010. – №3. – с. 44–50.
21. Береговых, В.В. Перенос технологий при создании производства лекарственного средства [Текст] / В.В. Береговых, О.Р. Спицкий // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – с. 49–57.
22. Береговых, В.В. Применение подхода, основанного на рисках, для определения критических факторов при переносе технологии в производстве лекарственных средств. [Текст] / В.В. Береговых, О.Р. Спицкий // Вестник РАМН. – 2014. – № 9–10. – с. 117–122.
23. Береговых, В.В. Развитие требований к техническим средствам в производстве лекарств [Текст] / В.В. Береговых, О.Р. Спицкий // Чистые помещения и технологические среды. – 2013. – №4. – с. 55–63.
24. Бразинкас, С. Как подготовить маркетинговую стратегию для центра коммерциализации технологий [Текст]: Руководство II из серии методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий», подг. под рук. П. Линдхольма. Проект EuropeAid «Наука и коммерциализация технологий» / С. Бразинкас. – М., 2006. – 54 с.
25. Бретт, А. Как организовать эффективные коммуникации центров коммерциализации технологий с деловыми иностранными партнерами [Текст]: руководство XI из серии методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий», подг. под рук. П. Линдхольма/ А. Бретт, М. Мижинский, М. Сигутина. – М., 2006. – 68 с.
26. Бунятян, Н.Д. Сравнительная характеристика системы регистрации лекарственных препаратов в Российской Федерации и странах Европейского Союза [Текст]: Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, Т.В. Косарева [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2011. – №2. – с. 39–42.

27. Буров, Ю.В. Государственная система регистрации и биологических испытаний химических соединений: возможности для изыскания новых лекарственных препаратов [Текст] / Ю.В. Буров, Л.В. Корольченко, В.В. Поройков // Бюллетень Всесоюзного научного центра по безопасности биологически активных веществ. – 1990. – №1. – с. 4–25.

28. Васильев, А.Н. Терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных препаратов [Текст] / А.Н. Васильев, Н.Д. Бунятян, Е.В. Гавришина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, №9. – с. 32–38.

29. Веселовский, А.В. Компьютерное моделирование активных центров моноаминоксидаз и создание ингибиторов с заданной селективностью [Текст]: дисс. соиск. уч. ст. докт. биол. наук. – М.: Институт биомедицинской химии, 2003. – 266 с.

30. Веселовский, А.В. Компьютерное моделирование моноаминоксидаз [Текст] / А.В. Веселовский, А.С. Иванов, А.Е. Медведев // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, №2. – с. 265–271.

31. Воронин, С.Е. Хорьки, как лабораторные животные [Текст] / С.Е. Воронин, М.Н. Макарова, К.Л. Крышень [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 2. – с. 103–116.

32. Галлин, Д.И. Принципы и практика клинических исследований [Текст] / Д.И. Галлин, Огнибене Ф.П., под общ. ред. Г.Т. Сухих. – М.: Практическая Медицина, 2013. – с. 17.

33. Гильдеева, Г.Н. Исследования биоэквивалентности как способ оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов: проблемы и ограничения [Текст] / Г.Н. Гильдеева, А.В. Белостоцкий, В.В. Смирнов // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – №2. – с. 46–49.

34. Голендер, В.Е. Вычислительные методы конструирования лекарств [Текст]: В.Е. Голендер, А.Б. Розенблит. – Рига: Зинатне, 1978. – 232 с.

35. Головки, Ю.С. Современные методы поиска новых лекарственных средств [Текст] / Ю.С. Головки, О.А. Ивашкевич, А.С. Головки // Вестник БГУ. – 2012. – № 1. – с. 7–15.

36. ГОСТ ISO 9000-2011. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь [Текст] / М.: Стандартиформ, 2012. – 43 с.

37. ГОСТ ISO 9001-2011. Системы менеджмента качества. Требования [Текст] / М.: Стандартиформ, 2012. – 27 с.

38. ГОСТ 21.002-2014 Система проектной документации для строительства (СПДС). Нормоконтроль проектной и рабочей документации [Текст] / М.: Стандартиформ, 2015. – 8 с.

39. ГОСТ Р 21.1101-2013. Система проектной документации для строительства. Основные требования к проектной и рабочей документации [Текст] / М.: Стандартиформ, 2013. – 59 с.

40. ГОСТ Р 51705.1-2001. Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования [Текст] / М.: Стандартиформ, 2009.

41. ГОСТ Р 51901.11-2005 (МЭК 61882:2001). Менеджмент риска. Исследование опасности и работоспособности. Прикладное руководство [Текст] / М.: Стандартиформ, 2006.

42. ГОСТ Р 51901.12-2007 (МЭК 60812:2006). Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий отказов [Текст] / М.: Стандартиформ, 2008.
43. ГОСТ Р МЭК 62502-2014 Менеджмент риска. Анализ дерева событий [Текст] / М.: Стандартиформ, 2015.
44. ГОСТ Р 56700-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200126922>.
45. ГОСТ Р 57193-2016. Системная и программная инженерия. Процессы жизненного цикла систем [Текст] / М.: Стандартиформ, 2016. – 98 с.
46. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания. Т.1-4 [Текст]. – М.: ФЭМБ, 2018. – 7103 с.
47. Гражданский кодекс Российской Федерации. Часть 2 [Электронный ресурс]. – 1996. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_9027/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9027/).
48. *Гуреев, М.А.* Молекулярный докинг и его верификация в контексте виртуального скрининга: М. А. Гуреев, В. В. Кадочников, Ю. Б. Порозов – СПб.: Университет ИТМО, 2018. – 50 с.
49. *Гуськова, Т.А.* Токсикология лекарственных средств [Текст] / Т.А. Гуськова. – М.: Русский врач. – 2003. – 154 с.
50. *Дашевский, В.Г.* Конформационный анализ и конструирование лекарств [Текст] / В.Г. Дашевский //Химико–фармацевтический журнал. – 1981. – Т. 15, № 6. – с. 21–34.
51. *Дин, Д.* Упаковка лекарственных средств [Текст]: пер. с англ. яз. под ред. В. В. Береговых, Л.Л. Гурарий / Д. Дин, Э. Эванс, Я. Холл. – СПб.: Профессия, 2016. – 752 с.
52. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність [Текст] / І. М. Перцев, Д. І. Дмитриевський, В. Д. Рибачук [и др.]. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 610 с.
53. *Дружиловский, Д.С.* Веб–ресурсы для прогнозирования биологической активности органических соединений [Текст] / Д.С. Дружиловский, А.В. Рудик, Д.А. Филимонов [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – №2. – с. 384–393.
54. *Дружиловский, Д.С.* Компьютерная платформа Way2Drug: от прогнозирования биологической активности к репозиционированию лекарств [Текст] / Д.С. Дружиловский, А.В. Рудик, Д.А. Филимонов [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2017. – № 10. – с. 1832–1841.
55. *Духанин, А.С.* Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: мифы и реальность [Текст] / А.С. Духанин, Л.Н. Шимановский // Международный медицинский журнал. – 2014. – №1. – с. 81–88.
56. *Емшанова, С.В.* Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм) [Текст]: автореф. докт. дисс. доктора фармацевт. н. – М., 2007. – 47 с.
57. *Ершова, И.В.* Жизненный цикл лекарственных средств: правовое регулирование в условиях экономической интеграции. Пробелы в российском

законодательстве [Текст]: И.В. Ершова // Юридический журнал. – 2017. – №2. – с. 67–75.

58. Жизненный цикл лекарственных средств [Текст]: под ред. Ю.В. Оленина, А.А. Свистунова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2018. – 280 с.

59. *Захаров, А.В.* Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ GUSAR (General Unrestricted Structure Activity Relationships) [Текст]: А.В. Захаров, Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, В.В. Поройков / №2006613591 от 16 октября 2006 г. – 2006. – М.: Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.

60. *Зефирова, О.Н.* Глоссарий русскоязычных терминов в медицинской химии [Текст]/ О.Н. Зефирова, К.В. Балакин, М.Ю. Красавин [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – № 12.

61. *Иванов, А.С.* Биоинформатика: путь от генома до лекарства in silico / А.С. Иванов, В.В. Поройков, А.И. Арчаков // Вестник РНИМУ. – 2003. – Т. 30, № 4. – с. 19–23.

62. *Иванов, В.В.* Основные направления и результаты сотрудничества Российской Федерации и ЕС в области инновационной деятельности в рамках программы ЕС TACIS/EuropeAid (1996–2006 гг.) [Текст] / В.В. Иванов, М.С. Соколова // Инновация. – 2007. – Т. 105, № 7. – с. 19–25.

63. Инвитро метаболизм ADME [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://chemrar.ru>.

64. Информация о безопасности вспомогательных веществ, входящих в лекарственные препараты [Текст] / Фармация. – 2007. – №. 6. – с. 6 – 9.

65. Информационно–вычислительная платформа Way2Drug [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.way2drug.dr>.

66. *Перцев, И.М.* К вопросу взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ [Текст] / И.М. Перцев, Г.С. Башура, М.Т. Алюшин [и др.] // Фармация. – 1973. – № 5. – с. 67–77.

67. *Калатанова, А.В.* Использование защечных мешков хомяков при проведении доклинических исследований лекарственных средств, диспергируемых в полости рта. [Текст] / А.В. Калатанова, О.И. Авдеева, М.Н. Макарова [и др.] // Фармация. – 2016. – № 7. – с. 50–55.

68. *Каменская, М.А.* Информационная биология [Текст]: М.А. Каменская. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 368 С.

69. *Каркищенко, Н.Н.* Основы биомоделирования [Текст] / Н.Н. Каркищенко М.: ВПК, 2004. – 608 с.

70. *Катешова, М.* Как продвигать проекты коммерциализации технологий [Текст]: руководство VI из серии методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий», подг. под рук. П. Линдхольма / М. Катешова, А. Квашнин. – М., 2006. – 51 с.

71. *Квашнин, А.* Как управлять портфелем технологий и интеллектуальной собственностью [Текст]: руководство III из серии методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий», подг. под рук. П. Линдхольма/ А. Квашнин. – М., 2006. – 59 с.



72. *Квашнина, М.Н.* О некоторых подходах к организации инновационного трансфера [Текст] / М.Н. Квашнина // Вестник Саратовского государственного технического университета. – 2008. – Т. 1. – с. 190–194.

73. Клинические исследования и исследования реальной клинической практики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [gmpnews.ru/2013/04/klinicheskie-issledovaniya-i-issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki](http://gmpnews.ru/2013/04/klinicheskie-issledovaniya-i-issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki).

74. Клинические исследования: рыночный вопрос [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [biomolecula.ru/articles/klinicheskie-issledovaniia-gynochnyi-vopros#source-7](http://biomolecula.ru/articles/klinicheskie-issledovaniia-gynochnyi-vopros#source-7).

75. *Колобродова, Н.А.* Определение мутагенности нового вещества с антидиабетическим действием в микропланшетном варианте теста Эймса [Текст] / Н.А. Колобродова, Г.Л. Снигур, Д.В. Куркин // Волгоградский научно–медицинский журнал. – 2015. – №2. – с. 54–57.

76. *Коборова, О.Н.* Моделирование регуляторных сетей для выявления противоопухолевых мишеней на примере рака молочной железы [Текст] / О.Н. Коборова, Д.А. Филимонов, А.В. Захаров [и др.] // Информационный вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, №1. – с. 201–207.

77. *Коборова, О.Н.* Поиск фармакологических мишеней для терапии рака молочной железы на основе компьютерного моделирования регуляции клеточного цикла [Текст]: автореф. дис. соиск. уч. ст. канд. биол. наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика. – М.: Институт биомедицинской химии РАН, 2012. – 21 с.

78. *Кошечкин, К.А.* Применение информационных технологий для управления фармацевтическими данными [Текст] / К.А. Кошечкин, Е.М. Рычихина // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения – 2017. – Т. 7, №2. – с. 122–125.

79. *Красовский, Г.Н.* Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека [Текст]: Г.Н. Красовский, Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова. – М.: Медицина, 2009. – 208 с.

80. *Крыжановский, С.А.* Ноотропное действие некоторых антигипертензивных препаратов: компьютерный прогноз и экспериментальное тестирование [Текст] / С.А. Крыжановский, Р.М. Салимов, А.А. Лагунин [и др.] // Химико–фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, №10. – с. 25–31.

81. *Кукес, В.Г.* Исследование биоэквивалентности генерических препаратов ЛС – основной этап их экспертизы [Электронный ресурс] / В.Г. Кукес, Г.В. Раменская, А.С. Насонов. – 2006. – Режим доступа: [www.myshared.ru/slide/40674/](http://www.myshared.ru/slide/40674/).

82. *Куценко, А.С.* Картирование активного центра алкогольдегидрогеназы низкомолекулярными лигандами [Текст] / А.С. Куценко, Д.А. Кузнецов, В.В. Поройков [и др.] // Биоорганическая химия. – 2000. – Т. 26, №3. – с. 179–186.

83. *Кучерявский, С.В.* Технология анализа процессов [Электронный ресурс]: С.В. Кучерявский. – 2006. – Режим доступа: [gia-stk.ru/mmq/adetail.php?ID=7584](http://gia-stk.ru/mmq/adetail.php?ID=7584).

