

Проект

УТВЕРЖДЕНО  
Решением Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_

## **РУКОВОДСТВО**

**ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ДОПУСТИМЫХ ПРЕДЕЛОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЗДОРОВЬЕ С  
ЦЕЛЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКОВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ РАЗЛИЧНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОДНОМ УЧАСТКЕ**

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	3
Введение.....	5
1. Область применения.....	6
2. Основные термины и определения.....	6
3. Основные сокращения.....	6
4. Определение пределов воздействия на здоровье.....	7
4.1 Расчет допустимого ежедневного воздействия (PDE).....	7
4.1.1 Требования к данным для идентификации рисков (опасностей).....	9
4.1.2 Идентификация критических эффектов.....	9
4.1.3 Установление значения NOAEL.....	10
4.1.4 Применение поправочных коэффициентов.....	10
4.1.5 Выбор окончательного значения PDE.....	11
4.2 Использование данных клинических исследований.....	11
4.3 Экстраполяция к другим путям введения лекарственного средства.....	12
5. Особые случаи.....	13
5.1 Активные вещества с генотоксическим действием.....	13
5.2 Активные вещества с высокосенсибилизирующим потенциалом.....	13
5.3 Терапевтические макромолекулы и пептиды.....	14
5.4 Отсутствие данных о влиянии на репродуктивность и внутриутробное развитие у животных.....	14
5.5 Исследуемые лекарственные средства.....	15
6. Отчетность о стратегии определения PDE.....	15
Библиография.....	16
Приложение.....	18

## Предисловие

Настоящее Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье с целью определения рисков при производстве различных лекарственных средств на одном участке разработано с целью создания научно обоснованных подходов и методической базы для анализа и оценки рисков, возможных при производстве разных, в т. ч. высокоактивных, лекарственных средств на одних и тех же производственных мощностях с учетом допустимых пределов воздействия на здоровье человека.

При производстве различных лекарственных средств на общих производственных мощностях вызывает беспокойство потенциальная опасность перекрестной контаминации. В то же время, основанное на научном знании многоцелевое использование производственных мощностей является разумным, целесообразным и важным механизмом развития, который в ближайшей перспективе будет оказывать значительное влияние на развитие фармацевтической отрасли не только государств-участников ЕАЭС, но и мировой фармацевтической промышленности.

Лекарственные средства приносят пользу для предполагаемого пациента или целевого животного, однако в качестве перекрестного загрязнения (контаминанта) они не дают никакой пользы для пациента или целевого животного и могут даже представлять риск. Следовательно, присутствие таких загрязняющих веществ должно регулироваться в соответствии с риском, который, в свою очередь, связан с уровнями, которые можно считать безопасными для всех популяций. С этой целью для выявления рисков следует использовать лимиты, основанные на здоровье, путем определения безопасного порогового значения. Определение такого порогового значения (например, допустимое ежедневное воздействие (PDE) или порог токсикологического беспокойства (ТТС) должно быть результатом структурированной научной оценки всех доступных фармакологических и токсикологических данных, включая как неклинические, так и клинические данные.

Инструментарий научного подхода к идентификации рисков при производстве лекарственных средств с использованием общих производственных мощностей, представленного в данном руководстве, разработан в соответствии с главами 3 и 5 Правил GMP (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. N 77 "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза") и основан на использовании фармакологических и токсикологических данных – критериев оценки:

допустимого ежедневного воздействия (PDE), порог токсикологической угрозы (TTC), приемлемого суточного воздействия (ADE), предельно допустимой концентрации на рабочем месте (OEL) для анализа рисков и контроля воздействия продуктов перекрестной контаминации на человека.

Отклонение от основного подхода, выделенного в данном руководстве для получения таких безопасных пороговых уровней, может быть принято, если оно адекватно обосновано.

Основные положения настоящего руководства гармонизированы с концептуальными подходами Европейского медицинского агентства (ЕМА, Committee for Human Medicinal Products (CHMP) и разработаны на основе перевода руководства Европейского медицинского агентства: EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012, Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье для идентификации рисков при производстве различных лекарственных средств на одном участке).

