

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	11
<b>Глава 1. Концепция надлежащих практик в фармации (GXP) .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1. Обеспечение качества лекарственных средств на протяжении «жизненного цикла препарата» .....</b>	<b>13</b>
1.1.1. Отличие фармацевтической продукции .....	13
1.1.2. Понятие «жизненного цикла» лекарственного средства .....	15
<b>1.2. Концепция надлежащих практик в фармации (GXP) .....</b>	<b>16</b>
<b>1.3. Алгоритм перехода на стандарты GXP .....</b>	<b>19</b>
1.3.1. Этапы перехода на стандарты GMP .....	23
1.3.2. Гармонизации требований и стандартов в фармацевтической сфере .....	24
1.3.3. Переход на GMP в государствах – членах Таможенного союза .....	25
<b>1.4. Регуляторные механизмы в глобальной системе обеспечения качества лекарственных средств .....</b>	<b>27</b>
1.4.1. Приоритетные элементы национальной лекарственной политики, рекомендуемой ВОЗ .....	27
1.4.2. Основные элементы Надлежащей регуляторной практики .....	28
1.4.3. Основные регуляторные процедуры в сфере обращения ЛС .....	29
<b>1.5. Международная система сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S) .....</b>	<b>36</b>
1.5.1. Преимущества членства в PIC/S .....	37
<b>1.6. Пример внедрения «надлежащих практик» в Украине .....</b>	<b>39</b>
1.6.1. Процесс лицензирования производства в Украине .....	39
1.6.2. Ввоз лекарственных средств в Украину .....	42
<b>Глава 2. Фармацевтическая разработка лекарственных средств .....</b>	<b>45</b>
<b>2.1. Введение. Стратегия разработки .....</b>	<b>45</b>
<b>2.2. Стратегия развития и инновации в мировой фармацевтической отрасли .....</b>	<b>47</b>
<b>2.3. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов в соответствии с международными требованиями .....</b>	<b>55</b>
2.3.1. Предпосылки и краткая история разработки документа ICH Q8 .....	56
<b>2.4. Структура документов ICH .....</b>	<b>58</b>
<b>2.5. Качество через дизайн – Quality-by-Design (QbD) .....</b>	<b>84</b>
<b>2.6. Элементы фармацевтической разработки .....</b>	<b>85</b>
2.6.1. Целевой профиль качества препарата .....	85
2.6.2. Критические показатели качества .....	87
2.6.3. Оценка рисков: взаимосвязь характеристик материалов и параметров процесса с критическими показателями качества лекарственного препарата .....	88
2.6.4. Пространство проектных параметров .....	89
2.6.5. Стратегия контроля .....	91
<b>2.7. Фармацевтическая разработка лекарственных веществ. Основные положения Руководства ICH Q11 «Разработка и производство фармацевтических субстанций» .....</b>	<b>92</b>
<b>Глава 3. Надлежащая лабораторная практика (GLP) .....</b>	<b>97</b>
<b>3.1. Концепция и принципы Надлежащей лабораторной практики .....</b>	<b>97</b>
<b>3.2. Характеристика принципов GLP .....</b>	<b>101</b>
3.2.1. Организация исследовательского учреждения и персонал .....	101
3.2.2. Программа обеспечения качества .....	103
3.2.3. Помещения .....	104
3.2.4. Оборудование, материалы и реактивы .....	105
3.2.5. Тест-системы .....	105
3.2.6. Исследуемые и стандартные образцы .....	106
3.2.7. Стандартные операционные процедуры .....	108

3.2.8. Проведение исследования	110
3.2.9. Отчет о результатах исследования	111
3.2.10. Архивирование и хранение отчетов и материалов	113
<b>3.3. Этапы и виды доклинических исследований</b>	<b>114</b>
<b>3.4. Биоэтические нормы. Альтернативы в экспериментальной фармакологии</b>	<b>117</b>
<b>3.5. GLP в фармакокинетических исследованиях</b>	<b>121</b>
<b>3.6. Внедрение GLP в странах Таможенного союза и в Украине</b>	<b>124</b>
<b>3.7. Доклинические исследования</b>	<b>134</b>
<b>3.8. Нормативные документы проведения доклинических исследований</b>	<b>134</b>