84. *Левашова, И.Г.* Надлежащие практики в фармации [Текст]: И.Г. Левашова, А.Н. Мурашко, Ю.В. Подпружников. – К.: Морион, 2006. – 256 с.

85. *Лисицкая, К.В.* Анализ функциональных свойств биологически активных веществ на моделях эукариотических клеток (обзор) [Текст] / К.В. Лисицкая, И.В. Николаев, А.А. Торкова [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. – 2012. – № 6. – с. 581–599.

86. *Лукуша, О.* Как работать с сетями трансфера технологий [Текст]: руководство VII из серии методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий», подг. под рук. П. Линдхольма / О. Лукуша, Г. Пильнов, О. Тарасова [и др.] – М., 2006. – 132 с.

87. *Лукуша, О.* Центр коммерциализации технологий – организационное развитие: как создать, управлять, организовать мониторинг и оценку деятельности [Текст]: руководство I из серии методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий», подг. под рук. П. Линдхольма / О. Лукуша, П. Сушков, А. Яновский. – М., 2006. – 124 с.

88. *Ляпунов, Н.А.* Антимикробные консерванты в составе готовых лекарственных средств [Текст] / Н.А. Ляпунов, Е.Г. Жемерова, Е.П. Безуглая [и др.] // Фармация. – 2004. – №1. – с. 13 – 15.

89. *Ляпунов, Н.А.* Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии [Текст] / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, И.А. Зинченко [и др.] // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – №5. – с. 22–31.

90. *Ляпунов, Н.А.* Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов [Текст] / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая // Фармацевтическая отрасль. – 2013. – № 1. – с. 79–86.

91. *Макаренко, И.Е.* Выбор оптимального вида животных для моделирования экспериментального артериального тромбоза [Текст] / И.Е. Макаренко, А.В. Калатанова, Г.В. Ванатиев [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – №2. – с. 116–125.

92. *Мельгаард, Г.* От квалификации оборудования к верификации производственных систем по стандарту ASTM E2500 [Текст] / Г. Мельгаард, О. Спицкий // Чистые помещения и технологические среды. – 2010. – №3. – С. 40–46.

93. *Мешковский, А.П.* К 50–летию GMP: изменение подходов к регулированию лекарственного рынка (продолжение) [Текст]: А.П. Мешковский, Ж.И. Алдышева, Н.В. Пятигорская [и др.] // Ремедиум. – 2013. – №3. – с. 24–26.

94. *Мешковский, А.П.* С чего начать внедрение GMP на предприятии? [Текст]: А.П. Мешковский, Н.В. Пятигорская // Новости GMP. – 2012. – №4.

95. *Миронова, М. М.* Оценка качества вспомогательных веществ на этапе регистрации лекарственных препаратов [Текст] / М.М. Миронова, Е.Л. Ковалева // Химики – фармацевтический журнал. – 2015. – №6. – с. 34 – 39.

96. МУ 64-01-003-2002. Порядок составления и выдачи исходных данных на проектирование новых, расширение, реконструкцию и техническое перевооружение предприятий и производственных объектов медицинской промышленности [Текст]: методические указания Минпромторга РФ. – М., 2002.

97. *Никифорович, Г.В.* Конформационно–функциональные отношения олигопептидов [Текст]: дисс. соиск. уч. ст. докт. биол. наук. – Старая Купавна: НИИ по БИХС, 1981. – 435 с.

98. Ниязов, Р.Р. Регуляторные аспекты регистрации воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе [Текст] / Р.Р. Ниязов, Д.А. Рождественский, А.Н. Васильев [и др.] // Ремедиум. – 2018. – №7–8. – с. 6–19.

99. Новые подходы к проведению клинических исследований: Адаптивные дизайны. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.eupati.eu/ru/клинические\\_исследования\\_и\\_испытания/новые\\_подходы\\_к\\_проведению\\_клинических](http://www.eupati.eu/ru/клинические_исследования_и_испытания/новые_подходы_к_проведению_клинических).

100. Обзор клинических исследований в России за 2018 [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: [sciencefiles.ru/news/obzor-klinicheskikh-issledovaniy-v-rossii-za-2018](http://sciencefiles.ru/news/obzor-klinicheskikh-issledovaniy-v-rossii-za-2018).

101. О лицензировании отдельных видов деятельности [Электронный ресурс]: федер. закон Рос. Федерации от 04 мая 2011 г. № 99–ФЗ в ред. от 27.12.2018. – 2011. – Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_113658/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_113658/).

102. О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения [Электронный ресурс]: Постановление Правительства Российской Федерации от 28 октября 2015 г. №1154. – 2015. – Режим доступа: [base.garant.ru/71233084/](http://base.garant.ru/71233084/).

103. О порядке организации и проведения государственной экспертизы проектной документации и результатов инженерных изысканий [Электронный ресурс]: Постановление Правительства РФ от 5 марта 2007 г. №145: с изменениями, внесенными постановлением Правительства РФ от 29.12.2007 г. №970. – Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_66669/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_66669/).

104. О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения [Электронный ресурс]: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №78 в ред. от 14.06.2018. – 2016. – Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207379/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/).

105. О составе разделов проектной документации и требованиях к их содержанию [Электронный ресурс]: Постановление Правительства РФ от 16.02.2008 г. № 87. – 2008. – Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_75048/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_75048/).

106. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: федеральный закон от 12.04.2010 № 61–ФЗ. – Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/).

107. Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики [Электронный ресурс]: Постановление Правительства РФ от 03 декабря 2015 г. №1314. – 2015. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_190256/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_190256/).

108. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» [Электронный ресурс]: постановление правительства РФ от 15 апреля 2014 года № 305 в ред. от 29.03.2019 г. – 2014. – Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_162187/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162187/).

109. Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств [Электронный ресурс]: постановление Правительства РФ от 06 июля 2012 г. №686 в ред. от 28.02.2019. – 2012. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_132372/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132372/).

110. Об утверждении Правил надлежащей клинической практики [Электронный ресурс]: решение Евразийского экономического союза от 3 ноября 2016 года №79. – 2016. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/456026110>.

111. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [Текст]: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №85. – 2016. – Режим доступа: <http://docs.pravo.ru/document/view/89453867/102662693/>.

112. Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств: приказ Минпромторга России от 12.12.2013 № 1997. – 1997. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499066488>.

113. Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций [Электронный ресурс]: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. №69. – 2018. – Режим доступа: [http://base.spinform.ru/show\\_doc.fwx?rgn=106444](http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=106444).

114. Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя лекарственных средств для медицинского применения на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики [Электронный ресурс]: приказ Минпромторга России от 04 февраля 2016 г. №261. – 2016. – Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_195085/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195085/).

115. *Оптнер, С.Л.* Системный анализ для решения деловых и промышленных проблем: Пер. с англ. С.П. Никанорова /С.Л. Оптнер. – М.: Советское радио, 1969. – 170 с.

116. Основные направления государственной инвестиционной политики Российской Федерации в сфере науки и технологий [Электронный ресурс]: Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11.12.2002 г. №1764-р. – 2002. – Режим доступа: [www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXR&n=256534#038446194668797884](http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXR&n=256534#038446194668797884).

117. Основные направления политики Российской Федерации в области развития инновационной системы на период до 2010 года [Электронный ресурс]: Правительство Российской Федерации 05.08.2005 г. №2473п-П7. – Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_91912/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_91912/).

118. Основы политики Российской Федерации в области развития науки и технологий на период до 2010 года и дальнейшую перспективу [Электронный ресурс]: письмо Президента Российской Федерации 30.03.2002 г. № Пр–576. – 2002. – Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_91403/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_91403/).

119. ОСТ 42-507-96. Порядок организации работ по созданию и промышленному освоению новых лекарственных средств. Основные положения: стандарт отрасли [Текст]: Минздравмедпром. – М., 1996.

120. ОСТ 64-02-003-2002. Стандарт отрасли. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения [Текст]: Минпромторг РФ. – М., 2002.

121. Павлов, И.П. О неполноте современного физиологического анализа действия лекарственных веществ [Текст] // В кн.: Павлов И.П. Полное собрание сочинений. – Москва – Ленинград: Издательство Академии наук СССР, 1951, Т. 1. – С. 525–529.

122. Перенос технологий в производстве лекарственных средств. Методические рекомендации (проект) [Текст]. – М., 2017.

123. Петруненкова, А.А. Коммерциализация технологий: российский и мировой опыт [Текст] / А.А. Петруненкова, Н.М. Фонштейн // Сборник статей. – М.: ЗелО. – 1997. – 376 с.

124. Пильнов, Г. Как проводить эффективный технологический аудит [Текст]: Руководство IV из серии методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий», подготовлена под рук. П. Линдхольма / Г. Пильнов, О. Тарасова, А. Яновский. – М., 2006. – 96 с.

125. Пирузян, Л.А. Биологический паспорт химических соединений [Текст] / Л.А. Пирузян, А.Г. Маленков, Г.М. Баренбойм // Вестник АН СССР. – 1977. – №2. – с. 50–60.

126. Погодаева, Т.В. Развитие процессов трансфера и коммерциализации технологий как условие формирования в России экономики инновационного типа [Текст] / Т.В. Погодаева, М.В. Симонова // Вестник Тюменского государственного университета. – 2010. – №4. – С. 178–186.

127. Поройков, В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного [Текст] / В.В. Поройков // Химия в России. – 1999. – №2. – с. 8–12.

128. Поройков, В.В. Система государственной регистрации и биологических испытаний химических соединений: воспоминания о будущем [Текст] / В.В. Поройков // В кн.: Медицинская биофизика. Биологические испытания химических соединений. – М.: Медицина, 2005. – С. 546–549.

129. Поройков, В.В. Сравнение результатов предсказания спектра биологической активности химических соединений компьютерной системой PASS и экспертами [Текст] / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, А.П. Будунова // Научно–техническая информация, сер. 2. – 1993. – № 6. – с. 11–13.

130. Пособие по подготовке заданий на проектирование объектов капитального строительства. – М.: ОАО «Центринвестпроект», 2013.

131. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами [Электронный ресурс]: ГОСТ 33216-2014. – 2014. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200127506>.

132. Принципы надлежащей лабораторной практики [Электронный ресурс]: ГОСТ 33044–2014. – 2014. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200115791>.

133. Программа повышения квалификации «Правила организации и проведения клинических исследований лекарственных средств – GCP». Модуль 4. – 2018 г.

134. Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование. Практическое руководство [Текст]: пер. с англ. / Ш. К. Гэд [и др.]; под ред. В.В. Береговых. – СПб.: Профессия, 2013. – 960 с.

135. Пряхина, Е. А. Упаковка лекарственных препаратов: актуальные вопросы экспертизы [Текст] / Е. А. Пряхина // Новости GMP. – 2018. – №2. – с. 106–111.

136. Путь к тысячам аптек начинается с одной молекулы [Электронный ресурс]: – Режим доступа: [biomolecula.ru/articles/put-k-tysyacham-aptek-nachinaetsia-s-odnoi-molekuly](http://biomolecula.ru/articles/put-k-tysyacham-aptek-nachinaetsia-s-odnoi-molekuly).

137. *Пятигорская, Н.В.* Система автоматизированного документооборота системы управления качеством фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP [Текст]: Н.В. Пятигорская, В.В. Береговых, Ж.И. Аладышева [и др.] // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 2, №72. – с. 126–133.

138. *Пятигорская, Н.В.* Управление изменениями условий регистрации лекарственных препаратов: новое руководство ICH Q12 [Текст]: Н.В. Пятигорская, А.П. Мешковский, В.В. Береговых [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2018. – № 3. – с. 181–189.

139. *Пятигорская, Н.В.* Структурированный подход к проведению самоинспекции фармацевтической системы качества на производстве лекарственных средств [Текст]: Н.В. Пятигорская, А.П. Мешковский, В.В. Береговых [и др.] // Ремедиум. – 2017. – №10. – с. 48–54.

140. *Раевский, О.А.* Введение в конструирование биологически активных веществ [Текст]: учеб. пособ. / О.А. Раевский. – М.: МХТИ, 1984. – 80 с.

141. *Раевский, О.А.* Моделирование соотношений «структура–свойство» [Текст]: О.А. Раевский. – М.: Добросвет, 2015. – 288 с.

142. *Радченко, Е.В.* Локальные молекулярные характеристики в анализе количественной связи "структура–активность" [Текст] / Е.В. Радченко, В.А. Палюлин, Н.С. Зефилов // Российский химический журнал. – 2006. – Т. 50, №2. – с. 76–85.

143. Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу [Электронный ресурс]: федеральная целевая программа / утверждена Постановлением Правительства РФ от 17 февраля 2011 г. № 91. – Режим доступа: [base.garant.ru/12183677/](http://base.garant.ru/12183677/).

144. *Родионова, О.Е.* Хемометрика в аналитической химии. [Электронный ресурс]: О.Е. Родионова, А.Л. Померанцев. – Режим доступа: [www.chemometrics.ru/articles/chemometrics\\_review.pdf](http://www.chemometrics.ru/articles/chemometrics_review.pdf).

145. *Ромодановский, Д.П.* Планирование исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном [Текст] / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, Ю.В. Олефир, Н.Д. Бунятыян // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, №12. – с. 42–45.

146. Ромодановский, Д.П. Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности эндогенных веществ на примере мелатонина [Текст] / Д.П. Ромодановский, А.П. Соловьева, А.С. Насонов, И.В. Кокин // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 4. – с. 17–21.