## Введение

Случайная перекрестная контаминация может быть результатом неконтролируемого выброса пыли, газов, паров, аэрозолей, генетического материала или организмов из активных веществ, других исходных материалов и других продуктов, которые обрабатываются одновременно, а также из остатков на оборудовании, и одежде операторов. Из-за предполагаемого риска, определенные классы лекарственных средств ("некоторые антибиотики, гормоны, цитостатики и некоторые весьма активные препараты") должны были бы производиться отдельно. На сегодняшний день отсутствуют официальные рекомендации производителям лекарственных средств по дифференцированию отдельных лекарственных средств по классам. Главы 3 и 5 Правил GMP были пересмотрены с целью обеспечения научного и основанного на анализе рисков подхода "токсикологической оценки" для установления пороговых значений для идентификации рисков.

В фармацевтической промышленности широко используется очистка оборудования – как мера, способствующая снижению рисков контаминации. Однако, разнообразные подходы, принятые с целью ограничения контаминации, обычно не принимают во внимание имеющиеся фармакологические и токсикологические данные о загрязнителе. Таким образом, научный подход к идентификации и снижению рисков для всех классов фармацевтических веществ и в каждом конкретном случае является оправданным.

Целью данного руководства является рассмотрение подходов для оценки фармакологических и токсикологических данных об отдельных активных фармацевтических веществах, которые позволят определить пороговые уровни, как указано в Правилах GMP. Эти уровни могут быть использованы в качестве инструмента идентификации рисков, а также могут быть использованы для обоснования предельных значений переноса контаминанта (максимально допустимый перенос остатков загрязнений в следующую продукцию) при проведении валидации очистки.

Несмотря на то, что активные фармацевтические субстанции (Active Pharmaceutical Ingredients, APIs) не рассматриваются в главах 3 и 5 Правил GMP, общие принципы, изложенные в данном руководстве для идентификации рисков и получения порогового значения могут применяться там, где требуется.

Отклонение от основного подхода при расчете безопасных пороговых уровней, приведенные в данном руководстве, могут быть приняты только при их достаточном обосновании.

## 1. Область применения

Областью применения настоящего технического кодекса является обеспечение безопасности пациентов (человека и животных), подвергающихся воздействию остаточных количеств активных веществ (контаминантов) в лекарственных средствах, а также потребителей, потенциально подверженных влиянию остаточных количеств активных веществ, присутствующих в продуктах питания животного происхождения (с ветеринарными препаратами, в которых присутствуют остаточные активные вещества).

При этом этот документ призван рекомендовать подход для получения научно-обоснованных пороговых значений для отдельных активных веществ, которые должны применяться для идентификации рисков.

В настоящем руководстве приведены общие способы представления данных, на основе которых получены пороговые значения для достижения четкого и гармоничного подхода в фармацевтической промышленности.

## 2. Основные термины и определения

Для целей настоящего Руководства используются следующие термины и определения:

«**допустимое ежедневное воздействие**» (Permitted Daily Exposure, **PDE**) – доза конкретного вещества, которая не вызовет негативных последствий, если человек подвергается воздействию этой дозы ежедневно в течение всей жизни;

«**наименьший наблюдаемый уровень воздействия**» (Lowest Observed Adverse Effect Level, **LOAEL**) – самая низкая доза вещества, при которой не наблюдается неблагоприятное воздействие на здоровье людей или животных;

«**порог токсикологической угрозы**» (Threshold of Toxicological Concern, **ТТС**) – генотоксический уровень воздействия примеси, связанной с теоретическим риском онкологии: 1 дополнительное заболевание на 100000 пациентов при воздействии в течение времени жизни;

«**уровень, при котором не наблюдается неблагоприятного воздействия**» (No-Observed Adverse Effect Level, **NOAEL**) – максимальная доза препарата, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (мг активного фармакологического ингредиента на 1 кг массы тела).