3.8.1. Международные требования	134
3.8.1.1. Требования к составлению отдельных регистрационных досье	136
3.8.1.2. Особые требования к лекарственным препаратам для генной терапии	138
3.8.1.3. Особые требования к лекарственным препаратам для терапии соматическими клетками и продуктам тканевой инженерии	139
3.8.2. Требования в Российской Федерации	139
3.8.2.1. Необходимый объем доклинических исследований	140
3.8.2.2. Планирование и проведение доклинических исследований	140
3.8.2.3. Особенности оценки токсичности воспроизведенных лекарственных средств	143
<b>3.9. Основные блок-программы доклинических исследований</b>	<b>145</b>
<b>Глава 4. Надлежащая клиническая практика (GCP)</b>	<b>151</b>
<b>4.1. Клинические испытания новых инновационных и генерических лекарственных средств. История создания GCP</b>	<b>151</b>
<b>4.2. История создания GCP</b>	<b>153</b>
<b>4.3. Руководящие документы по клиническим испытаниям ЛС</b>	<b>156</b>
<b>4.4. Национальные руководства GCP</b>	<b>158</b>
<b>4.5. Руководство ICH (International Conference on Harmonization)</b>	<b>159</b>
<b>4.6. Надлежащая клиническая практика. Цели, основные принципы и требования GCP</b>	<b>160</b>
<b>4.7. Внедрение GCP в Украине</b>	<b>162</b>
4.7.1. Проведение КИ ЛС в Украине	163
<b>4.8. Основные документы КИ</b>	<b>165</b>
<b>4.9. Фазы и виды клинических исследований</b>	<b>167</b>
<b>4.10. Планирование КИ</b>	<b>171</b>
<b>4.11. Виды и дизайны КИ</b>	<b>172</b>
<b>4.12. Обязанности исследователя</b>	<b>174</b>
<b>4.13. Периодическая отчетность по безопасности при проведении КИ</b>	<b>176</b>
<b>4.14. Контроль качества КИ (мониторинг, аудит, клинический аудит)</b>	<b>178</b>
<b>4.15. Остановка КИ</b>	<b>181</b>
<b>4.16. Правовые и этические аспекты КИ</b>	<b>182</b>
<b>4.17. Надлежащая публикационная практика для фармацевтических компаний (Good Publication Practice, GPP)</b>	<b>182</b>
4.17.1. Руководство по GPP	184
<b>4.18. Этические аспекты проведения КИ</b>	<b>185</b>
<b>4.19. Проведение КИ по оценке биоэквивалентности</b>	<b>186</b>
4.19.1. Международные регламенты оценки биоэквивалентности	186
4.19.2. Растворение in vitro в дополнение к исследованию биоэквивалентности	188
4.19.3. Исследования эквивалентности in vivo	190
4.19.4. Стандартизация исследования	193
4.19.5. Этические аспекты КИ по оценке биоэквивалентности	195
4.19.6. Биоаналитическая часть КИ по оценке биоэквивалентности ЛС	197

<b>4.20. Клинические исследования в России</b> .....	198
4.20.1. Правовые основы проведения клинических исследований лекарственных препаратов . . .	198
4.20.2. Международные этические и правовые принципы, регламентирующие порядок проведения клинических исследований .....	199
4.20.3. Клинические исследования в Российской Федерации .....	200
4.20.3.1. Нормативно-правовые акты, регламентирующие проведение клинических исследований в Российской Федерации .....	200
4.20.3.2. Содержание клинического модуля в структуре регистрационного досье .....	201
4.20.3.3. Планирование и проведение клинических исследований .....	203
4.20.3.4. Фазы клинических исследований .....	204
4.20.3.5. Основные блок-программы клинических исследований .....	205
<b>4.21. Биоэквивалентность</b> .....	207
4.21.1. Нормативные документы проведения исследований биоэквивалентности .....	207
4.21.1.1. Международные требования .....	207
4.21.1.2. Документы ЕС .....	207
4.21.1.3. Документы США (FDA, Food and Drug Administration) .....	208
4.21.2. Требования в Российской Федерации .....	208
4.21.3. Планирование и проведение исследований биоэквивалентности .....	209
4.21.4. Основной алгоритм проведения исследования .....	209
4.21.5. Регламент фармакокинетического исследования .....	212
