

**Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 ноября 2011 г. N 1413н "Об утверждении Методических рекомендаций по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации"**

В целях совершенствования порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации приказываю:

Утвердить Методические рекомендации по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации, согласно приложению.

Министр

Т.А. Голикова

Приложение  
к приказу Министерства здравоохранения  
и социального развития РФ  
от 23 ноября 2011 г. N 1413н

Методические рекомендации  
по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется  
регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского  
применения, в целях его государственной регистрации

1. Настоящие методические рекомендации по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации (далее – Методические рекомендации) разработаны в целях совершенствования порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации.

2. Содержание документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации определено в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 26 августа 2010 г. N 750н "Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов" (зарегистрирован Минюстом России 31 августа 2010 г. N 18315).

3. Организации разработчику лекарственного препарата или уполномоченному им юридическому лицу (далее – заявитель) рекомендуется формировать регистрационное досье документами, содержащими следующие сведения:

1) проекты макетов первичной упаковки и вторичной (потребительской) упаковки лекарственного препарата.

Проекты макетов первичной упаковки и вторичной (потребительской) упаковки лекарственного препарата, целесообразно оформлять на книжном листе формата А4 (210x297 мм). В правом верхнем углу резервируется место для внесения информации о регистрации лекарственного препарата. Текст макета упаковки должен быть выполнен хорошо читаемым шрифтом. Маркировка на проекте макета упаковки должна отвечать требованиям статьи 46 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств". Проекты макетов первичной упаковки и вторичной (потребительской) упаковки лекарственного препарата предоставляются в двух экземплярах;

2) документ, переведенный на русский язык, подтверждающий соответствие производителя регистрируемого лекарственного препарата требованиям правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, выданный компетентным органом страны производителя регистрируемого лекарственного препарата и заверенный в установленном порядке.

В случае если производство лекарственного препарата осуществляется на территории Российской Федерации, то в качестве документа, подтверждающего соответствие производителя требованиям правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, необходимо представлять копию лицензии на производство лекарственных средств, выданную в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 3 сентября 2010 г. N 684 "Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, N 37, ст. 4698);

3) проект нормативной документации на лекарственный препарат либо указание соответствующей фармакопейной статьи.

В проект нормативной документации рекомендуется включить следующую информацию: общие сведения о лекарственном препарате для медицинского применения; описание лекарственного препарата; состав лекарственного препарата; методы контроля качества лекарственного препарата и вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственного препарата; стандартные образцы; описание первичной и вторичной упаковки лекарственного препарата, срок годности лекарственного препарата.\*

В качестве обоснования к проекту нормативной документации целесообразно представить следующие материалы:

а) аналитические данные, подтверждающие числовые показатели качества лекарственного препарата (полученных не менее чем на трех сериях), в форме отчетов по валидации аналитических методик;

б) данные, подтверждающие совместимость действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата (обоснование состава лекарственного препарата);

в) сведения, подтверждающие заявленный срок годности лекарственного препарата (результаты изучения стабильности лекарственного препарата с использованием химических и физико-химических методов анализа, а в случае необходимости других методов анализа), с учетом микробиологических характеристик и свойств лекарственного препарата и (или) его компонентов, с кратким описанием работ и выводом о стабильности лекарственного препарата в заявленной к государственной регистрации первичной упаковке;

г) описание упаковки, обоснование выбора первичной упаковки, информации о пригодности первичной упаковки для хранения, транспортировки и удобства использования лекарственного препарата;

д) подтверждение вирусной безопасности входящих в состав лекарственного препарата веществ, полученных из крови, плазмы крови, органов и тканей человека или животного, а также описание проводимых испытаний.

Проект нормативной документации может представляться вместе с материалами по валидации аналитических методов контроля качества лекарственного препарата, копиями протоколов (сертификатов или паспортов) анализа на лекарственный препарат. К проекту нормативной документации (при наличии) могут прилагаться результаты проведенных испытаний качества лекарственного препарата и фармацевтической (их) субстанции (й) в виде копий или оцифрованных фотографий, хроматограмм, спектров, микрофотографий, рисунков и микроскопии лекарственного растительного сырья.

В качестве обоснования заявленных в нормативной документации показателей качества заявитель может представить фармакопейные статьи, в том числе зарубежных фармакопей, для сравнения с аналогичными показателями и методами контроля качества, предусмотренными проектом нормативной документации.

Проект нормативной документации рекомендуется оформлять на книжном листе формата А4 (210x297 мм), в правом верхнем углу резервировать место для внесения информации о регистрации лекарственного препарата и представлять в двух экземплярах;

4) схема технологического процесса производства лекарственного препарата, ее описание и (или) схема технологического процесса производства фармацевтической субстанции, ее описание.