## 3. Основные сокращения

**ICH** – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по

гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека)

**VICH** – Veterinary International Conference on Harmonization (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации ветеринарных лекарственных средств)

**F** – Adjustment Factor (Поправочный коэффициент)

**NOEL** – No-Observed Effect Level (Уровень, при котором не наблюдается воздействия)

**LOEL** - Lowest-Observed Effect Level (Наименьший наблюдаемый уровень воздействия)

#### **4. Определение пределов воздействия на здоровье (health based exposure limits)**

##### **4.1 Расчет допустимого ежедневного воздействия (PDE)**

Предложенная в данном руководстве процедура для определения пределов допустимого воздействия на здоровье (гигиенических нормативов) по остаточной концентрации активного вещества основывается на методе установления так называемого допустимого ежедневного воздействия (PDE), как это описано в Приложении 3 ICH Q3C (R4) “Impurities: Guideline for Residual Solvents”/ «Примеси: Руководство для остаточных растворителей» и Приложении 3 VICH GL 18 “residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)”/ «Остаточные растворители в новых ветеринарных лекарственных средствах, активных субстанциях и вспомогательных веществах (пересмотр)» [4, 5].

PDE представляет собой дозу конкретного вещества, которая не вызовет негативных последствий, если человек подвергается воздействию этой дозы или ниже каждый день в течение всей жизни.

Определение PDE включает:

- (I) идентификацию рисков путем анализа всех имеющихся данных;
- (II) идентификацию «критических эффектов»;
- (III) определение максимальной дозы препарата, не вызывающей обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (NOAEL);
- (IV) использование нескольких поправочных коэффициентов для учета различных факторов неопределенности.

Приложения 3 Q3C ICH и VICH GL 18 предлагают следующее уравнение для расчета PDE:

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Поправка на вес}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

где

NOAEL – уровень, при котором не наблюдается неблагоприятного воздействия;

F1 – коэффициент для учета экстраполяции между видами;

F2 – коэффициент учета внутривидовой изменчивости;

F3 – коэффициент, учитывающий длительность изучения токсикологических свойств;

F4 – коэффициент, применяемый в случаях серьезной токсичности, например не генотоксическая канцерогенность, нейротоксичность или тератогенность;

F5 – коэффициент, учитывающий отсутствие данных о безопасной дозе (NOEL, LOEL).

Что касается принятия допустимых пределов воздействия на здоровье, которые разработаны для ветеринарных препаратов, можно было бы использовать данный подход для расчета PDE для разных объектов. Однако это считается крайне непрактичным.

Более реалистичным считается расчет PDE на основании данных о воздействии на здоровье человека. Уровень контаминации, который может быть принят, рассчитывается на основе PDE, полученного исходя из данных о воздействии на здоровье человека, даже если загрязненный продукт – ветеринарный препарат.

Именно этот подход считается прагматическим и соответствует подходу, принятому в VICH GL 18 (PDE человека используется для расчета лимитов остатков растворителей, применяемых для получения ветеринарных лекарственных средств).

При расчетах лимитов необходимо учитывать дозы введения, которые будут зависеть от массы тела человека, подвергающегося лечению.

Для этого PDE должны быть рассчитаны в мг на кг массы тела (т.е. с использованием корректировки на вес), а не на одного человека.

**Примечание** – Если информация о продукте для следующего лекарственного средства, которое будет изготовлено, содержит суточную дозу на одного пациента, а не мг/кг массы тела, следует использовать стандартную массу тела в 50 кг для лекарственных средств для человека. Для лекарственных средств для ветеринарного применения дозы, как правило, выражаются в мг/кг массы. В тех случаях, когда это не так, нижним значением следует считать стандартную массу тела в 1 кг.

В случае если лекарственное средство, которое может быть загрязнено остаточным количеством активного вещества, является ветеринарным препаратом для лечения животных, являющихся источником продуктов питания, при расчете предела переноса необходимо учитывать как принципы безопасности животных, так и принципы безопасности потребителей. В этом случае необходимо продемонстрировать, что ни продуктивное животное, ни потребитель не будут подвергаться воздействию остаточных активных веществ в количествах, превышающих PDE.