147. Ромодановский, Д.П. Планирование дизайна и оценка результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов на примере розувастатина [Текст] / Д.П. Ромодановский, М.А. Драницына, Д.В. Горячев, Р.Р. Ниязов, Е.В. Гавришина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, №6. – с. 19–25.

148. Ромодановский, Д.П. Планирование исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном [Текст] / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, Ю.В. Олефир, Н.Д. Бунятян // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, – №12. – с. 42–45.

149. Рудько, А.И. Современные подходы к трансферу технологий в сфере фармацевтической промышленности [Текст] / А.И. Рудько // Новости GMP. – 2018. – Т. 17, №3. – С. 71. –74.

150. Руководства ICH для фармацевтической отрасли. Качество [Текст]: пер. с англ. /под ред. В. В. Береговых. – СПб.: Профессия, 2017. – 768 с.

151. Руководство по качеству Санофи [Текст]: версия 5.0. – 2017. – с. 20.

152. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая [Текст] / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

153. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая [Текст] / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 536 с.

154. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных [Электронный ресурс]: пер. с англ / под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. – 8-е изд. – М.: ИРБИС, 2017. – Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/317339001\\_Guide\\_for\\_the\\_Care\\_and\\_Use\\_of\\_Laboratory\\_Animals\\_Eight\\_Edition\\_Translation\\_to\\_Russian](https://www.researchgate.net/publication/317339001_Guide_for_the_Care_and_Use_of_Laboratory_Animals_Eight_Edition_Translation_to_Russian).

155. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами [Электронный ресурс]: ГОСТ 33218-2014. – 2014. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200127291>.

156. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями [Электронный ресурс]: ГОСТ 33219-2014. – 2014. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200127292>.

157. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур [Электронный ресурс]: ГОСТ 33215-2014. – 2014. – Режим доступа: [docs.cntd.ru/document/1200127789](http://docs.cntd.ru/document/1200127789).

158. Рыбакова, А.В. Карликовые свиньи как объект доклинических исследований [Текст] / А.В. Рыбакова, Ковалева М.А., Калатанова А.В [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – №3. – с. 168–176.

159. Рыбакова, А.В. Зоотехнические характеристики содержания карликовых свиней в экспериментальных вивариях [Текст] / А.В. Рыбакова, М. Н. Макарова // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – №1. – с. 66–74.

160. Рыбакова, А.В. Использование хомяков в биомедицинских исследованиях [Текст] / А.В. Рыбакова, М.Н. Макарова // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – №3. – с. 148–157.

161. Рыбакова, А.В. Использование кроликов в доклинических исследованиях [Текст] / А.В. Рыбакова, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – №4. – с. 102–106.

162. С миру по нитке: как соединились компоненты клинического исследования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: biomolecula.ru/articles/s-miru-po-nitke-kak-soedinilis-komponenty-klinicheskogo-issledovaniia.

163. Саканян, Е.И. Фармацевтические субстанции. Требования Государственной фармакопеи к их стандартизации [Текст] / Е.И. Саканян, Т.Б. Шемерянкина, А.В. Бармин [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – №5–6. – с. 63 – 67.

164. Санитарно–эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) [Электронный ресурс]: СП 2. 2. 1. 3218–14. – 2014. – Режим доступа: docs.cntd.ru/document/420219460.

165. Савосина, П.И. Поиск новых антиретровирусных соединений в химическом пространстве «больших данных» библиотеки SAVI [Текст] / П.И. Савосина, Л.А. Столбов, Д.С. Дружиловский [и др.] // Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65, №2. – с. 73–79.

166. Симаранов, С. Как создать совместную лабораторию по научно-техническому сотрудничеству [Текст]: руководство XII из серии методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий», подготовлена под рук. П. Линдхольма / С. Симаранов, Х. Шох. – М., 2006. – 84 с.

167. СНиП 11-01-95. Система нормативных документов в строительстве. Строительные нормы и правила Российской Федерации. Инструкция о порядке разработки, согласования, утверждения и составе проектной документации на строительство предприятий, зданий и сооружений [Текст]: Минстрой РФ. – М., 1995.

168. Составление задания и технологических исходных данных для проектирования производства лекарственных средств. Методические рекомендации (проект) [Текст]. – М., 2017.

169. Спицкий, О.Р. Документирование квалификации оборудования [Текст] / О.Р. Спицкий // Фармация. – 2008. – №4. – с. 28–32.

170. Спицкий, О.Р. Использование матрицы анализа и снижения рисков (РАММ) в управлении рисками для качества по GMP [Текст] / О.Р. Спицкий // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2012. – №6. – с. 24–29.

171. Спицкий, О.Р. Надлежащая инженерная практика (GEP) как система инженерного менеджмента [Текст] / О.Р. Спицкий // Фармацевтическая отрасль. – 2011. – №6. – с. 46–49.

172. Спицкий, О.Р. Проведение анализа рисков при проектировании и валидации фармацевтического производства [Текст] / О.Р. Спицкий // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2009. – №1. – с. 24–29.



173. *Спицкий, О.Р.* Роль технических экспертов в фармацевтическом инжиниринге [Текст] / О.Р. Спицкий // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2011. – №5. – с. 16–18.

174. *Спицкий, О.Р.* Спецификации требований пользователя (URS) для оборудования и систем в производстве лекарств [Текст] / О.Р. Спицкий // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2010. – №6. – с. 26–29.

175. *Спицкий, О.Р.* Требования к защите продукции при проектировании производства активных фармацевтических субстанций [Текст] / О.Р. Спицкий // Чистые помещения и технологические среды. – 2014. – №2. – с. 29–35.

176. *Спицкий, О.Р.* GMP–экспертиза проектных инженерных решений [Текст] / О.Р. Спицкий, В.В. Береговых // Чистые помещения и технологические среды. – 2011. – №1. – с. 43–46.

177. *Спицкий, О.Р.* Анализ рисков для качества при переносе технологии и проектировании фармацевтического производства [Текст] / О.Р. Спицкий, В.В. Береговых // Сб. научных трудов по итогам международной научно–практической конференции «Информационные технологии в медицине и фармакологии». – Ростов-на-Дону, 2014. – с. 109–112.

178. *Спицкий, О.Р.* Планировочные решения и классификация чистых помещений по требованиям GMP [Текст] / О.Р. Спицкий, С.Н. Быстрова // Чистые помещения и технологические среды. – 2012. – №4. – с. 11–16.

179. *Столыпин, В.Ф.* Исходные материалы для производства лекарственных средств [Текст] / В.Ф. Столыпин, Л.Л. Гурарий; под ред. В.В. Береговых. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 572 с.

180. *Сулимов, В.Б.* Докинг: молекулярное моделирование для разработки лекарств [Текст]: В.Б. Сулимов, А.В. Сулимов. – М.: Интелл, 2017. – 348 с.

181. *Сулимов, А.В.* Докинг с комбинированным применением силового поля и квантово–химического метода [Текст] / А.В. Сулимов, Д.К. Кутов, И.С. Ильин // Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65, №2. – с. 80–85.

182. *Суховой, А.Ф.* Трансферт технологии как инструмент модернизации экономики [Текст] / А.Ф. Суховой, И.М. Голова // Вестник УрФУ. Серия: Экономика и управление. – 2011. – №3. – с. 92–102.

183. *Тарасова, О.А.* Конструирование веществ с заданной биологической активностью на основе комбинирования функционально–значимых фрагментов [Текст]: автореф. дис. соиск. уч. ст. канд. биол. наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика. – М.: Институт биомедицинской химии РАН, 2012. – 23 с.

184. *Тенцова, А.И.* Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств (Введение в биофармацию) [Текст]: монография / А.И. Тенцова, И.С. Ажгихин. – М.: Медицина, 1974. – 335 с.

185. *Тенцова, А.И.* Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ [Текст]: монография / А.И. Тенцова, О.И. Терёшкина, И.А. Самылина [и др.] // Фармация. – 2012. – №7. – с. 3–6.

186. *Теребова, С.В.* Трансфер технологий как элемент инновационного развития экономики [Электронный ресурс] / С.В. Теребова // Проблемы развития территории. – 2010. – №4. – с. 31–36.

187. *Терёшкина, О.И.* Информация о безопасности вспомогательных веществ, входящих в лекарственные препараты [Текст] / О.И. Терёшкина, Т.А. Гуськова // Фармация. – 2007. – №6. – с. 6–9.

188. Терёшкина, О.И. Особенности доклинической оценки безопасности вспомогательных веществ в составе лекарственных препаратов [Текст] / О.И. Терёшкина // Токсикологический вестник. – 2010. – №5. – с. 23–25.

189. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств [Текст]: научно–практическое руководство для фармацевтической отрасли / под ред. И.Е. Шохина. – М.: Перо, 2015. – 320 с.: ил. – ISBN 978–5–00086–525–5.

190. Технологія и стандартизація лікарств. Сб. науч. трудов. [Текст] / под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Т. 2. – Харьков: РИРЕГ, 2000. – с. 12–18.

191. Титов, В.В. Трансфер технологий [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.metodolog.ru/00384/1.htm](http://www.metodolog.ru/00384/1.htm).

192. Тихонов, А.И. Биофармация [Текст]: учеб. для студ. Фарм. вузов и фак. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец [и др.]. – Х.: Золотые страницы, 2003. – 204 с.

193. Устинова, Е.А. Химия и патентное право [Текст]: Е.А. Устинова – М.: Инфра-М, 2005. – 336 с.

194. Ушкалова, Е.А. Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования [Текст] / Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, А.В. Ушкалова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – №3. – с. 82–87.

195. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно–практическое руководство для фармацевтической отрасли [Текст] / под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, Н.Б. Деминой [и др.] – М.: Изд–во перо, 2015. – 472 с.

196. Фармацевтическая технология. Мази. [Текст]: учебное пособие / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.А. Кедик [и др.], под ред. проф. С.А. Кедика. – М., Спб.: ИФТ, 2014. – 584 с.

197. Фармацевтическая технология. Суппозитории. [Текст]: учебное пособие / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.А. Кедик [и др.], под ред. проф. С.А. Кедика. – М., Спб.: ИФТ, 2015. – 560 с.

198. Фармацевтическая технология. Таблетки [Текст]: учебное пособие / под ред. проф. С.А. Кедика / К.В. Алексеев, С.А. Кедик, Е.В. Блынская [и др.]. – М.: ИФТ, 2015. – 672 с.

199. Филимонов, Д.А. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности химических соединений по их структурной формуле: система PASS [Текст] / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков, Е.И. Караичева [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – Т. 58, №2. – с. 56–62.

200. Филимонов, Д.А. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб–ресурса PASS–ONLINE [Текст] / Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, Т.А. Глориозова, [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 3. – с. 483–499.

201. Филимонов, Д.А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений [Текст] / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Российский химический журнал. – 2006. – Т. 2, №50. – с. 66–75.

202. *Филимонов, Д.А.* Прогноз спектров биологической активности органических соединений [Текст] / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Российский химический журнал. – 2006. – Т. 50, №2. – с. 66–75.

203. *Хельтье, Х.Д.* Молекулярное моделирование: теория и практика [Текст]: пер. с англ. / Х.Д. Хельтье. – 1-е изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 318 с.

204. *Хельтье, Х.Д.* Молекулярное моделирование: теория и практика [Текст]: пер. с англ. / Х.Д. Хельтье. – 2-е изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 319 с.

205. *Хомкин, К.* Как разработать бизнес-план проекта коммерциализации технологий [Текст]: руководство IX из серии методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий», подготовлена под рук. П. Линдхольма / К. Хомкин. – М., 2006. – 56 с.

206. *Хохлов, А.Л.* Исследование сравнительной фармакокинетики таблетированных форм микофеноловой кислоты [Текст] / Хохлов А.Л., Яичков И.И., Шитова А. М. [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – №1. – с. 57–62.

207. *Хохлов, А.Л.* Исследование фармакокинетики мебеверина в форме капсул с пролонгированным высвобождением [Текст] / Хохлов А.Л., Яичков И.И., Шитов Л. Н. [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – №4. – с. 3–8.

208. *Хохлов, А.Л.* Количественное определение микофеноловой кислоты в плазме крови человека методом ВЭЖХ с тандемным масс-спектрометрическим детектированием [Текст] / А.Л. Хохлов, Ю.А. Джурко, Л.Н. Шитов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, №6. – с. 58–61.

209. *Хохлов, А.Л.* Методика количественного определения метилдопы в плазме крови человека / А.Л. Хохлов, Ю.А. Джурко, V. Kubeš [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 63, №3. – с. 105–108.

210. *Хохлов, А.Л.* Подходы к анализу веществ, содержащих в структуре фенольные гидроксилы, при проведении биоаналитических исследований [Текст] / Хохлов А.Л., Яичков И.И., Джурко Ю.А. [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81., №5. – с. 263.

211. *Хохлов, А.Л.* Подходы к разработке биоаналитических методик для определения нестабильных соединений в биологических жидкостях [Текст] / Хохлов А.Л., Яичков И.И., Джурко Ю.А. [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3. №5. – с. 106–115.