Целесообразно в схему технологического процесса производства лекарственного препарата и ее описание включить сведения о контроле исходного сырья, критических стадий производства и промежуточных

продуктов, методы, контроля за вспомогательными веществами, используемыми при производстве лекарственного препарата.\*

Описание схемы технологического процесса должно позволять оценить фармацевтические аспекты разработки лекарственного препарата (обоснование выбора фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, лекарственной формы, технологии производства лекарственного препарата, первичной и вторичной упаковки лекарственного препарата).\*

Схему технологического процесса производства лекарственного препарата рекомендуется изображать графически в виде блок-схемы, отображающей последовательность выполнения всех этапов и стадий (операций) технологического процесса, с указанием основных материальных потоков (сырье, материалы, получение промежуточных продуктов, выход готового лекарственного препарата). Стадии (операции) технологического процесса целесообразно отобразить на блок-схеме с указанием принадлежности к определенному этапу производства и внутрипроизводственному контролю.

Каждой технологической стадии (операции) необходимо присвоить наименование и (или) порядковый номер. Нумерация стадий (операций) оформляется в порядке их выполнения по ходу технологического процесса производства лекарственного препарата.

В описании технологического процесса рекомендуется изложить значимые (критические) параметры и показатели, имеющие отношение к качеству лекарственного препарата.

Для лекарственных препаратов, получаемых биотехнологическими методами, описание технологического процесса целесообразно излагать начиная с этапа подготовки фармацевтической субстанции, включая очистку, разведение, концентрирование, лиофилизацию (при наличии), наполнение, фасовку и маркировку, а также представить данные по валидации производственного процесса и выбору контрольных параметров и испытаний в процессе производства.

Для стерильных лекарственных препаратов описание технологического процесса производства рекомендуется дополнить данными по валидации процессов, осуществляемых в асептических условиях, а также стадии стерилизации.

Информацию о технологии производства лекарственного препарата, представляемую в регистрационном досье, рекомендуется сформировать таким образом, чтобы она позволяла подтвердить правильность выбора фармацевтической (их) субстанции (й), вспомогательных веществ, лекарственной формы, способа производства лекарственного препарата и первичной упаковки лекарственного препарата;

Схема технологического процесса производства фармацевтической субстанции и ее описание.

Описание технологического процесса производства фармацевтической субстанции рекомендуется последовательно изложить все стадии производства, включая контроль исходного сырья, критических стадий производства и промежуточных продуктов.\*

Рекомендуется последовательно изложить все стадии технологического процесса производства фармацевтической субстанции, включая контроль исходного сырья, критических стадий производства и промежуточных продуктов, с информацией об используемых в процессе производства фармацевтической субстанции веществ органической и (или) неорганической природы (для определения профиля примесей и их количественных показателей, предложенных в проекте нормативной документации на лекарственный препарат), и конечных стадий производства фармацевтической субстанции, с описанием первичной и транспортной упаковки.

Для фармацевтических субстанций, получаемых биотехнологическими методами, описание технологического процесса рекомендуется начинать с источника происхождения (клеточная культура, штамм микроорганизма, линия клеток) и содержит описание стадий производства (культивирование клеток, их сбор, очистка, реакция модификации, наполнение, фасовка и маркировка), а также включить информацию по валидации процесса производства и выбору контрольных параметров и испытаний в процессе производства;

5) документ, содержащий сведения о показателях качества фармацевтической субстанции, используемой при производстве лекарственных

препаратов.

Рекомендуется дополнить информацией или соответствующим документом, оформленным производителем фармацевтической субстанции и (или) выданный компетентным органом страны производителя фармацевтической субстанции.

б) нормативная документация на фармацевтическую субстанцию либо указание соответствующей фармакопейной статьи.

В отношении фармацевтической субстанции, включенной в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения, рекомендуется представить копию нормативной документации.