Могут быть использованы альтернативные подходы к определению NOAEL, такие, как Benchmark дозы (дозы сравнения).

Использование других подходов для определения допустимых пределов воздействия на здоровье должно быть научно обосновано.

#### **4.1.1 Требования к данным для идентификации рисков (опасностей)**

Идентификация рисков – это качественная оценка негативных последствий применения вещества. Для идентификации рисков должен быть выполнен обзор всех имеющихся данных о воздействии на человека и на животных каждого соединения. Этот обзор должен включать следующие данные:

- доклинических фармакодинамических исследований,
- исследований токсичности повторных доз,
- исследований канцерогенности,
- исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo*,
- исследований воздействия на репродуктивность и неблагоприятного воздействия на внутриутробное развитие, а также
- клинические данные (терапевтические и побочные эффекты).

Наличие данных об активном веществе будет зависеть от стадии разработки лекарственного средства и показаний к его применению. Если имеющиеся данные являются неполными, выявленные пробелы должны быть критически проанализированы в соответствии с тем воздействием, которое лекарственное средство может оказать на здоровье.

#### **4.1.2 Идентификация критических эффектов**

Критические эффекты включают наиболее чувствительные индикаторы побочного эффекта лекарственного средства, полученного в доклинических исследованиях токсичности, кроме четких доказательств (например, механистических исследований, фармакодинамических данных и т.д.), что такие

выводы не относятся к людям или целевому животному. Критический эффект будет также включать в себя любые клинические терапевтические и негативные проявления.

#### **4.1.3 Установление значения NOAEL**

Для всех идентифицированных критических эффектов должны быть установлены значения NOAEL(s).

NOAEL – это самая высокая протестированная доза, при которой не наблюдается "критический" эффект.

Если критический эффект наблюдается в нескольких исследованиях на животных, для расчета величины PDE принимается значение NOAEL, полученное при самой низкой дозе.

В случае, если не может быть получено ни одно значение NOAEL, для расчета величины PDE может быть использован показатель LOAEL – самый низкий уровень, при котором не наблюдается неблагоприятный эффект.

Значение NOAEL, полученное на основании клинических фармакодинамических эффектов должно соответствовать самой высокой дозе, которая считается терапевтически неэффективной.

#### **4.1.4 Применение поправочных коэффициентов**

PDE рассчитывают путем деления значения NOAEL для критического эффекта на поправочные коэффициенты, учитывающие различного рода неопределенности (такие как: фактор безопасности, фактор неопределенности, оценочный или модифицирующий факторы), что позволяет экстраполировать полученные данные.

Поправочные коэффициенты F1 – F5 рассматривают следующие источники неопределенности:

F1 – значения коэффициента варьируется от 2 до 12 (для учета экстраполяции между видами),

F2 – значения коэффициента варьируется в пределах 10 для учета изменчивости между индивидуумами,

F3 – коэффициент принимается равным 10 для учета краткосрочных исследований токсичности (менее 4 недель) повторных доз,

F4 – значения коэффициента варьируется от 1 до 10, применяется в случаях тяжелой интоксикации, например, не генотоксичная канцерогенность, нейротоксичность или тератогенность,

F5 – переменный коэффициент, который может быть применен, если уровень

воздействия не был установлен. В случае если доступен только LOAEL, значение коэффициента может достигать 10 в зависимости от тяжести токсичности.

Использование дополнительных коэффициентов для учета остаточных неопределенностей (погрешностей), не охваченных приведенными выше коэффициентами может быть принято при условии, что они хорошо согласуются с литературными данными и имеются данные о проведенных исследованиях (в поддержку их использования), например, отсутствие данных по репродуктивной токсичности и влиянию на внутриутробное развитие (см раздел 5.4).

Рекомендации по выбору коэффициентов F1 и F4 приводятся в Приложении 3 Руководства ICH Q3C (R4) и Руководстве VICH GL 18 [4, 5]. Использование и выбор поправочных коэффициентов должны быть обоснованы.