212. *Хохлов, А.Л.* Современные подходы к проведению биоаналитических исследований при создании лекарственных препаратов [Текст]: монография / А.Л. Хохлов, М. Рыска, В.Г. Кулес [и др.]; под ред. А.Л. Хохлова. – М.: РАН, 2018. – 244 с.

213. *Хохлов, А.Л.* Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов [Текст]: монография / А.Л. Хохлов, М. Рыска, В.Г. Кулес [и др.]. – Москва – Ярославль – Прага: Фотолэйф, 2017. – 227 с.

214. Хрестоматия фармацевтического качества [Текст] / Подпруджников Ю.В. и др; под общ. ред. А.А. Ишмухаметова. – М.: ООО «Группа Ремедиум», – 2015. 432 с.

215. *Черепанов, И.С.* Взаимодействие D-лактозы с ароматическими аминами в водно-этанольной среде [Текст] / И.С. Черепанов, Г.М. Абдуллина, В.И. Корнев // *Бутлеровские сообщения*. – 2016. – №4. – с. 71–76.

216. *Черняк, Ю.И.* Системный анализ в управлении экономикой [Текст] / Ю.И. Черняк. – М.: Экономика, 1975. – 191 с.

217. Чудовищный эксперимент в США: врачи тайно заражали сифилисом здоровых людей. [Электронный ресурс] // *Аргументы и Факты*. – 2012. – № 18. – Режим доступа: [www.aif.ru/health/life/33074](http://www.aif.ru/health/life/33074).

218. *Шапошников, А.А.* Трансфер технологий в научно-образовательной сфере: автореф. дис. канд. экон. наук: 08.00.05 [Текст] / А.А. Шапошников. – Томск, 2004. – 24 с.

219. *Шевцов, В.А.* Внесение изменений в документы регистрационных досье на вакцины: анализ нормативно-методических подходов в Российской Федерации и за рубежом [Текст]: В.А. Шевцов, Ю.В. Олефир, В.А. Меркулов [и др.] // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2019. – Т. 1, №9. – с. 41–48.

220. *Шерман, С.А.* Конформационный анализ и установление пространственной структуры белковых молекул [Текст]: С.А. Шерман, А.М. Андрианов, А.А. Ахрем. – Минск: Наука и техника, 1989. – 240 с.

221. *Шилов, В.В.* Сравнительная оценка токсического эффекта спиртов для биологических тест-объектов (бактерий, тетрахимен и сперматозоидов) [Текст] / В.В. Шилов, А.С. Богачёва, Е.В. Полозова // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2007. – №6. – с. 37–39.

222. *Шугурова, И.В.* Политико-правовые аспекты трансфера российских технологий за рубеж [Текст] / И.В. Шугурова // *Международные процессы*. Том 8. – 2010. – Т. 22, №1. – с. 74–81.

223. *Щекотихин, А.Е.* Способ лечения опухолевого заболевания и способ селективного ингибирования роста опухолевых клеток с помощью производного хиноксалин-1, 4-диоксида [Текст]: Щекотихин А.Е., Селиванова Г.Н., Поройков В.В. [и др.] / *Евразийский патент №031473*. Дата подачи заявки: 28.04.2014 г., дата выдачи патента: 21.01.2019 г.

224. *Эпштейн, Н.А.* Совместимость лекарственных и вспомогательных веществ при разработке лекарственных форм [Текст] / Н.А. Эпштейн // *Химико – фармацевтический журнал*. – 2018. – №7. – с. 50–60.

225. *Яичков, И.И.* Основные ошибки в аналитической части исследований биоэквивалентности и фармакокинетики [Текст] / И.И. Яичков, Ю.А. Джурко, Л.Н. Шитов // *Медицинская этика*. – 2018. – Т. 6, №1. – с. 33–38.

226. *Яичков, И.И.* Способы стабилизации лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях при биоаналитических исследованиях (Обзор) / И.И. Яичков, А.Л. Хохлов, Ю.А. Джурко [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – №2. – с. 160–164.

227. *Якусевич, В.В.* Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб). Результаты сравнительного рандомизированного перекрёстного слепого исследования [Текст] / В.В. Якусевич, А.С. Петроченко, В.А. Симонов [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2011. – Т. 7, №1. – с. 19–25.

228. Яновский, А. Как финансировать проекты по коммерциализации технологий [Текст]: руководство VIII из серии методических материалов «Практические руководства для центров коммерциализации технологий», подготовлена под рук. П. Линдхольма/ А. Яновский. – М., 2006. – 47 с.
229. *Abi Hussein, H.* Global vision of druggability issues: applications and perspectives [Текст] / H. Abi Hussein, C. Geneix, M. Petitjean [et al.] // *Drug Discovery Today*. – 2017. – V. 22, №2. – p. 404–415.
230. ACDLab [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com).
231. ADMET Prediction Service [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [qsar.chem.msu.ru/admet](http://qsar.chem.msu.ru/admet).
232. American nuclear guinea pigs: three decades of radiation experiments on U. S. citizens [Электронный ресурс] // *Congressional hearings from the University of Nevada*. – 2010. – Режим доступа: [contentdm.library.unr.edu/cdm/singleitem/collection/conghear/id/102#metajump](http://contentdm.library.unr.edu/cdm/singleitem/collection/conghear/id/102#metajump).
233. An, J. Comprehensive identification of "druggable" protein ligand binding sites [Текст] / J. An, M. Totrov, R. Abagyan [et al.] // *Genome Information*. – 2004. – V. 15, №2. – p. 31–41.
234. *Alqahtani, S.* In silico ADME–Tox modeling: progress and prospects [Текст] / S. Alqahtani // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. – 2017. – V. 13, №11. – p. 1147–1158.
235. *Andrade, E.L.* Non-clinical studies required for new drug development – Part I: early in silico and in vitro studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies [Текст] / E.L. Andrade, A.F. Bento, J. Cavalli [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2016. – V. 11, №49. – p. 5644.
236. Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals [Текст] / WHO Technical Report Series – 2003. – №908, Annex 7. – p. 99–112.
237. *Arnott, J.A.* The influence of lipophilicity in drug discovery and design [Текст] / J.A. Arnott, S.L. Planey // *Expert Opin Drug Discov*. – 2012. – V. 10, №7. – p. 863–875.
238. *Arkin, M.R.* Small-molecule inhibitors of protein-protein interactions: progressing toward the reality [Текст] / M.R. Arkin, Y. Tang, J.A. Wells // *Chemistry and biology*. – 2014. – V. 21, №9. – p. 1102–1114.
239. *Austin, C.P.* NIH Molecular Libraries Initiative [Текст] / Austin C.P., Brady L.S., Insel T.R. [et al.] // *Science*. – 2004. – V. 306, №5699. – p. 1138–1139.
240. *Bakal, C.W.* Mentally retarded hepatitis-B surface antigen carriers in NYC public school classes: a public health dilemma [Электронный ресурс] / C.W. Bakal, L.F. Novick, J.S. Marr // NCBI. – 1980. – Режим доступа: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1619463/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1619463/).
241. *Bates, D.O.* Pharmacology of modulators of alternative splicing [Текст] / D.O. Bates, J.C. Morris, S. Oltean [et al.] // *Pharmacological Reviews*. – 2017. – V. 69, №1. – p. 63–79.
242. *Baker, D.* Protein structure prediction and structural genomics [Текст] / D. Baker, A. Sali // *Science*. – 2001. – V. 294, №5540. – p. 93–96.
243. *Bender, A.* How similar are those molecules after all? Use two descriptors and you will have three different answers [Текст] / A. Bender // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2010. – V. 5, №12. – p. 1141–1151.

244. *Bhal, S.K.* The Rule of Five revisited: applying log D in place of log P in drug-likeness filters / S. K. Bhal, K. Kassam, I. G. Peirson // *Molecular Pharmaceutics*. – 2007. – V. 4, №4. – p. 556–560.

245. *Bharate, S.S.* Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review [Текст] / S. S. Bharate, S. B. Bharate, A. N. Bajajc // *Journal of Excipients and Food Chemicals*. – 2010. – №3. – p. 3–26.

246. *Biovia* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.3dsbiovia.com](http://www.3dsbiovia.com)

247. *Boran, A.D.* Systems approaches to polypharmacology and drug discovery [Текст] / A. D. Boran, R. Iyengar // *Current Opinion in Drug Discovery and Development*. – 2010. – V. 13, №3. – p. 297–309.

248. *Borodina, Y.* A new statistical approach to predicting aromatic hydroxylation sites.comparison with model-based approaches [Текст] / Y. Borodina, A.rudik, D. Filimonov [et al.] // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. – 2004. – V. 6, №44. – p. 1998–2009.

249. *Bosch, F.* The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize [Текст] / F. Bosch, L. Rosich // *Pharmacology*. – 2008. – V. 82, №3. – p. 171–179.

250. *Brindle, A.* Risk Analysis and Mitigation Matrix (RAMM) – A Risk Tool for Quality Management [Текст] / A. Brindle, S. Davy, D. Tiffany, [et al.] // *Pharmaceutical Engineering*. – 2012. – V. 32, №1. – p. 26–33.

251. *Bristol–Myers Squibb.* REYATAZ® (atazanavir sulfate) Capsules. Prescription Drug Information In: Bristol–Myers Squibb Company [Текст] / Princeton, NJ 08543 USA; 2007.

252. *ChemNavigator* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.chemnavigator.com](http://www.chemnavigator.com).

253. *ChEMBL* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.ebi.ac.uk/chembl](http://www.ebi.ac.uk/chembl).

254. *Chemical Biology Platform Screening Unit* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.leibniz-fmp.de/core-facilities/screening-unit/screening-unit/intro.html](http://www.leibniz-fmp.de/core-facilities/screening-unit/screening-unit/intro.html).

255. *ChemProt* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [potentia.cbs.dtu.dk/ChemProt/](http://potentia.cbs.dtu.dk/ChemProt/).

256. *Chen, H.* Cheminformatics in Drug Discovery, an Industrial Perspective [Текст] / H. Chen, T. Kogej, O. Engkvist // *Molecular Informatics*. – 2018. – V. 37, №9–10. – Режим доступа: [bigchem.eu/sites/default/files/Hongming\\_Chen.pdf](http://bigchem.eu/sites/default/files/Hongming_Chen.pdf).

257. *Chen, Y.C.* Beware of docking! [Текст] / Y. C. Chen // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2015. – V. 36, №2. – p. 78–95.

258. *Chung, S.C.* Technology Transfer and International Cooperation / S.C. Chung, L.M. Branscomb // Branscomb and Choi (Ed). – Korea at the Turning Point, Westport: Praeger. – 1996.

259. *Chung, S.* Innovation, Competitiveness and Growth: Korean Experiences. – Research Fellow Emeritus, Science and Technology Policy Institute (STEPI). – STEPI, Seoul. – 2009.

260. *Clarivate Analytics Integrity* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [integrity.clarivate.com](http://integrity.clarivate.com).

261. *Clinical trial designs* [Электронный ресурс]. – EUPATI, 2015. – Режим доступа: [www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/clinical-trial-designs](http://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/clinical-trial-designs).

262. Clinical trials market size, share, growth, analysis report, 2018–2025 [Электронный ресурс] // Grand View Research. – 2018. – Режим доступа: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/global-clinical-trials-market>.

263. Concept paper on the development of product-specific guidance on demonstration of bioequivalence [Электронный ресурс] / European Medicines Agency.committee for Medical Products of Human use. – 2013. – Режим доступа: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/).

264. Concept paper on the development of a guideline on 5 quality and equivalence of topical products. EMA/CHMP/QWP/558185/2014 [Электронный ресурс] / European Medicines Agency.committee for Medical Products of Human use. – 2014. – Режим доступа: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-development-guideline-quality-equivalence-topical-products\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-development-guideline-quality-equivalence-topical-products_en.pdf).

265. *Cramer, R.D.* Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins [Текст] / R.D. Cramer, D.E. Patterson, J.D. Bunce // Journal of the American Chemical Society. – V. 18, №110. – p. 5959–5967.

266. Cruz–Monteagudo, M. Activity cliffs in drug discovery: Dr Jekyll or Mr Hyde? [Текст] / M. Cruz-Monteagudo, J. L. Medina-Franco, Y. Perez-Castillo [et al.] // Drug Discovery Today. – 2014. – V. 19, №8. – p. 1069–1080.

267. *Csermely, P.* The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design [Текст] / P. Csermely // Trends in Pharmacological Sciences. – 2005. – V. 26, №4. – p. 178–182.

268. *Dean, P. M.* Molecular Similarity in Drug Design [Текст] / P. M. Dean. – London: Blackie Academic. – 1995.

269. Developmental Therapeutics Program [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [dtp.cancer.gov](http://dtp.cancer.gov).

270. *DiMasi, J.A.* Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs [Текст] / J.A. DiMasi, H.G. Grabowski, R.W. Hansen // Journal of Health Economics. – 2016. – V. 47. – p. 20–23.

271. *Dimova, D.* Advances in Activity Cliff Research [Текст] / D. Dimova, J. Bajorath // Molecular Informatics. – 2016. – V. 35, №5. – p. 181–191.

272. *Dmitriev, A.V.* Drug–Drug Interaction Prediction using PASS [Текст] / A.V. Dmitriev, D.A. Filimonov, A. Vrudik [et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2019. – V. 30, №9. – p. 655–664.

273. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [eur-lex.europa.eu/homepage.html](http://eur-lex.europa.eu/homepage.html).

274. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22Sep2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=REPORT&reference=A7-2013-0324&language=EN>.

275. DrugBank [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca).

276. Efficacy Guidelines от International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.ich.org/products/guidelines/quality/article/efficacy-guidelines.html](http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/efficacy-guidelines.html).

277. *Eleftheriou, P.* Fragment-based design, docking, synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of 2-benzo/benzisothiazolimino-5-aryliden-4-thiazolidinones as cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors [Текст] / P. Eleftheriou, A. Geronikaki, D. Hadjipavlou-Litina [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – V. 47, №1. – p. 111–124.

278. *Esposito, E.X.* Methods for applying the quantitative structure-activity relationship paradigm [Текст] / E.X. Esposito, A.J. Hopfinger, J.D. Madura // *Methods in Molecular Biology*. – 2004. – V. 275. – p. 131–214.

279. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. EMEA-H-19984/03 Rev. 70. Human Medicines Evaluation Division [Текст] / European Medicines Agency. – 2017. – 274 P.

280. FDA Dissolution Database [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/CDER/dissolution>.

281. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [as amended through P. L. 116–8, enacted March 08, 2019] [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [legcounsel.house.gov/comps/federal%20food,%20drug,%20and%20cosmetic%20act.pdf](http://legcounsel.house.gov/comps/federal%20food,%20drug,%20and%20cosmetic%20act.pdf).

282. *Feher, M.* Property distributions: differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry [Текст] / M. Feher, J.M. Schmidt // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. – 2003. – V. 43, №1. – p. 218–227.

283. *Filimonov, D.* Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations [Текст] / D.A. Filimonov, D.S. Druzhilovskiy, A.A. Lagunin [et al.] // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. – 2018. – V. 1, №1. – Режим доступа: [www.bmc--rm.org/index.php/bmcrm/article/view/4](http://www.bmc--rm.org/index.php/bmcrm/article/view/4).

284. *Filimonov, D.* Chemical similarity assessment through multilevel neighborhoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors / D. Filimonov, V. Poroikov, Yu. Borodina [et al.] // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. – 1999. – V. 39, №4. – p. 666–670.

285. *Filimonov, D.A.* PASS: computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances. In: *Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use* [Текст]: D.A. Filimonov, V.V. Poroikov. – Oxford: BIOS Scientific Publishers, 1996. – p. 47–56.

286. *Filimonov, D.A.* Probabilistic approach in activity prediction [Текст]: In: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening* / D.A. Filimonov, V.V. Poroikov; edit by A. Varnek, A. Tropsha. – Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. – p. 182–216.

287. *Filimonov, D.A.* Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource / D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. – V. 50, №3. – p. 444–457.



288. *Filimonov, D.A.* QNA based “Star Track” QSAR approach [Текст] / D.A. Filimonov, A.V. Zakharov, A.A. Lagunin [et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2009. – V. 20, №7–8. – p. 679–709.
289. *Filz, O.A.* Fragment-based lead design [Текст] / O.A. Filz, V.V. Poroikov // Russian Chemical Reviews. – 2012. – V. 81, №2. – p. 158–174.
290. *Fourches, D.* Computational Tools for ADMET Profiling / Computational Toxicology: Risk Assessment for Chemicals [Текст] / D. Fourches, A.J. Williams G. Patlewicz // John Wiley & Sons, Inc. – 2018. – p. 211–244.
291. *Franke, R.* Theoretical Drug Design Methods [Текст]: R. Franke. – Berlin: Akademie-Verlag, 1984. – p. 382–391.
292. *Free, S.M.* A mathematical contribution to structure–activity studies [Текст] / S.M. Free, J.W. Wilson // Journal of Medicinal Chemistry. – 1964. – №7. – p. 395–399.
293. *Fu, D.Y.* Predictive Power of different types of experimental restraints in small molecule docking: A review [Текст] / D.Y. Fu, J. Meiler // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2018. – V. 58, №2. – p. 225–233.
294. *Gasteiger, J.* Chemoinformatics: Achievements and Challenges, a Personal View [Текст] / J. Gasteiger // Molecules. – 2016. – V. 21, №2. – 151 p.
295. *Gasteiger, J.* Handbooks of Cheminformatics: From Data to Knowledge [Текст] / J. Gasteiger. – Weinheim: Wiley–VCH, 2003. – №4. – 1930 p.
296. *Gao, Y.* Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia [Текст] / Y. Gao, R. O’Caoimh, L. Healy [et al.] // BMJ Open. – 2013. – № 3. – p. 1–8.
297. *Gea, H.* Synchronized dynamics and non-equilibrium steady states in a stochastic yeast cell-cycle network / H. Gea, H. Qian, M. Qian // Mathematical Biosciences. – 2008. – V. 211. – p. 132–152.
298. *Geronikaki, A.* Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet [Текст] / A. Geronikaki, D. Druzhilovsky, A. Zakharov [et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2008. – V. 19, №1–2. – p. 27–38.
299. *Geronikaki, A.* Design of new anxiolytics: from computer prediction to synthesis and biological evaluation / A. Geronikaki, E. Babaev, J. Dearden [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2004. – V. 12, №24. – p. 6559–6568.
300. *Ghose, A.K.* A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases [Текст] / A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J.J. Wendoloski // Journal of Combinatorial Chemistry. – 1999. – V. 1, №1. – p. 55–68.
301. *Gillbro, J.M.* Structural activity relationship analysis (SAR) and in vitro testing reveal the anti-ageing potential activity of acetyl aspartic acid [Текст] / J.M. Gillbro, M. Lundahl, M. Westman [et al.] // International Journal of Cosmetic Science. – 2015. – V. 37, №S.1. – p. 15–20.
302. *Goel, R.K.* Pharmacological repositioning of *Achyranthes aspera* as antidepressant using pharmacoinformatic tools PASS and PharmaExpert: A case study with wet lab validation / R.K. Goel, D.Y. Gawande, A.A. Lagunin [et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2018. – V. 29, №1. – p. 69–81.
303. *Graur, D.* Phylogenetic position of the order Lagomorpha (rabbits, hares and allies) [Текст] / D. Graur, L. Duret, M. Gouy // Nature. – 1996. – 379 p.

304. GRID-GOLPE (Graphic Retrieval and Information Display – General Optimal Linear PLS Estimation) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.allacronyms.com/GRID/Graphic\\_Retrieval\\_and\\_Information\\_Display](https://www.allacronyms.com/GRID/Graphic_Retrieval_and_Information_Display).

305. *Grob, A.* Representing dynamic biological networks with multi-scale probabilistic models [Электронный ресурс]/ *A. Grob, B. Kracher, J.M. Kraus [et al.] // Communications Biology.* – 2019. – V. 2, №21. – Режим доступа: [www.nature.com/articles/s42003-018-0268-3](http://www.nature.com/articles/s42003-018-0268-3).

306. *Gross, G.* Strategies for Enhancing Oral Bioavailability and Brain Penetration [Текст]: In: *The Practice of Medicinal Chemistry, Fourth edition.* Wermuth C.G., Aldous D., Raboisson R., Rognan D., Eds. / *G. Gross.* – Amsterdam: Academic Press, 2015. – p. 631–655.

307. *Groussin, L.* Loss of Expression of the Ubiquitous Transcription Factor cAMP Response Element-Binding Protein (CREB) and Compensatory Overexpression of the Activator CREM $\tau$  in the Human Adrenocortical Cancer Cell Line H295R [Текст] / *L. Groussin, J. F. Massias, X. Bertagna [et al.]// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – V. 85, №1. – p. 345–354.

308. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation [Электронный ресурс]// Food and Drug administration. – 2013. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm368107>.

309. Guidance for Industry. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA [Электронный ресурс]// Food and Drug administration. – 2013. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm377465.pdf>.

310. Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms [Электронный ресурс]// Food and Drug administration. – 1997. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070237.pdf>.

311. Guidance for Industry. E16 Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure, and Format of Qualification Submissions [Электронный ресурс]// Food and Drug Administration. – 2011. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/81311/download>.

312. Guidance for Industry. ICH M4. Organization of the CTD [Электронный ресурс] // U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologies Evaluation and Research (CBER). – 2001. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/71551/download>.

313. Guidance for Industry. SUPAC–IR: Immediate–Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation [Электронный ресурс] // US FDA, CDER. – 1995. – Режим доступа: [www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/supac-ir-immediate-release-solid-oral-dosage-forms-scale-and-post-approval-changes-chemistry](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/supac-ir-immediate-release-solid-oral-dosage-forms-scale-and-post-approval-changes-chemistry).

314. Guidance for Industry. SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms [Электронный ресурс]// Food and Drug administration. – 1997. – Режим

доступа: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070640.pdf>.

315. Guidance for Industry. SUPAC–MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms. Scale–Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation [Электронный ресурс] // Food and Drug administration. – 1997. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/supac-mr-modified-release-solid-oral-dosage-forms-scale-and-postapproval-changes-chemistry>.

316. Guidance for Industry. SUPAC–SS: Nonsterile Semisolid Dosage Forms. Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls. In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation [Электронный ресурс] // Food and Drug administration. – 1997. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/supac-ss-nonsterile-semisolid-dosage-forms-scale-and-post-approval-changes-chemistry-manufacturing>.

317. Guidance for Industry. PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance [Электронный ресурс] // Food and Drug administration. – 2004. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pat-framework-innovative-pharmaceutical-development-manufacturing-and-quality-assurance>.

318. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices. Revision 1 [Электронный ресурс] // Food and Drug Administration. CGMP. – 2011. – Режим доступа: [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf).

319. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System [Электронный ресурс] // Food and Drug administration. – 2000. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246>.

320. Guidance on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. Committee for Medical Products of Human use. – 2010. – Режим доступа: [ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf).

321. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. Committee for Medical Products of Human use. – 2010. – Режим доступа: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf).

322. Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials. CPMP/QWP/4359/03, EMEA/CVMP/205/ 04. [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. Committee for Medical Products of Human use. – 2005. – Режим доступа: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plastic-immediate-packaging-materials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plastic-immediate-packaging-materials_en.pdf).

323. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) [Электронный ресурс]

// European Medicines Agency. Committee for Medical Products of Human use. – 2013. – Режим доступа: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf).

324. Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product. ЕМЕА/CHMP/QWP/396951/2006 [Электронный ресурс]// European Medicines Agency. Committee for Medical Products of Human use. – 2007. – Режим доступа: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf).

325. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. ЕМА/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2 [Электронный ресурс]// European Medicines Agency. Committee for Medical Products of Human use. – 2013. – Режим доступа: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf).

326. *Gupta, M.* Docking techniques in pharmacology: How much promising? [Текст] / *M. Gupta, R. Sharma, A. Kumar* // *Computational Biology and Chemistry*. – 2018. – V. 76. – p. 210–217.

327. *Halgren, T.A.* Identifying and characterizing binding sites and assessing druggability [Текст] / *T. A. Halgren* // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2009. – V. 49, №2. – p. 377–389

328. *Hansch, C.* Correlation of biological activity of phenoxyacetic acid with Hammett constants and partition coefficients [Текст] / *C. Hansch, P. Maloney, T. Fujita* // *Nature*. – 1962. – V. 194. – p. 178–180.

329. *Hansch, C.* Exploring QSAR: Hydrophobic, electronic, steric constants [Текст] / *C. Hansch, A. Leo, D. Hoekman*. – Oxford: Oxford University Press, 1995.

330. *Hansch, C.* Quantitative structure activity relationships and the unnamed science [Текст] / *C. Hansch* // *Accounts of Chemical Research*. – 1993. – V. 26. – p. 147–153.

331. *Hansch, C.*  $\rho$  –  $\sigma$  –  $\pi$  analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure [Текст] / *C. Hansch, T. Fujita* // *Journal of the American Chemical Society*. – 1964. – V. 86. – p. 1616–1626.

332. *Hobday, M.* Innovation in East Asia: The Challenge to Japan [Текст]. – Aldershot: Edward Elgar, 1995. – 224 p.

333. *Hopkins, A.L.* Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [Текст] / *A.L. Hopkins* // *Nature Chemical Biology*. – 2008. – V. 11, №4. – p. 682–690.

334. *Hopkins, A.L.* Network pharmacology [Текст] / *A.L. Hopkins* // *Nature Biotechnology*. – 2017. – V. 25, №10. – p. 1110–1111.

335. *Hopkins, A.L.* Target analysis: a priori assessment of druggability [Текст] / *A.L. Hopkins, C.R. Groom* // *Ernst Schering Research Foundation workshop*. – 2003. – V. 42. – p. 11–17.

336. *Horwath, D.* Quantitative structure–activity relationships: in silico chemistry or high tech alchemy? [Текст] / *D. Horwath* // *Revue Roumaine de Chimie*. – 2010. – V. 55, №11–12. – p. 783–801.

337. Human Radiation Experiments [Электронный ресурс] // Atomic Heritage Foundation. – 2017. – Режим доступа: [www.atomicheritage.org/history/human-radiation-experiments](http://www.atomicheritage.org/history/human-radiation-experiments).

338. *Hussain, Ajaz A. S.* Collaborative Search for Efficient Methods of Ensuring Unchanged Product Quality and Performance During Scale-Up of Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms [Текст] / A.S. Hussain, Pharmaceutical Process Scale-Up, edited by M. Levin. – New York.: Marcel Dekker, Inc., 2001. – p. 325–352.