В отношении фармацевтической субстанции, не включенной в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения, рекомендуется представить документ, содержащий следующие сведения:

а) общие сведения о фармацевтической субстанции:\*

- наименование фармацевтической субстанции (международное непатентованное или химическое, торговое);

- наименование и адрес производителя фармацевтической субстанции;

- структура фармацевтической субстанции;

- основные физико-химические свойства фармацевтической субстанции; \*

б) методы, предложенные для объяснения химико-фармацевтических свойств фармацевтической субстанции; \*

в) методы для определения примесей; \*

г) методы для определения иммунологических свойств фармацевтической субстанции; \*

д) методы для определения иммунохимических свойств фармацевтических субстанций; \*

е) методы контроля качества фармацевтической субстанции и стандартные образцы. \*

В качестве обоснования к проекту нормативной документации целесообразно приложить материалы по валидации аналитических методов контроля качества фармацевтической субстанции; а также данные о стабильности фармацевтической субстанции во всех заявляемых видах первичной упаковки; данные по установлению заявителем сроков годности фармацевтической субстанции во всех заявляемых видах первичной упаковки и обоснование устанавливаемых условий хранения фармацевтической субстанции. \*

В случае представления на государственную регистрацию лекарственных препаратов, получаемых биотехнологическими методами или методами лиофилизации фармацевтической субстанции (в первичной упаковке лекарственного препарата), и в случае идентичности методов контроля фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, рекомендуется представить объединенный документ по контролю качества фармацевтической субстанции и лекарственного препарата.

Проект нормативной документации рекомендуется оформлять на книжном листе формата А4 (210x297 мм), в правом верхнем углу резервировать место для внесения информации о регистрации лекарственного препарата и представлять в двух экземплярах;

7) информация об условиях хранения и перевозки лекарственного препарата и иная информация.

Целесообразно в представляемой информации об условиях хранения лекарственного препарата включить данные о стабильности лекарственного препарата во всех заявляемых видах первичной упаковки; данные по установлению сроков годности лекарственного препарата во всех заявляемых видах первичной упаковки и данные, обосновывающие устанавливаемые условия хранения лекарственного препарата; \*

Рекомендуется в представляемой информации об условиях хранения лекарственного препарата включить следующие сведения: параметры температурного режима хранения, освещения, влажности, механического воздействия и других характеристик, влияющих на качество лекарственного препарата, а также обосновать путем предоставления данных по исследованию стабильности лекарственного препарата при различных условиях хранения;

8) отчет о результатах доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения, содержащий описание, результаты и статистический анализ результатов данного доклинического исследования.

Для оригинального лекарственного средства для медицинского

применения (далее – лекарственное средство) отчет о доклиническом исследовании лекарственного средства необходимо включить:

а) научное обоснование программы доклинических исследований лекарственного средства;\*

б) обоснование выбора экспериментальной модели исследования и (или) тест-систем;\*

в) результаты доклинических исследований лекарственного средства по изучению его фармакодинамических эффектов, механизма действия и потенциальных побочных действий;\*

г) результаты доклинических исследований по изучению фармакологических свойств лекарственного средства (основные фармакодинамические (иммунологические) эффекты и эффекты, не связанные с заявленным показанием к применению, влияние на сердечнососудистую систему, центральную нервную систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт, фармакодинамическое взаимодействие лекарственного средства);\*

д) результаты доклинических исследований по изучению фармакокинетических свойств лекарственного средства (всасывание, распределение, метаболизм, выведение лекарственного средства, фармакокинетическое взаимодействие лекарственного средства);\*

е) результаты доклинических исследований по изучению токсикологических свойств лекарственного средства (токсичность при однократном введении (острая токсичность), токсичность при повторном введении (подострая и хроническая токсичность), мутагенность, канцерогенность, репродуктивная и онтогенетическая токсичность, раздражающее действие, другие токсикологические исследования (антигенность, иммунотоксичность и др.) (при наличии));\*

ж) интерпретацию разработчиком лекарственного средства полученных результатов доклинических исследований (фармакологических, фармакокинетических, токсикологических исследований) лекарственного средства;\*

з) методы статистической обработки результатов доклинического исследования.\*

В случае воспроизведенного лекарственного средства допустимо представление отчета о доклиническом исследовании, содержащего сведения и данные, опубликованные в специализированных печатных изданиях;

9) проект протокола клинического исследования (исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности) лекарственного препарата должен содержать цели, формы организации и методологию проведения клинического исследования, статистические методы обработки результатов такого исследования и меры по обеспечению безопасности физических лиц, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата.

Рекомендуется включить в проект протокола следующую информацию:

а) обоснование, цели и задачи клинического исследования лекарственного препарата (исследование биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности);

б) параметры, обеспечивающие достижение ожидаемых результатов с вовлечением в клиническое исследование лекарственного препарата минимально возможного числа физических лиц, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата;

в) описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемого лекарственного препарата;

г) возможный риск в сравнении с ожидаемой пользой для участников клинического исследования лекарственного препарата (при необходимости);

д) обоснование контрольной группы пациентов в клиническом исследовании лекарственного препарата (при наличии);

е) обоснование выбора популяции пациентов, принимающих участие в клиническом исследовании лекарственного препарата;

ж) критерии набора пациентов для участия в клиническом исследовании лекарственного препарата (критерии включения и невключения);

з) условия и критерии для приостановления и (или) прекращения клинического исследования лекарственного препарата, в том числе, если лица, принимающие участие в клиническом исследовании, добровольно решат

прекратить свое участие в указанном исследовании;

и) условия мониторинга и аудита проведения клинического исследования лекарственного препарата;

к) описание этических аспектов исследования;

л) статистические методы обработки результатов клинического исследования лекарственного препарата;

м) меры по обеспечению безопасности физических лиц, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата.