При расчете PDE на основе «гуманных конечных точек» могут быть применены ограничения на использование коэффициента F2 и потенциально коэффициента F5. По умолчанию отклонения от значений для поправочных коэффициентов, представленных выше, могут быть приняты только при их адекватном научном обосновании.

#### **4.1.5 Выбор окончательного значения PDE**

Если было выявлено несколько критических эффектов и в результате расчета получили несколько значений PDE, то выбор PDE, используемого при валидации процесса очистки, должен быть соответствующим образом обоснован. По умолчанию, как правило, используется минимальное из полученных значений PDE.

#### **4.2 Использование данных клинических исследований**

Целью определения пределов допустимого воздействия на здоровье является обеспечение безопасности людей, и, следовательно, весьма актуально наличие полных (достоверных) данных клинических исследований. Непредвиденные фармакодинамические эффекты у пациентов, вызванные контаминацией активными веществами могут представлять опасность, таким образом, клинические фармакологические данные следует учитывать при определении критического эффекта. Следует рассмотреть, в какой степени активное вещество связано с критическими побочными эффектами в клинических условиях.

Если идентифицирован наиболее критический эффект, то определение гигиенических нормативов должно базироваться на основе фармакологических и / или токсикологических эффектов, наблюдаемых у людей, а не у животных. В этом случае использование формулы для расчета PDE может быть некорректным и для

оценки PDE могут быть использованы данные клинических исследований.

### 4.3 Экстраполяция к другим путям введения лекарственного средства

Несмотря на то, что значение PDE получено на основе исследований с применением предполагаемого клинического пути введения активной субстанции (контаминант), как правило, для активного вещества или лекарственного продукта, впоследствии производимых на общих мощностях, может применяться другой способ введения.

При изменении пути введения лекарственного средства может измениться его биодоступность. Если есть четкие различия в биодоступности (например, > 40%) в зависимости от пути введения активного вещества, следует применять поправочные коэффициенты (от одного пути введения к другому). Так как биодоступность может изменяться между видами (человек – животное), поправочные коэффициенты для разных путей введения лекарственного средства должны быть основаны на данных, полученных при исследованиях на людях или в случае ветеринарных лекарственных средств – на данных, полученных при исследованиях на соответствующем целевом животном.

В случае, когда данные о биодоступности для других путей введения для человека или целевых животных отсутствуют, и можно ожидать, что изменение способа введения может привести к увеличению системного воздействия контаминанта (например, при оральной ингаляции), может быть применена консервативная экстраполяция при условии 100% биодоступности контаминанта. Например, в случае оральной ингаляции, значение PDE, полученное на основе литературных (базисных) данных могут быть откорректированы путем умножения на следующий поправочный коэффициент:

Поправочный коэффициент (оральная ингаляция):

$$\frac{\% \text{ пероральный прием}}{100\% \text{ респираторный прием}}$$

**Примечание** – В тех случаях, когда данные о биодоступности для других путей введения для человека или целевых животных отсутствуют и можно ожидать, что систематическое воздействие контаминанта будет ниже при другом пути введения активного вещества / лекарственного средства, нет необходимости в применении поправочных коэффициентов для расчета PDE. Ожидается, что экстраполяция от одного пути введения к другому будет выполняться в индивидуальном порядке.

## 5. Особые случаи

### 5.1 Активные вещества с генотоксическим действием

Считается, что для генотоксических активных веществ, для которых не существует никакого заметного порога, любой уровень воздействия несет риск. Тем не менее, заранее определенный уровень приемлемого риска для непороговых связанных генотоксикантов был разработан в Руководстве ЕМА по границам генотоксических примесей в виде порога токсикологического действия (ТТС) 1,5 пг / человек / день. ТТС представляет собой генотоксический уровень воздействия примеси, связанный с теоретическим риском онкологии: 1 дополнительное заболевание на 100000 пациентов при воздействии в течение времени жизни. Учитывая тот факт, что длительность воздействия остаточных активных веществ будет намного более ограниченной (например, потому что на практике можно ожидать, что уровни уноса активного вещества будут значительно меньше), предел, основанный на максимальном значении воздействия 1,5 пг / человек / день в этом случае не будет превышать теоретический  $1 \times 10^{-6}$  повышенный риск заболевания раком. Таким образом, в случае остаточных активных веществ без порогового значения может быть применена предельная доза 1,5 пг / человек / день.