339. *Hutter, M.C.* The current limits in virtual screening and property prediction / M. C. Hutter // Future Medicinal Chemistry. – 2018. – V. 10, №13. – p. 1623–1635.

340. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System. ICH Harmonised Tripartite Guideline [Электронный ресурс] // ICH. – 2008. – [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf).

341. ICH Q1A (R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products. ICH Harmonised Tripartite Guideline [Электронный ресурс] // ICH. – 2003. – Режим доступа: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf).

342. ICH Q2 (R1). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology [Электронный ресурс] // ICH. – 1996. – Режим доступа: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf).

343. ICH Q3A (R2). Impurities in New Drug Substances [Электронный ресурс]: ICH. – 2006. – Режим доступа: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3A\\_R2/Step4/Q3A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf).

344. ICH Q3B (R2). Impurities in New Drug Products [Электронный ресурс]: ICH. – 2006. – Режим доступа: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3B\\_R2/Step4/Q3B\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf).

345. ICH Q6A. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [Электронный ресурс] // ICH. – 1999. – Режим доступа: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf).

346. ICH Q8 (R2). Pharmaceutical Development. ICH Harmonised Tripartite Guideline [Электронный ресурс] // ICH. – 2009. – Режим доступа: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf).

347. ICH Q8. Фармацевтическая разработка [Текст]: перевод с англ. / А.В. Александров, Н.В. Дынька, В.А. Жулинский, Н.В. Карпенко. – Киев: Виалек, 2008. – 44 с.

348. ICH Q9. Quality Risk Management. ICH Harmonised Tripartite Guideline [Электронный ресурс] // ICH. – 2005. – Режим доступа: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf).

349. ICH Quality IWG: Points to Consider for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation [Электронный ресурс] // ICH. – 2011. – Режим доступа: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_9\\_10\\_QAs/](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_9_10_QAs/)

PtC/Quality\_IWG\_PtCR2\_6dec2011.pdf.

350. ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide. Active Pharmaceutical Ingredients. Second Edition [Электронный ресурс] // ISPE. – 2007. – V. 1. – Режим доступа: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/baseline-guide-volume-1-active-pharmaceutical-ingredients>.

351. ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide. Commissioning and Qualification. 1st Edition [Электронный ресурс] // ISPE. – 2001. – V. 5. – Режим доступа: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/baseline-guide-vol-5-commissioning-qualification-2nd-edition>.

352. ISPE Good Practice Guide. Good Engineering Practice [Текст] / ISPE, 2008. – 196 p.

353. *Ivanov, S.M.* ADVERPred – web service for prediction of adverse effects of drugs [Текст] / S. M. Ivanov, A. A. Lagunin, A. V. Rudik [et al.] // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2018. – V. 58, №1. – p. 8–11.

354. *Ivanov, S.M.* In silico assessment of adverse drug reactions and associated mechanisms [Текст] / S.M. Ivanov, A.A. Lagunin, V.V. Poroikov // Drug Discovery Today. – 2016. – V. 21, №1. – p. 58–71.

355. *Jabor, V.* Enantioselective pharmacokinetics of lercanidipine in healthy volunteers [Текст] / V. Jabor, E.B. Coelho, V.L. Lanchote // Journal of Chromatography B. – 2004. – №1. – p. 343–346.

356. *Jantsch, M.* Anwendung der Risikoanalyse HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) in der Produkteinführung und zur Festlegung eines Validierungsplanes [Текст] / M. Jantsch, B. Trotte, B. Schunke, [et al.]. – Pharmaceutical Industry. – 2005. – №4. – p. 471–483.

357. JETT User Requirements Specification. Blank Template [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.ispe.org/jett/jett-sample-documents](http://www.ispe.org/jett/jett-sample-documents).

358. *Jorgensen, W.L.* The many roles of computation in drug discovery [Текст] / W. L. Jorgensen // Science. – 2004. – V. 303, №5665. – p. 1813–1818.

359. *Jurs, P.* Similarity and Clustering in Chemical Information Systems [Текст] / P. Jurs, Research Studies Press Ltd: Letchworth, 1987.

360. *Kalliokoski, T.* Comparability of mixed IC50 data – a statistical analysis [Электронный ресурс] / T. Kalliokoski, C. Kramer, A. Vulpetti [et al.] // PLoS One. – 2013. – V. 8, №4. – Режим доступа: [journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061007](http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0061007).

361. *Kandoi, G.* Prediction of Druggable Proteins Using Machine Learning and Systems Biology: A Mini-Review [Электронный ресурс] / G. Kandoi, M.L. Acencio, N. Lemke [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2015. – V. 8, №6. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2015.00366/full>.

362. *Kang, W.Y.* Pharmacokinetic and bioequivalence study of a telmisartan/S-amlodipine fixed-dose combination (CKD-828) formulation and coadministered telmisartan and S-amlodipine in healthy subjects [Текст] / W.Y. Kang, S.J. Seong, B. Ohk [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2018. – №12. – p. 545–553.

363. *Kapetanovic, I.M.* Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach [Текст] / I.M. Kapetanovic // Chemico-Biological Interaction. – 2008. – V. 2, №171. – p. 165–76.

364. *Katritzky, A.R.* Correlation of blood–brain penetration using structural descriptors [Текст] / A.R. Katritzky, M. Kuanar, S. Slavov [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 14, №14. – p. 4888–4917.
365. *Katritzky, A.R.* Skin permeation rate as a function of chemical structure [Текст] / A.R. Katritzky, D.A. Dobchev, D.C. Fara [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 11, №49. – p. 3305–3314.
366. *Kel, A.* Walking pathways with positive feedback loops reveal DNA methylation biomarkers of colorectal cancer [Электронный ресурс] / A. Kel, U. Boyarskikh, P. Stegmaier [et al.] // *BMC Bioinformatics*. – 2019. – V. 20. – Режим доступа: <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12859-019-2687-7>.
367. *Keller, T.H.* A practical view of "druggability" [Текст] / T.H. Keller, A. Pichota, Z. Yin // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2006. – V. 10, №4. – p. 357–361.
368. *Kellici, T.* Rational drug design paradigms: the odyssey for designing better drugs [Текст] / T. Kellici, D. Ntountaniotis, E. Vrontaki [et al.] // *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*. – 2015. – V. 18, №3. – p. 238–256.
369. *Khokhlov, A.L.* Accurate Method of HPLC–Ms/Ms Determination of Mucophenolic Acid in Human Plasma [Текст] / A.L. Khokhlov, I.I. Yaichkov, L.N. Shitov [et al.] // *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. – 2016. – V. 9, №1. – p. 306–311.
370. *Khokhlov, A.L.* Methodical approaches to bioassay of phenolic hydroxylenes contain substances [Текст] / A.L. Khokhlov, I.I. Yaichkov, Yu. A. Dzhurko [et al.] // *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. – 2017. – V. 12, №3. – p. 294–299.
371. *Khokhlov, A.L.* Methodical approaches to bioassay of substances containing unstable functional groups [Текст] / A.L. Khokhlov, I.I. Yaichkov, Yu. A. Dzhurko [et al.] // *Research Result in Pharmacology*. – 2018. – V. 4, №1. – p. 33–42.
372. *Khokhlov, A.L.* The Rapid and Sensitive Hplc–Ms/Ms–Method of Determination of Mebeverine Metabolites in Human Plasma [Текст] / A.L. Khokhlov, Y.A. Dzhurko, I.I. Yaichkov [et al.] // *Mathews Journal of Pharmaceutical Science*. – 2017. – V. 2, №1. – Режим доступа: [mathewsopenaccess.com/PDF/pharmaceutical-science/M\\_J\\_Pharm\\_2\\_1\\_010.pdf](http://mathewsopenaccess.com/PDF/pharmaceutical-science/M_J_Pharm_2_1_010.pdf).
373. *Kier, L.B.* Fundamental concepts in drug receptor interaction [Текст]: L.B. Kier – New York: Academic Press, 1970. – p. 15–45.
374. *Kier, L.B.* Molecular orbital calculation of preferred conformations of acetylcholine, muscarine, and muscarone [Текст] / L.B. Kier // *Molecular Pharmacology*. – 1967. – V. 3, №5. – p. 487–494.
375. *Kim, L.* Imitation to Innovation. The Dynamics of Korea's Technological Learning [Текст]: Cambridge: Harvard Business School Press, 1997.
376. *Kim, L.* Technology Transfer and IPRs: The Korean Experience [Текст]: ICTSD–UNCTAD Project on IPRs and Sustainable Development. – Imprimerie Gerafer, 2003.
377. *Kitano, H.* Biological robustness [Текст] / H. Kitano // *Nature Reviews. Genetics*. – 2004. – V. 5, №11. – p. 826–837.

378. *Klebe, G.* Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity [Текст] / G. Klebe, U. Abraham, T. Mietzner // Journal of Medicinal Chemistry. – 1994. – V. 24, №37. – p. 4130–4146.

379. *Koborova, O.N.* In silico method for identification of promising anticancer drug targets [Текст] / O.N. Koborova, D.A. Filimonov, A.V. Zakharov [et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. Res. – 2009. – V. 20, №7–8. – p. 755–766.

380. *Kool, J.* High throughput screening methodologies classified for major drug target classes according to target signaling pathways [Текст] / J. Kool, H. Lingeman, W. Niessen [et al.] // Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. – 2010. – V. 13, №6. – p. 548–561.

381. *Kondej, M.* Multi-Target Approach for Drug Discovery against Schizophrenia [Текст] / M. Kondej, P. Stepnicki, A.A. Kaczor // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – V. 19, №10. – p. 3105.

382. *Koyutürk, M.* Algorithmic and analytical methods in network biology [Текст] / M. Koyutürk // Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine. – 2010. – V. 2, №3. – p. 277–292.

383. *Kramer, C.* The experimental uncertainty of heterogeneous public K(i) data [Текст] / C. Kramer, T. Kalliokoski, P. Gedeck // Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – V. 55, №11. – p. 5165–5173.

384. *Kubinyi, H.* Chemical similarity and biological activities [Текст] / H. Kubinyi // Journal of Brazilian Chemical Society. – 2002. – V. 13, №6. – p. 717–726.

385. *Kubinyi, H.* 3D QSAR in Drug Design [Текст] / H. Kubinyi, G. Folkers, Y.C. Martin [et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. – 1999. – V. 2–3, №10. – p. 239–248.

386. *Kubinyi, H.* Quantitative structure–activity relationships. 1. The modified Free-Wilson analysis [Текст] / H. Kubinyi, O. N. Kehrhahn // Journal of Medicinal Chemistry. – 1976. – V. 19. – p. 579–686.

387. *Kubinyi, H.* Quantitative structure-activity relationships. 2. A mixed approach based on Hansch and Free-Wilson analysis [Текст] / H. Kubinyi, O.N. Kehrhahn // Journal of Medicinal Chemistry. – 1976. – V. 19. – p. 587–600.

388. *Kubinyi, H.* Quantitative structure–activity relationships. 3. A comparison of different Free-Wilson analysis [Текст] / H. Kubinyi, O.N. Kehrhahn // Journal of Medicinal Chemistry. – 1976. – V. 19. – p. 1040–1049.

389. *Kutchukian, P.S.* De novo design: balancing novelty and confined chemical space [Текст] / P.S. Kutchukian, E.I. Shakhnovich // Expert Opinion on Drug Discovery. – 2010. – V. 5, №8. – p. 789–812.

390. *Lagunin, A.A.* CLC–Pred: a freely available web-service for in silico prediction of human cell line cytotoxicity for drug-like compounds [Текст] / A.A. Lagunin, V.I. Dubovskaja, A. V.rudik [et al.] // PLOS One. – 2018. – V. 13, №1. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370280>.

391. *Lagunin, A.A.* computer-aided selection of potential antihypertensive compounds with dual mechanisms of action / A.A. Lagunin, O.A. Gomazkov, D.A. Filimonov [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2003. – V. 46, №15. – p. 3326–3332.