4.21.5.1. Аналитический метод .....	215
4.21.5.2. Анализ фармакокинетических данных .....	215
4.21.5.3. Статистическая оценка биоэквивалентности .....	216
4.21.5.4. Исключение резко выделяющихся наблюдений .....	217
4.21.5.5. Группа исследователей – специалистов в области фармакокинетики .....	217
4.21.5.6. Исследования кинетики растворения лекарственных средств .....	217
4.21.5.7. Документация при проведении исследования .....	218
4.21.6. Блок-программа исследования биоэквивалентности .....	219
<b>4.22. Организация системы мониторинга эффективности и безопасности медицинских продуктов – фармаконадзор в Российской Федерации</b> .....	220
4.22.1. Необходимость послерегистрационного надзора за безопасностью и эффективностью ..	220
4.22.2. Система фармаконадзора .....	220
4.22.3. Надлежащая практика фармаконадзора (Good pharmacovigilance practices (GVP)) .....	221
4.22.4. Система фармаконадзора в России .....	222
4.22.4.1. Формирование и развитие фармаконадзора в России .....	222
4.22.4.2. Задачи фармаконадзора .....	223
4.22.4.3. Алгоритм сбора и предоставления информации по безопасности .....	223
4.22.4.4. Данные по безопасности ЛС, предоставляемые в уполномоченные регуляторные органы .....	223
4.22.4.5. Какие законодательные меры могут быть применены к субъекту обращения ЛС в случае не сообщения о НПР .....	226
4.22.5. Фармаконадзор в странах СНГ .....	226
4.22.5.1. Надлежащая практика фармаконадзора в Украине .....	226
4.22.5.1.1. Послерегистрационный надзор за безопасностью и эффективностью (фармаконадзор) .....	226
4.22.5.1.2. Система фармаконадзора у заявителя .....	228
<b>Глава 5. Государственная регистрация лекарственных средств</b> .....	237
<b>5.1. Государственная регистрация лекарственных средств в Украине</b> .....	237
5.1.1. Основные положения системы государственной регистрации лекарственных средств .....	237
5.1.2. Основные положения Порядка проведения экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства .....	243
5.1.3. Порядок проведения экспертизы материалов о внесении изменений в материалы регистрационного досье на лекарственное средство .....	249
5.1.4. Сроки проведения экспертизы .....	253
5.1.5. Основные требования к материалам регистрационного досье .....	253
5.1.6. Процедура государственной регистрации активного фармацевтического ингредиента .....	258

5.1.7. Специальные требования к материалам регистрационного досье для генерических лекарственных средств . . . . .	259
5.1.8. Структура и основное содержание регистрационного досье на лекарственное средство . . . . .	261
5.1.9. Порядок выдачи регистрационных удостоверений . . . . .	272
<b>5.2. Государственная регистрация лекарственных средств в России . . . . .</b>	<b>273</b>
5.2.1. Основные положения системы государственной регистрации лекарственных средств в России . . . . .	273
5.2.2. Основные положения Порядка проведения экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства . . . . .	276
5.2.2.1. Алгоритм регистрации лекарственных препаратов в России . . . . .	278
5.2.3. Требования к оформлению документов . . . . .	278
5.2.3.1. Оформление заявления о государственной регистрации ЛП . . . . .	278
5.2.3.2. Структура и основные требования к материалам регистрационного досье на лекарственное средство . . . . .	282
5.2.4. Экспертиза лекарственных средств и их регистрация . . . . .	287
5.2.4.1. Регистрация лекарственных средств . . . . .	288
5.2.4.2. Порядок проведения экспертизы при регистрации лекарственных средств . . . . .	288
5.2.4.2.1. Экспертиза документов для получения разрешения на проведение КИ . . . . .	288
5.2.4.2.2. Получение разрешения на проведение КИ . . . . .	289