Для генотоксических активных веществ, в случае достаточного количества данных об их канцерогенности, следует применять оценки риска для конкретных соединений вместо ТТС.

**Примечание** – Для генотоксических фармацевтических веществ с достаточными доказательствами порогового механизма, безопасные уровни воздействия могут быть установлены с использованием подхода PDE без заметного риска генотоксичности.

### 5.2 Активные вещества с высокосенсибилизирующим потенциалом

У чувствительных людей могут развиваться медикаментозные иммуноопосредованные реакции гиперчувствительности. Наблюдаемые реакции могут варьироваться от легких случаев до потенциально летальных анафилактических реакций.

Как описано в главе 3 пункта 3.6 Правил GMP, для производства активных веществ и лекарственных средств с высоким сенсибилизирующим потенциалом, для которых научные данные не подтверждают приемлемый уровень воздействия или риска, связанного с обработкой продукта и оборудование не может адекватно контролироваться с помощью организационных или технических мер, требуются специально выделенные, предназначенные только для этого технические средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.) для сведения к

минимуму риска серьезной опасности для здоровья потребителей вследствие перекрестной контаминации.

Классификация активного вещества или лекарственного средства с высоким сенсибилизирующим потенциалом должна показывать (демонстрировать) проявляет ли вещество высокую частоту возникновения сенсибилизации у человека; или вероятность возникновения высокой скорости сенсибилизации в организме человека установлена на основе данных, полученных на животных или на основе других утвержденных тестов. Следует также учитывать важность этих реакций и полученные данные должны быть включены в совокупность оценок доказательств.

### **5.3 Терапевтические макромолекулы и пептиды**

Терапевтические пептиды и макромолекулы, как известно, могут разрушаться и денатурировать при воздействии экстремальных значений pH и / или температуры, и могут стать фармакологически неактивными. Очистка биофармацевтического производственного оборудования, как правило, осуществляется при экстремальных значениях pH и / или температуры, что приводит к деградации и инактивации продуктов на основе белка. В связи с этим, определение пределов воздействия на здоровье на основе использования PDE активного и неповрежденного продукта может не потребоваться.

При наличии других потенциальных источников перекрестной контаминации, риски, связанные с ней следует рассматривать в индивидуальном порядке.

### **5.4 Отсутствие данных о влиянии на репродуктивность и внутриутробное развитие у животных**

Для того чтобы обеспечить защиту всех групп населения, остаточные количества активного вещества должны быть снижены до уровня, который не будет представлять опасность для воздействия на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие. Тем не менее, на ранних этапах разработки лекарственного средства, могут отсутствовать неклинические данные, позволяющие оценить влияние нового активного вещества на репродуктивную систему и внутриутробное развитие. Пробелы в научных знаниях могут также существовать и для уже зарегистрированных лекарственных средств, например такие как, вероятность возникновения неблагоприятного воздействия специфических для мужчин лекарственных средств на развитие эмбриона и плода. В этих случаях, при надлежащем обосновании в расчете PDE могут быть

использованы значения NOAEL, полученные при субхронических/хронических исследованиях с применением дополнительного поправочного коэффициента (например, 10). В случаях, когда доступны данные исследований родственных соединений о влиянии на репродуктивную функцию и влиянию на внутриутробное развитие может быть использован профиль конкретного класса для идентификации опасностей нетестированной примеси.

### **5.5 Исследуемые лекарственные средства**

На ранней стадии разработки (фазы I / II) исследуемых лекарственных средств (ИЛС) оценка PDE может быть затруднена из-за ограниченного количества имеющихся данных.