392. *Lagunin, A.A.* computer-aided rodent carcinogenicity prediction [Текст] / A.A. Lagunin, J.C. Dearden, D.A. Filimonov [et al.] // *Mutation Research*. – 2005. – V. 2, №586. – p. 138–146.
393. *Lagunin, A.* DIGEP-Pred: web-service for in-silico prediction of drug-induced expression profiles based on structural formula [Текст] / A. Lagunin, S. Ivanov, A. rudik [et al.] // *Bioinformatics*. – 2013. – V. 29, №16. – p. 2062–2063.
394. *Lagunin, A.* PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances [Текст] / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov [et al.] // *Bioinformatics*. – 2000. – V. 16, №8. – p. 747–748.
395. *Lagunin, A.* QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction [Текст] / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov [et al.] // *Molecular Informatics*. – 2011. – V. 30, №2–3. – p. 241–250.
396. *Lagunin, A.* ROSC-Pred: web-service for rodent organ-specific carcinogenicity prediction / A. Lagunin, A. rudik, D. Filimonov [et al.] // *Bioinformatics*. – 2018. – V. 34, №4. – p. 710–712.
397. *Levitt, T.* Exploit the Product Life Cycle [Текст] / T. Levitt – *Harvard Business Review*. – 1965. – V. 43. – p. 81–94.
398. *Lipinski, C.A.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [Текст] / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 1997. – V. 23, №1–3. – p. 3–25.
399. *Lipinski, C.* Navigating chemical space for biology and medicine [Текст] / C. Lipinski, A. Hopkins // *Nature*. – 2004. – V. 432. – p. 855–861.
400. *Liu, Y.-M.* A parallel design study to assess the bioequivalence of generic and branded hydroxychloroquine sulfate tablets in healthy volunteers [Текст] / Y. -M. Liu, Q. Chen, M. -Q. Zhang [et al.] // *Arzneimittel forschung*. – 2012. – V. 62, №12. – p. 644–649.
401. *Liu, Y.-M.* Pharmacokinetic Properties and Bioequivalence of Two Sulfadoxine/Pyrimethamine Fixed-Dose Combination Tablets: A Parallel-Design Study in Healthy Chinese Male Volunteers [Текст] / Y.-M. Liu, K.E. Zhang, Y. Liu [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2012. – V. 34, № 11. – p. 2212–2220.
402. *Livingstone, D.* *Data Analysis for Chemists* [Текст] / D. Livingstone. – Oxford: Oxford University Press. – 1995.
403. Making a medicine. Step 6: phase I – Proof of mechanism [Электронный ресурс]. – EUPATI. – 2015. – Режим доступа: [www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/making-medicine-step-6-phase-proof-mechanism/](http://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/making-medicine-step-6-phase-proof-mechanism/).
404. *Maltarollo, V.G.* Applying machine learning techniques for ADME-Tox prediction: a review / V.G. Maltarollo, J.C. Gertrudes, P.R. Oliveira [et al.] // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2015. – V. 11, №2. – p. 259–271.
405. *Martin, L.* How much do clinical trials cost? [Текст] / L. Martin, M. Hutchens, C. Hawkins [et al.]. – *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2017. – V. 16, – p. 381–382.
406. *Martin, Y.C.* Do structurally similar molecules have similar biological activity? [Текст] / Y.C. Martin, J.L. Kofron, L.M. Traphagen // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – V. 45, №19. – p. 4350–4358.

407. *Martin, Y.C.* Regression analysis of the relationships between physical properties and the in vitro inhibition of monoamine oxidase by propynylamines [Текст] / Y.C. Martin, W.B. Martin, J.D. Taylor // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1975. – V. 18, №9. – p. 883–888.
408. *Medina-Franco, J.L.* Activity cliffs: facts or artifacts? [Текст] / J.L. Medina-Franco // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2013. – V. 81, №5. – p. 553–556.
409. *Mervin, L.H.* Target prediction utilising negative bioactivity data covering large chemical space / L.H. Mervin, A.M. Afzal, G. Drakakis [et al.] // *Journal of Cheminformatics*. – 2015. – V. 7, №51. – Режим доступа: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619454/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619454/).
410. *Min, S.-I.* Therapeutic equivalence and pharmacokinetics of generic tacrolimus formulation in de novo kidney transplant patients [Текст] / S.-I. Min, J. Ha, Y.S. Kim [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2013. – V. 28. – p. 3110–3119.
411. Molecule of the Week Archive. Thalidomide [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.acs.org/content/acs/en/molecule-of-the-week/archive/t/thalidomide.html](http://www.acs.org/content/acs/en/molecule-of-the-week/archive/t/thalidomide.html).
412. *Monga, M.* Developmental therapeutics program at the NCI: molecular target and drug discovery process [Текст] / M. Monga, E. A. Sausville // *Leukemia*. – 2002. – V. 16, №4. – p. 520–526.
413. *Morphy, R.* The Physicochemical Challenges of Designing Multiple Ligands [Текст] / R. Morphy, Z. Rankovic // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 16, №49. – p. 4961–4970.
414. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. Republication of Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability [Электронный ресурс]. – WHO Technical Report Series №992, Annex 7 with a New Appendix 2; WHO Technical Report Series, Annex 6, №1003. – 2017. – Режим доступа: [apps.who.int/medicinedocs/documents/s23245en/s23245en.pdf](http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23245en/s23245en.pdf).
415. *Muegge, I.* Simple selection criteria for drug-like chemical matter [Текст] / I. Muegge, S. L. Heald, D. Brittelli // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2001. – V. 44, №12. – p. 1841–1846.
416. *Murtazalieva, K.A.* How good are publicly available web services that predict bioactivity profiles for drug repurposing? [Текст] / K.A. Murtazalieva, D.S. Druzhilovskiy, R.K. Goel [et al.] // *SAR and QSAR in Environmental Research*. – 2017. – V. 28, №10. – p. 843–862.
417. *Narayanan, R.* In silico ADME modelling: prediction models for blood–brain barrier permeation using a systematic variable selection method [Текст] / R. Narayanan, S.B. Gunturi // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2005. – V. 8, №13. – p. 3017–3028.
418. *Nikolin, A.A.* Synthesis and structure of the first representative of pentacoordinate C, O–chelates with a dipeptide fragment, the fluorosilane Ts-Gly-(S)-Pro-N(Me)CH<sub>2</sub>SiMe<sub>2</sub>F / A.A. Nikolin, E.P. Kramarova, A.A. Korlyukov [et al.] // *Russian Chemical Bulletin*. – 2017. – V. 66, №3. – p. 571–573.
419. NCATS [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [ncats.nih.gov](http://ncats.nih.gov).

420. NCI Database Repository [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://dtp.cancer.gov/organization/dscb/obtaining/default.htm>.
421. *Negwer, M.H.* Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms [Текст] / M. Negwer, H.G. Scharnow. – 8th Edition. – Wiley-VCH. – 2001. – 4305 p.
422. Notice to Applicants. Volume 2A. Procedures for Marketing Authorisation. Chapter 1 Marketing Authorisation [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a\\_chap1\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_en.pdf).
423. *Odum, J.* Technology Transfer as a Strategic Tool: Bridging the Valley of Death [Текст] / J. Odum // Engineering. – 2007. – V. 27. – №5.
424. OECD Principles of good laboratory practice: Quality, Efficacy. Guide 1:1998. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.oecd.org/chemicalsafety/testing/good-laboratory-practiceglp.htm](http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/good-laboratory-practiceglp.htm).
425. OECD Principles for the validation, for regulatory purposes, of (quantitative) structure-activity relationship models [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/37849783.pdf>.
426. *Oprea, T.I.* Property distribution of drug-related chemical databases [Текст] / T. I. Oprea // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 2000. – V. 14, №3. – p. 251–264.
427. Optibrium [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.optibrium.com/](http://www.optibrium.com/).
428. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (39 ed.) [Электронный ресурс] / Food and Drug administration. – 2015. – Режим доступа: [www.accessdata.fda.gov/scripts/Cder/ob/](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/Cder/ob/).
429. *Pagadala, N.S.* Software for molecular docking: a review [Текст] / N.S. Pagadala, K. Syed, J. Tuszynski // Biophysical Reviews. – 2017. – V. 9, №2. – p. 91–102.
430. Phases of clinical trials. NCCN [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.nccn.org/patients/resources/clinical\\_trials/phases.aspx](http://www.nccn.org/patients/resources/clinical_trials/phases.aspx).
431. *Phillips, M.A.* Has molecular docking ever brought us a medicine? [Электронный ресурс]: In book: Molecular Docking / M. A. Phillips, M.A. Stewart, D.L. Woodling [et al.]. – IntechOpen, 2018. – Режим доступа: [www.intechopen.com/books/molecular-docking/has-molecular-docking-ever-brought-us-a-medicine](http://www.intechopen.com/books/molecular-docking/has-molecular-docking-ever-brought-us-a-medicine).
432. *Pogodin, P.V.* AntiBac-Pred: A web portal for predicting antibacterial activity of chemical compounds [Текст] / P.V. Pogodin, A.A. Lagunin, A. V.rudik [et al.] // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2019.
433. *Pogodin, P.V.* PASS Targets: ligand-based multi-target computational system based on public data and naïve Bayes approach [Текст] / P.V. Pogodin, A.A. Lagunin, D.A. Filimonov [et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2015. – V. 26, №10. – p. 783–793.
434. *Polishchuk, P.* Structural and physico-chemical interpretation (SPCI) of QSAR models and its comparison with matched molecular pair analysis [Текст] / P. Polishchuk, O. Tinkov, T. Khristova [et al.] // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2016. – V. 56, №8. – p. 1455–1469.
435. *Poroikov, V.* 20th EuroQSAR: Understanding Chemical–Biological Interactions / V. Poroikov // Molecular Informatics. – 2015. – V. 34, №6–7. – p. 340.

436. *Poroikov, V.* PharmaExpert: diseases, targets and ligands – three in one [Текст] / V. Poroikov, A. Lagunin, D. Filimonov // QSAR and Molecular Modelling in Rational Design of Bioactive Molecules. – Ankara: CADD & D Society, 2005. – p. 514–515.

437. *Poroikov, V.V.* Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds / V. V. Poroikov, D.A. Filimonov, Yu. V. Borodina [et al.] // Journal of Chemical Information and Computer Sciences. – 2000. – V. 40, №6. – p. 1349–1355.

438. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms [Электронный ресурс]. – World Health Organization. – 2005. – Режим доступа: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/ProposalWaiveVivoBioequivalenceRequirementsModelListEssentialMedicinesImmediateReleaseSolidOralDosageFormsTRS937.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/ProposalWaiveVivoBioequivalenceRequirementsModelListEssentialMedicinesImmediateReleaseSolidOralDosageFormsTRS937.pdf).

439. ProteinDataBank [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.rcsb.org/](http://www.rcsb.org/).

440. PubChem [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/).

441. *Pucci, M.J.* Targets, targets everywhere – so where are the new antibacterial drugs? / M.J. Pucci, T.J. Dougherty, J.F. Barrett // IDrugs. – 2000. – V. 3, №3. – p. 249–250.

442. Quality Guidelines of International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html](http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html).

443. Quality Risk Management / Implementation of ICH Q9 in the pharmaceutical field an example of methodology from PIC/S [Текст]. – PS/INF 1. – 2010. – 30 p.

444. Questions and Answers on Design Space Verification. ICH Quality IWG: Points to Consider for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation. EMA/603905/2013 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-design-space-verification\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-design-space-verification_en.pdf).

445. *Ramsay, R. R* A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases [Текст] / R.R. Ramsay, M.R. Popovic-Nikolic, K. Nikolic [et al.] // Clinical and Translational Medicine. – 2018. – V. 1, №7. – p. 3.

446. *Raju, T.N.* The Nobel chronicles. 1988: James Whyte Black, (b 1924), Gertrude Elion (1918–99), and George H Hitchings (1905–98) [Текст] / T.N. Raju // Lancet. – 2000. – V. 355. – p. 1022.

447. *Ruddigkeit, L.* Visualization and virtual screening of the chemical universe database GDB-17 [Текст] / L.ruddigkeit, L.C. Blum, J.L. Reymond // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2013. – V. 1, №53. – p. 56–65.

448. *Rusinov, V.L.* Synthesis and Evaluation of Novel [1, 2, 4]Triazolo [5, 1-c] [1, 2, 4]-triazines and Pyrazolo [5, 1-c] [1, 2, 4] triazines as Potential Antidiabetic Agents [Электронный ресурс] / V.L. Rusinov, I.M. Sapozhnikova, A.M. Bliznik [et al.] // Archiv der Pharmazie – 2017. – V. 350, №5. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28393419>.

449. Rudik, A. SOMP: web-service for in silico prediction of sites of metabolism for drug-like compounds [Текст] / A.rudik, A. Dmitriev, A. Lagunin [et al.] // *Bioinformatics*. – 2015. – V. 31, №12. – p. 2046–2048.
450. Rudik, A.V. Metabolism sites prediction based on xenobiotics structural formulae and PASS prediction algorithm [Текст] / A.V.rudik, A.V. Dmitriev, A.A. Lagunin [et al.] // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2014. – V. 54, №2. – p. 498–507.
451. Rudik, A.V. MetaTox: Web Application for Predicting Structure and Toxicity of Xenobiotics' Metabolites [Текст] / A.V. Rudik, V.M. Bezhentsev, A.V. Dmitriev [et al.] // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2017. – V. 57, №4. – p. 638–642.
452. Rudik, A. MetaTox – Web application for generation of metabolic pathways and toxicity estimation / A. Rudik, V. Bezhentsev, A. Dmitriev [et al.] // *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*. – 2019. – V. 17, №1. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30866738>.
453. Rudik, A.V. Prediction of reacting atoms for the major biotransformation reactions of organic xenobiotics [Текст] / A.V. Rudik, A.V. Dmitriev, A.A. Lagunin [et al.] // *Journal of Cheminformatics*. – 2016. – V. 8, №68. – Режим доступа: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5127045/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5127045/).
454. Russell, W.M.S. The Principles of Humane Experimental Technique [Электронный ресурс]: W.M.S. Russell, R.L. Burch. – Methuen, 1959. – Режим доступа: [altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane\\_exp/het-toc](http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc).
455. Saadatpour, A. Discrete dynamic modeling of signal transduction networks [Текст] / A. Saadatpour, R. Albert // *Methods in Molecular Biology*. – 2012. – V. 880. – p. 255–272.
456. Santos, R.A. Comprehensive map of molecular drug targets [Текст] / R. Santos, O. Ursu, A. Gaulton [et al.] // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2017. – V. 16, №1. – p. 19–34.
457. Safety Guidelines of International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html](http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html).
458. Schrodinger [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.schrodinger.com/>.
459. Shah, J. Systematically evaluating read-across prediction and performance using a local validity approach characterized by chemical structure and bioactivity information [Текст] / I. Shah, J. Liu, R.S. Judson [et al.] // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2016. – V. 79. – p. 12–24.
460. SEA [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [sea.bkslab.org/](http://sea.bkslab.org/).
461. Segall, M. Advances in multiparameter optimization methods for de novo drug design [Текст] / M. Segall // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2014. – V. 9, №7. – p. 803–817.
462. Sheridan, R.P. Why do we need so many chemical similarity search methods? [Текст] / R.P. Sheridan, S.K. Kearsley // *Drug Discovery Today*. – 2002. – V. 7, №17. – p. 903–911.
463. Sheskey, P.J. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8th edn. [Текст]: P.J. Sheskey, W.G. Cook, C.G. Cable. – London: Pharmaceutical Press, 2017. – 1216 p.