5.2.4.3. Экспертиза качества ЛС и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП . . . . .	290
5.2.5. Принятие решения о государственной регистрации ЛС . . . . .	290
5.2.6. Подтверждение регистрации ЛС . . . . .	291
5.2.7. Порядок экспертизы внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство . . . . .	292
5.2.8. Отмена государственной регистрации лекарственного препарата . . . . .	293
5.2.9. Сроки предоставления государственной услуги . . . . .	293
5.2.10. Порядок выдачи регистрационных удостоверений . . . . .	294
5.2.11. Процедура государственной регистрации АФС . . . . .	294
5.2.11.1. Экспертиза качества фармацевтической субстанции, не используемой при производстве лекарственных препаратов . . . . .	295
<b>Глава 6. Надлежащая производственная практика (GMP) . . . . .</b>	<b>297</b>
<b>6.1. Роль международных стандартов для фармацевтической промышленности . . . . .</b>	<b>297</b>
<b>6.2. История развития GMP . . . . .</b>	<b>299</b>
6.2.1. История развития GMP в России . . . . .	300
6.2.2. История развития GMP в государствах СНГ . . . . .	303
6.2.2.1. История развития GMP в Украине . . . . .	303
6.2.2.2. История развития GMP в Беларуси . . . . .	303
6.2.2.3. История развития GMP в Казахстане . . . . .	304
<b>6.3. Официальные руководства GMP . . . . .</b>	<b>304</b>
<b>6.4. Структура и основные направления развития Правил GMP . . . . .</b>	<b>307</b>
<b>6.5. Основные положения и требования GMP . . . . .</b>	<b>311</b>
6.5.1. Фармацевтическая система качества . . . . .	311
6.5.1.1. Система контроля качества . . . . .	314
6.5.1.2. Обзор качества продукта . . . . .	316
6.5.1.3. Управление рисками для качества . . . . .	317
6.5.2. Персонал . . . . .	322
6.5.3. Помещения и оборудование . . . . .	327
6.5.4. Документация . . . . .	339
6.5.5. Производство . . . . .	345
6.5.6. Контроль качества . . . . .	351
6.5.7. Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг) . . . . .	357
6.5.8. Претензии и отзыв продукции . . . . .	359
6.5.9. Самоинспекция . . . . .	362

<b>Глава 7. Надлежащая практика хранения (GSP)</b> .....	367
<b>7.1. Руководство по надлежащей практике хранения лекарственных средств</b> .....	367
7.1.1. Термины и определения .....	368
7.1.2. Требования к персоналу .....	369
7.1.3. Требования к помещениям .....	369
7.1.3.1. Нормальные условия хранения .....	371
7.1.3.2. Специфические (определенные) условия хранения .....	371
7.1.4. Требования к хранению .....	372
7.1.5. Возврат продукции .....	376
7.1.6. Транспортировка продукции .....	376
7.1.7. Отзыв продукции .....	377
<b>7.2. Организация работы складов предприятия</b> .....	377
<b>7.3. Внедрение надлежащей практики хранения в России</b> .....	379
<b>7.4. Внедрение надлежащей практики хранения в Украине</b> .....	380
<b>Глава 8. Надлежащая практика дистрибьюции (GDP)</b> .....	383
<b>8.1. Оптовая торговля. Каналы распределения лекарственных средств и изделий медицинского назначения</b> .....	383
<b>8.2. Основные тенденции развития оптового фармацевтического рынка в странах ЕС</b> .....	387
<b>8.3. Руководство надлежащей практики дистрибьюции</b> .....	392
<b>8.4. Модель документирования надлежащей практики дистрибьюции</b> .....	398
<b>8.5. Внедрение надлежащей практики дистрибьюции</b> .....	403
<b>8.6. Внедрение надлежащей практики дистрибьюции в России</b> .....	409
<b>Глава 9. Надлежащая аптечная практика (GPP)</b> .....	413
<b>9.1. Современная система фармацевтического обеспечения населения</b> .....	413
<b>9.2. История создания Надлежащей аптечной практики</b> .....	415
<b>9.3. Руководство по внедрению надлежащей аптечной практики</b> .....	416
<b>9.4. Опыт внедрения надлежащей аптечной практики в мире и СНГ</b> .....	422