ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԵՆ

Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի   
2022 թվականի հոկտեմբերի 4-ի   
թիվ 138 որոշմամբ

ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ

խառնուկների պարունակության գնահատման և վերահսկման մասով դեղամիջոցների հետազոտությունների (փորձարկումների) անցկացմանը ներկայացվող

I. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն պահանջներով սահմանվում են դեղամիջոցների հետազոտությունների (փորձարկումների) անցկացման նկատմամբ միասնական մոտեցումները՝ դրանց անվտանգությունը, արդյունավետությունը և որակը հաստատելու նպատակով:

Սույն պահանջներում բերված են մարդու առողջության համար անվտանգ՝ դեղամիջոցներում խառնուկների պարունակության մակարդակների հիմնավորման ցուցումները և դեղամիջոցների վերահսկման մեթոդները՝ դրանց մշակման ու արտադրման ընթացքում և գրանցման դոսյեն կազմելիս:

2. Դեղամիջոցներում խառնուկների առկայությունը ոչ միայն փոփոխում է դրանց դեղաբանական ազդեցությունը, այլ նաև դրանք վտանգավոր է դարձնում մարդու առողջության համար: Դեղամիջոցներում խառնուկների պարունակության նորմավորումն անհրաժեշտ է դրանց մշակման և արտադրման ընթացքում, ինչպես նաև գրանցման դոսյեն կազմելիս:

3. Սույն պահանջները տարածվում են նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի, նոր և առկա դեղապատրաստուկների, մնացորդային լուծիչների, տարրերի խառնուկների վրա և դեղապատրաստուկների կլինիկական մշակման փուլում դրանց կիրառումը չի նախատեսվում: Թույլատրվում է սույն պահանջների II-V բաժինների դրույթների կիրառումը նաև նոր օժանդակ նյութերի նկատմամբ:

4. Սույն պահանջների նպատակներով օգտագործվում են հասկացություններ և սահմանումներ, որոնք ունեն հետևյալ իմաստը՝

**ռիսկի վերլուծություն (risk analysis)**՝ բացահայտված վտանգների հետ կապված ռիսկի գնահատում.

**անվտանգություն (safety)**՝ փաստացի հաստատումն այն բանի, որ մարդու կամ կենդանու օրգանիզմի վրա նյութի ներգործության արդյունքում չեն առաջանա անցանկալի էֆեկտներ խիստ կոնկրետ (տրված) պայմաններում.

**շեմային սահմանի մեծություն (threshold limit value)**՝ օդում նյութի կոնցենտրացիա, որն ամենօրյա ներգործության դեպքում աշխատակիցների մեծ մասի մոտ չի հանգեցնում անցանկալի էֆեկտների առաջացման (անվտանգ և վտանգավոր կոնցենտրացիաների միջև առկա շեմը): Սահմանի արժեքները 7-ժամյա կամ 8-ժամյա աշխատանքային հերթափոխի և 40-ժամյա աշխատանքային շաբաթվա համար ժամանակի ընթացքում միջին կշռված կոնցենտրացիաներն են և վերաբերում են քրոնիկ ներգործությանը.

**թույլատրելի օրական ներգործություն (ԹՕՆ), (permitted daily exposure, PDE)**՝ օրվա ընթացքում դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ օգտագործվող խառնուկի (այդ թվում՝ մնացորդային լուծիչի, տարրի) առավելագույն թույլատրելի դոզա.

**ռիսկերի նույնականացում (risk identification)**՝ ռիսկի առկայության մասին հարցի ձևակերպման ժամանակ տրված կամ ուսումնասիրվող խնդրի բնութագրման ժամանակ տրված պայմանների հիման վրա կատարված՝ բացասական ներգործության (վնասակար գործոնների) հնարավոր աղբյուրների նույնականացման համար տեղեկատվության պարբերական վերլուծություն.

**նույնականացված խառնուկ (identified impurity)**՝ սահմանված քիմիական կառուցվածքով խառնուկ.

**դեգրադացման նույնականացված արգասիք (տարրալուծման արգասիք) (identified degradation product)**՝ սահմանված քիմիական կառուցվածքով դեգրադացման արգասիք.

**դեղապատրաստուկի մշակման մասով հետազոտություններ (development studies)**՝ դեղապատրաստուկի արտադրման գործընթացի մասշտաբավորման, օպտիմալացման և վալիդացման նպատակով անցկացվող հետազոտություններ.