464. SimulationPlus, Inc. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.simulations-plus.com](http://www.simulations-plus.com).

465. Singla, D. Open Source Drug Discovery Consortium, Raghava G.P. Open source software and web services for designing therapeutic molecules [Текст] / D. Singla, S.K. Dhanda, J.S. Chauhan [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2013. – V. 13, №10. – p. 1172–1191.

466. Standard Terms: Introduction and Guidance for Use – v. 2.1.3 – 16 November 2018. EDQM, Council of Europe [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: [www.edqm.eu/sites/default/files/standard\\_terms\\_introduction\\_and\\_guidance\\_for\\_use.pdf](http://www.edqm.eu/sites/default/files/standard_terms_introduction_and_guidance_for_use.pdf)

467. Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment. E2500-07 [Текст]. – ASTM International, 2007.

468. Steinbrecher, T. QM and QM/MM simulations of proteins [Текст] / T. Steinbrecher, M. Elstner // Methods in Molecular Biology. – 2013. – V. 924. – p. 91–124.

469. Step 3: clinical research [Электронный ресурс] // FDA. – 2018. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>.

470. Sterling, T. ZINC 15 – Ligand Discovery for Everyone [Текст] / T. Sterling, J. J. Irwin // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2015. – V. 55, №11. – p. 2324–2337.

471. Stolbov, L. AntiHIV-Pred: Web-resource for in silico prediction of anti-HIV/AIDS activity [Текст] / L. Stolbov, D. Druzhilovskiy, A. Rudik [et al.] // Bioinformatics. – 2019.

472. Stouch, T.R. In silico ADME/Tox: why models fail [Текст] / T.R. Stouch, J.R. Kenyon, S.R. Johnson [et al.] // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 2003. – V. 2–4, №17. – p. 83–92;

473. Strebhardt, K. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress / K. Strebhardt, A. Ullrich // Nature Reviews Cancer. – 2008. – V. 8, №6. – p. 473–480.

474. SuperPred [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [prediction.charite.de/](http://prediction.charite.de/).

475. SwissTargetPrediction [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.swisstargetprediction.ch/](http://www.swisstargetprediction.ch/).

476. Sverchinsky, D.V. Etoposide-induced apoptosis in cancer cells can be reinforced by a chemically uncoupled link between Hsp70 and Caspase-3 [Текст] / D.V. Sverchinsky, A.D. Nikotina, E.Y. Komarova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – V. 19, №9. – Режим доступа: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149619](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149619).

477. Tarasova, O. Molecular docking studies of HIV-1 resistance to reverse transcriptase inhibitors: mini-review [Текст] / O. Tarasova, V. Poroikov, A. Veselovsky // Molecules. – 2018. – V. 23. – p. 1233.

478. Tarasova, O.A. QSAR modeling using large-scale databases: case study for HIV-1 reverse transcriptase inhibitors / O.A. Tarasova, A.F. Urusova, D.A. Filimonov [et al.] // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2015. – V. 55, №7. – p. 1388–1399.

479. TargetHunter [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.cbligand.org/TargetHunter/](http://www.cbligand.org/TargetHunter/).
480. TarPred [Электронный ресурс]. – Режим доступа: 202.127.19.75:5555/.
481. The European XFEL Consortium [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.xfel.eu/organization/partner\\_countries/index\\_eng.html](http://www.xfel.eu/organization/partner_countries/index_eng.html).
482. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.eu Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use [Электронный ресурс]/ EudraLex. – V. 4. – Режим доступа: [ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm).
483. Technology Transfer (Second Edition). Good Practice Guide [Текст] / ISPE, 2014. – 84 p.
484. Technology Transfer. Good Practice Guide [Текст] / ISPE, 2003. – 124 p.
485. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1). Quality Overall Summary of Module 3: Quality [Электронный ресурс]. – 2002. – Режим доступа: [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/CTD/M4\\_R1\\_Quality/M4Q\\_R1\\_.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf).
486. The Tuskegee Timeline [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm](http://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm).
487. Therapeutic Equivalence Study of Generic Brinzolamide vs Azopt [Электронный ресурс]. – U. S. National Library of Medicine. – Режим доступа: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722604](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722604).
488. Therapeutic Equivalence Study of Two Metronidazole 1% Topical Gel Treatments for Patients With Rosacea (MTZG) [Электронный ресурс]. – U. S. National Library of Medicine. – Режим доступа: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513863](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513863).
489. Todeschini, R. Handbook of Molecular Descriptors [Текст]: R. Todeschini, V. Consonni, R. Mannhold. – Weinheim: Wiley, 2008. – 688 p.
490. Tothfalusi, L. Sample Sizes for Designing Bioequivalence Studies for Highly Variable Drugs [Текст] / L. Tothfalusi, L. Endrenyi // The Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2012. – V. 15, №1. – p. 73–84.
491. Tropsha, A. Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation [Текст] / A. Tropsha // Molecular Informatics. – 2010. – V. 29. – p. 476–488.
492. Trosset, J.Y. In Silico Drug–Target Profiling [Текст] / J. Y. Trosset, C. Cavé // Methods in Molecular Biology. – 2019. – V. 1953. – p. 89–103.
493. Tyson, J.J. Modeling the dynamic behavior of biochemical regulatory networks [Текст] / J.J. Tyson, T. Laomettachit, P. Kraikivski // Journal of Theoretical Biology. – 2019. – V. 462. – p. 514–527.
494. Ursu, O. Understanding drug–likeness [Текст] / O. Ursu, A. Rayan, A. Goldblum [et al.] // Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science. – 2011. – №1. – p. 760–781.
495. Usha, T. Recent Updates on Computer–aided Drug Discovery: Time for a Paradigm Shift [Текст] / T. Usha, D. Shanmugarajan, A.K. Goya [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2017. – V. 30, №17. – p. 3296–3307.
496. Van Norman, G.A. Drugs and Devices. JACC [Текст] / G.A. Van Norman // Basic to Translational Science. – 2016. – V. 1. – p. 399–412.

497. *Van de Waterbeemd, H.* ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? [Текст] / H. Van de Waterbeemd, E. Gifford // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2003. – V. 2, №3. – p. 192–204.

498. *Vladimir Poroikov*. Google Scholar profile [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [scholar.google.ru/citations?hl=ru&user=F13hIJMAAAAJ&view\\_op=list\\_works&sortby=pubdate](https://scholar.google.ru/citations?hl=ru&user=F13hIJMAAAAJ&view_op=list_works&sortby=pubdate).

499. *Verma, S.* Target based drug design – a reality in virtual sphere [Текст] / S. Verma, Y.S. Prabhakar // *Current Medicinal Chemistry*. – 2015. – V. 22, №13. – p. 1603–1630.

500. *Vil, V.A.* Peroxides with Anthelmintic, Antiprotozoal, Fungicidal and Antiviral Bioactivity: Properties, Synthesis and Reactions [Текст] / V.A. Vil, I.A. Yaremenko, A.I. Ilovaisky [et al.] // *Molecules*. – 2017. – V. 22, №11. – p. 1881.

501. *Voigt, J.H.* Comparison of the NCI open database with seven large chemical structural databases [Текст] / J.H. Voigt, B. Bienfait, S. Wang [et al.] // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. – 2001. – V. 41, №3. – p. 702–712.

502. *Wade, R.C.* Further development of hydrogen bond functions for use in determining energetically favorable binding sites on molecules of known structure. 1. Ligand probe groups with the ability to form two hydrogen bonds [Текст] / R. C. Wade, K.J. Clark, P. J. Goodford // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1993. – V. 1, № 36. – p. 140–147.

503. *Wagner, J.A.* dynamic map for learning, communicating, navigating and improving therapeutic development [Текст] / J. Wagner, A.M. Dahlem, L.D. Hudson [et al.] // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2018. – V. 17, №2. – p. 150–153.

504. *Walters, W.P.* Designing screens: how to make your hits a hit [Текст] / W.P. Walters, M. Namchuk // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2003. – V. 2, №4. – p. 259–266.

505. *Wang, G.* Molecular docking for drug discovery and development: a widely used approach but far from perfect [Текст] / G. Wang, W. Zhu // *Future Medicinal Chemistry*. – 2016. – V. 8, №14. – p. 1707–1710.

506. *Wang, X.* Structure-Based Drug Design Strategies and Challenges [Текст] / X. Wang, K. Song, L. Li [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2018. – V. 18, №12. – p. 998–1006.

507. *Webb, A.* Process Transfer to Contract Manufacturing Organizations: A Case Study on Process Development Support Past Regulatory Approval [Текст] / A. Webb, D.H. Reifsnyder, J. Bender // *Pharmaceutical Engineering*. – 2010. – V. 30, №4. – p. 46–52.

508. *Wermuth, C.G.* Similarity in drugs: reflections on analogue design [Текст] / C.G. Wermuth // *Drug Discovery Today*. – 2006. – V. 11, №7–8. – p. 348–354.

509. What are the phases of clinical trials? [Электронный ресурс] // American Cancer Society. – 2017. – Режим доступа: [www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/phases-of-clinical-trials.html](http://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/phases-of-clinical-trials.html).

510. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Pharmaceutical development of multisource (generic) pharmaceutical products – point to consider [Текст] // WHO Technical Report Series. – № 970, Annex 3. – 2012. – p. 91–121.



511. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. [Текст] // WHO Technical Report Series. – 2011. – № 961, Annex 7. – p. 286–309.

512. *Wickremsinhe, E.R.* Stereoselective Metabolism of Prasugrel in Humans Using a Novel Chiral Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Method [Текст] / E.R. Wickremsinhe, Y. Tian, K.J. ruterbories [et al.] // Drug Metabolism and Disposition. – 2007. – V. 35, №6. – p. 917–921.

513. *Williams, A.J.* Towards a gold standard: regarding quality in public domain chemistry databases and approaches to improving the situation [Текст] / A.J. Williams, S. Ekins, V. Tkachenko // Drug Discovery Today. – 2012. – V. 17, №13–14. – p. 685–701.

514. *Wirth, D.D.* Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine [Текст] / D.D. Wirth, S.W. Baertschi, R.A. Johnson [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1998. – №1. – p. 31–39.

515. *Wright, Z.V.F.* Structure–based optimization and synthesis of antiviral drug Arbidol analogues with significantly improved affinity to influenza hemagglutinin [Текст] / Z.V.F. Wright, N.C. Wu, R.U. Kadam [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2017. – V. 27, №16. – p. 3744–3748.

516. *Wu, F.* Network motifs modulate druggability of cellular targets [Текст] / F. Wu, C. Ma, C. Tan // Scientific Reports. – 2016. – №6. – Режим доступа: [www.nature.com/articles/srep36626](http://www.nature.com/articles/srep36626).

517. *Wu, H.* Numerical discretization–based estimation methods for ordinary differential equation models via penalized spline smoothing with applications in biomedical research [Текст] / H. Wu, H. Xue, A. Kumar // Biometrics. – 2012. – V. 68, №2. – p. 344–352.

518. *Zaharevitz, D.W.* COMPARE: a web accessible tool for investigating mechanisms of cell growth inhibition [Текст] / D.W. Zaharevitz, S.L. Holbeck, C. Bowerman [et al.] // Journal of Molecular Graphics and Modelling. – 2002. – V. 20, №4. – p. 297–303.

519. *Zakharov, A.V.* Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds / A.V. Zakharov, A.A. Lagunin, D.A. Filimonov [et al.] // Chemical Research in Toxicology. – 2012. – V. 25, №11. – p. 2378–2385.

520. *Zhang, Y.* Bioequivalence of generic alendronate sodium tablets (70 mg) to Fosamax® tablets (70 mg) in fasting, healthy volunteers: a randomized, open–label, three–way, reference–replicated crossover study [Текст] / Y. Zhang, X. Chen, Y. Tang [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2017. – №11. – p. 2109–2119.

521. ZINC database [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [zinc.docking.org/](http://zinc.docking.org/).

# **Промышленная фармация.**

## **Путь создания продукта**

Подписано в печать 27.11.2019  
Формат 60x84 1/8  
Гарнитура Times  
Усл.-п. л. 45,8. Уч.-изд. л. 22,3  
Тираж 300 экз.

Издатель – Российская академия наук

Верстка и печать – УНИД РАН  
Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета  
Российской академии наук (НИСО РАН)  
и распространяется бесплатно