В очевидных оправданных случаях может быть рассмотрено использование альтернативного метода для того, чтобы определить предельно допустимую дозу, основываясь на состоянии здоровья пациента. Этот метод основывается на классификации на определенные заранее установленные категории: например, основанные на низкой/высокой ожидаемой фармакологической активности, низкой/высокой токсичности, генотоксичности/карценогенности. Такой метод похож на метод мультиуровневого "Порога Токсикологической Настороженности", предложенный Kroes et al. (2004), Munro et al. (2008), and Dolan et al. (2005) [7 - 9].

В большинстве случаев нормы предельной концентрации устанавливаются из расчета продолжительного (хронического) воздействия лекарственного средства. Однако, для лекарственного средства возможно установление более высокой нормы предельно допустимой концентрации в тех случаях, когда оно производилось на оборудовании, одновременно использовавшемся для производства другого лекарственного средства, предназначенного для краткосрочных клинических исследований (Bercu and Dolan, 2013) [10].

**Примечание** – При наличии других фармакологических и токсикологических данных, пределы должны быть рассчитаны, как описано выше, на основе пределов допустимого воздействия на здоровье.

## **6. Отчетность о стратегии определения PDE**

Идентификация "критических эффектов" при разработке PDE, как описано в разделе 4, должна быть основана на комплексном литературном поиске, включая пособия, монографии, электронные базы научных данных. Стратегия поиска и результаты поиска должны быть четко задокументированы. После экспертизы,

компания должна обеспечить обсуждение выбора критических конечных точек и их обоснование для выбора конечных точек и дозы, которая будет использоваться при выводе PDE.

Ключевые исследования на животных и человеке, используемые для вывода PDE, должны быть получены из первоисточника и рассмотрены относительно их качества (дизайн исследования, описание нахождения, точность отчета и т.д.). Стратегия определения PDE должна обеспечить четкое обоснование относительно поправочных коэффициентов, которые были применены при выводе PDE. Кроме того, в целях облегчения обзора при инспектировании на соответствие требованиям GMP в начале любого документа, описывающего стратегию определения PDE, следует привести краткое описание процесса оценки (Приложение).

### Библиография

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза".
2. ЕМА/СНМР/СВМР/SWP/169430/2012, Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье для идентификации рисков при производстве различных лекарственных средств на одном участке).
3. Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (СРМР/ИЧ/283/95 in conjunction with СРМР/ИЧ/1507/02, СРМР/ИЧ/1940/00 corr, СРМР/СВМР/450/03, ЕМЕА/СВМР/511/03 and СРМР/СВМР/8567/99).
4. VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (ЕМА/СВМР/VICH/502/99-Rev.1).
5. Руководства ICH Q3C (R4) Impurities: Guideline for Residual Solvents (Примеси: Руководство по остаточным растворителям)
6. Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (ЕМЕА/СНМР/СВМР/251344/2006 and СРМР/SWP/5199/02).
7. Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Wiirtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83
8. Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicology Letters* 180 (2008) 151–156.

9. Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 43 (2005) 1–9.
10. Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2013 Feb;65(1):162-7
11. Gaylor, DW и Kodell, R.L. Алгоритм линейной интерполяции для оценки низкой дозы токсического вещества, *J Environ, Патологии*, 4, 305, 1980
12. *Pharmeuropa*, Vol. 9, № 1, Дополнение, апрель 1997 г., стр. S24.

## Приложение

### Стратегия определения PDE

**Название компании/ производителя**

**Адрес компании/ производителя**

**Имя и подпись эксперта**

**Дата**

**Дата проверки**

**Химическое/ие название/я**

**Идентифицированные опасности**

	<u>ДА</u>	<u>НЕТ</u>	<u>НЕИЗВЕСТНО</u>
Генотоксикант:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Влияние на репродуктивное развитие:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Карциноген:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Высокий сенсibiliзирующий потенциал	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Обоснование выбора PDE**

Приводится обоснование выбора «основного» критического эффекта, используемого для расчета итогового PDE NOAEL и поправочных коэффициентов, на основании которых рассчитывается PDE

**Источники информации**

Публикации, используемые при идентификации критических эффектов и доз

**Резюме из CV экспертов**