**քիմիական մշակման մասով հետազոտություններ (chemical development studies)**՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արտադրության գործընթացի մասշտաբավորման, օպտիմալացման և վալիդացման նպատակով անցկացվող հետազոտություններ.

**ելանյութ (starting material)**՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի քիմիական սինթեզի ժամանակ օգտագործվող նյութ, որը, որպես տարր, ներառված է միջանկյալ արգասիքի և (կամ) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կառուցվածքում: Ելանյութերն արտադրվում են սերիաներով՝ արդյունաբերական մասշտաբներով, և ունեն սահմանված քիմիական ու ֆիզիկական հատկություններ և կառուցվածք.

**որակավորում (qualification)**՝ այն տվյալների ստացման և գնահատման գործընթաց, որոնց հիման վրա սահմանվում է առանձին խառնուկի, այդ թվում՝ դեգրադացման արգասիքի կամ խառնուկների պրոֆիլի, այդ թվում՝ դեգրադացման արգասիքների պրոֆիլի կենսաբանական անվտանգությունը մասնագրված մակարդակի (մակարդակների) վրա.

**ռիսկերի հսկողություն (risk control)**՝ ռիսկերի կառավարման մասով որոշումների կատարման գործընթաց.

**անվտանգության գործակից (safety factor)**՝ բաղադրյալ (ռեդուկտիվ) գործակից, որի մեծությունը կախված է թունավոր ազդեցության բնույթից, պացիենտների պաշտպանվող պոպուլյացիայի չափից ու տիպից և հասանելի թունաբանական տվյալների որակից, որը կիրառվում է ռիսկերի գնահատման հարցերով մասնագետների կողմից NOAEL-ի կամ այլ հաշվարկային ելակետի (օրինակ՝ կողմնորոշիչ դոզայի կամ կողմնորոշիչ դոզայի ստորին վստահելի սահմանի) նկատմամբ ռեֆերենտ դոզա ստանալու համար, որը համարվում է անվտանգ կամ շոշափելի ռիսկի հետ կապ չունեցող (օրինակ՝ այդպիսի ռեֆերենտ դոզա կարող է լինել թույլատրելի օրական օգտագործումը կամ տանելի օրական օգտագործումը (NOAEL կամ այլ հաշվարկային դոզան բաժանվում է անվտանգության գործակցի վրա՝ ռեֆերենտ դոզան հաշվարկելու համար)).

**լիգանդ (ligand)**՝ կոմպլեքս գոյացնող մետաղի ատոմի հետ կոորդինացիոն կապով կապված ատոմներ, իոններ կամ մոլեկուլներ.

**առավելագույն չազդող դոզա (no-observed-effect level, NOEL)**՝ նյութի առավելագույն դոզա, որի դեպքում բացակայում է ցանկացած էֆեկտի հաճախականության կամ ծանրության կենսաբանորեն նշանակալի ավելացումը դոզա ստացած մարդու կամ կենդանիների մոտ.

**նվազագույն ազդող դոզա (lowest-observed effect level, LOEL)**՝ մեկ հետազոտության կամ մի քանի հետազոտությունների ընթացքում վերլուծվող նյութի նվազագույն դոզա, որը հանգեցնում է ցանկացած էֆեկտի հաճախականության կամ ծանրության կենսաբանորեն նշանակալի ավելացմանը դոզա ստացած մարդու կամ կենդանիների մոտ.

**ռիսկի նվազագույն մակարդակ (minimal risk level, MRL)**՝ մարդու վրա վտանգավոր նյութի ներգործության ենթադրվող օրական աստիճան, որը նշանակալի կապ չունի շոշափելի (որոշվող) ռիսկի հետ.

**ձևափոխող գործոն (modifying factor)**՝ թունաբանի փորձագիտական կարծիքի հիման վրա վերջինիս կողմից սահմանվող և կենսաանալիզների տվյալների և ուսումնասիրվող նյութի՝ մարդու և կենդանիների համար անվտանգության միջև համահարաբերություն սահմանելու համար օգտագործվող անհատական գործոն.