Протокол клинического исследования (исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности) лекарственного препарата рекомендуется оформлять в соответствии с положениями Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 "Надлежащая клиническая практика".

10) брошюра исследователя, представляющая собой сводное изложение результатов доклинического исследования лекарственного средства и клинического исследования лекарственного препарата.

Целесообразно, в том числе в содержание брошюры исследователя, включить информацию о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических и клинических свойствах исследуемого лекарственного препарата, соответствующую текущей стадии его клинической разработки;

11) информационный листок пациента, в котором содержатся в доступной форме сведения, касающиеся проводимого клинического исследования лекарственного препарата, и в письменной форме добровольное согласие пациента на участие в клиническом исследовании лекарственного препарата после ознакомления с особенностями клинического исследования, имеющими значение для выражения такого согласия;

12) отчет о проведенном клиническом исследовании лекарственного препарата.

Для полноты экспертной оценки в отчет о проведенном клиническом исследовании лекарственного препарата рекомендуется включить:

а) подтверждение соответствия проведенного клинического исследования лекарственного препарата правилам клинической практики, утвержденным в установленном порядке;\*

б) результаты фармакокинетических исследований, которые могут оказать влияние на эффективность и безопасность лекарственной формы;\*

в) результаты клинических исследований лекарственного препарата по изучению его фармакодинамических, иммунологических эффектов, механизма действия, эффективности, побочных действий, особенностей взаимодействия с другими лекарственными препаратами, включая:\*

выбор популяции пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях лекарственного препарата (демографическая характеристика, стадия заболевания, включение в клиническое исследование или исключение из клинического исследования детей и пожилых пациентов);

продолжительность клинического исследования лекарственного препарата;

интерпретацию разработчиком полученных результатов клинических исследований лекарственного препарата;

клиническую значимость эффектов лекарственного препарата;

выбор дозы и режима дозирования (схемы вакцинации) лекарственного препарата;

безопасность использования лекарственного препарата у особых групп пациентов, определяемых по возрасту, полу, этнической принадлежности, функции органа, тяжести заболевания, генетическому полиморфизму;

частоту возникновения серьезных нежелательных реакций и взаимосвязь их развития с дозой, кратностью дозирования лекарственного препарата и продолжительностью лечения;

описание симптомов передозировки лекарственного препарата, возможности развития зависимости или привыкания, синдрома отмены (при наличии);

методы статистической обработки результатов клинических исследований лекарственного препарата;

г) оценку соотношения пользы и риска на основании результатов клинических исследований лекарственного препарата, включая:\*

эффективность лекарственного препарата по заявляемым показаниям;  
выбор режима дозирования с учетом зависимости "доза - эффект" и "доза - токсичность";

развитие риска для жизни и здоровья пациента вследствие возникновения серьезных нежелательных реакций и (или) взаимодействия лекарственного препарата с другими одновременно назначаемыми лекарственными препаратами или пищей;

данные о возможности и особенностях медицинского применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания;

влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Отчет о проведенном клиническом исследовании лекарственного препарата рекомендуется оформлять в соответствии с положениями Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика".

13) отчет о результатах международных многоцентровых клинических исследований лекарственного препарата, часть из которых проведена на территории Российской Федерации рекомендуется оформлять в соответствии с положениями Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика";

14) проект инструкции по применению лекарственного препарата целесообразно оформлять на книжном листе формата А4 (210x297 мм). В правом верхнем углу резервировать место для внесения информации о регистрации лекарственного препарата и представлять в двух экземплярах.

15) в сведениях о медицинских организациях, в которых предполагается проведение клинических исследований лекарственного препарата необходимо указать полное и сокращенное наименования, организационно-правовую форму, место нахождения и место осуществления деятельности, телефон, телефакс, адрес электронной почты медицинской организации);

---

\* Примечание: Содержание представляемых документов определено в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 26 августа 2010 г. N 750н "Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов" (зарегистрирован Минюстом России 31 августа 2010 г. N 18315).