**դեգրադացման չնույնականացված արգասիք (տարրալուծման արգասիք) (unidentified degradation product)**՝ դեգրադացման արգասիք, որի համար սահմանված չէ քիմիական կառուցվածք և որը որոշվում է բացառապես ըստ որակական վերլուծական հատկությունների (օրինակ՝ ըստ պահման հարաբերական ժամանակի).

**նեյրոթունայնություն (neurotoxicity)**՝ նյութի՝ մարդու կամ կենդանիների նյարդային համակարգի վրա անբարենպաստ ներգործելու ունակություն.

**չմասնագրված խառնուկ (unspecified impurity)**՝ ընդունելիության ընդհանուր չափորոշչով սահմանափակված, սակայն ընդունելիության իր սեփական կոնկրետ չափորոշչի հետ միասին դեղամիջոցի մասնագրում առանձին չնշված խառնուկ.

**դեգրադացման չմասնագրված արգասիք (տարրալուծման արգասիք) (unspecified degradation product)**՝ ընդունելիության ընդհանուր չափորոշչով սահմանափակված, սակայն ընդունելիության իր սեփական կոնկրետ չափորոշչի հետ միասին դեղամիջոցի մասնագրում առանձին չնշված նյութ (միացություն).

**նոր դեղապատրաստուկ**՝ դեղապատրաստուկ, որը նախկինում չի գրանցվել Եվրասիական տնտեսական միության անդամ պետությունների օրենսդրությանը համապատասխան կամ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհրդի 2016 թվականի նոյեմբերի 3-ի թիվ 78 որոշմամբ հաստատված՝ Բժշկական կիրառության դեղամիջոցների գրանցման և փորձաքննության կանոններին համապատասխան, և որի բաղադրության մեջ մտնում է նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս.

**հակադարձելի թունայնություն (reversible toxicity)**՝ նյութից վնասակար էֆեկտների առաջացում, որոնք վերանում են նյութի ներգործության դադարեցումից հետո.

**մնացորդային լուծիչ**՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի, օժանդակ նյութերի և դեղապատրաստուկների արտադրման ընթացքում օգտագործվող կամ գոյացող՝ դեղամիջոցներում և օժանդակ նյութերում օրգանական ցնդող քիմիական միացություններ.

**անվտանգության գնահատում (safety assessment)**՝ մոտեցում, որը հիմնվում է քիմիական վտանգավոր գործոնների և քիմիական նյութերի ներգործության մակարդակի, ինչպես նաև դրանց հետ կապված ռիսկերի գիտական գնահատման (վերլուծության) և չափման վրա և կիրառվում է որպես ռիսկերի գնահատման տարր.

**ռիսկերի գնահատում (risk assessment)**՝ ռիսկերի կառավարման գործընթացի շրջանակներում ռիսկի մասին որոշում ընդունելու համար անհրաժեշտ տեղեկատվության կառուցվածքավորման հետևողական գործընթաց, որը ներառում է վտանգավոր գործոնների նույնականացում, այդ գործոնների ներգործության հետ կապված ռիսկերի վերլուծություն և գնահատում.

**աշխատատեղում վնասակար ներգործության սահման (թույլատրելի ներգործության սահման) (occupational exposure limit value (OELV), permitted exposure limit (PEL))**՝ մարդու վրա փաստաթղթով հաստատված վնասակար ներգործություն չունեցող՝ աշխատատեղում վնասակար քիմիական նյութերի ներգործության մակարդակ.

**կողմնակի աղտոտիչ (կողմնակի կոնտամինանտ) (extraneous contaminant)**՝ դեղապատրաստուկի արտադրական գործընթացի համար կողմնակի՝ ցանկացած աղբյուրից գոյացող խառնուկ.

**պոլիմորֆ ձևեր (polymorphic forms)**՝ միևնույն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի տարբեր բյուրեղային ձևեր, որոնք կարող են ներառել սոլվատացման կամ հիդրատացման արգասիքներ (որոնք նաև հայտնի են որպես կեղծ պոլիմորֆներ) և ամորֆ ձևեր.

**նույնականացման շեմ (identification threshold)**՝ սահման, որից բարձր (ավելի) լինելու դեպքում խառնուկները (դեգրադացման արգասիքները (տարրալուծման արգասիքները)) պետք է նույնականացվեն.

**տեղեկացման շեմ (reporting threshold)**՝ սահման, որից բարձր (ավելի) լինելու դեպքում պետք է նշվի խառնուկի (դեգրադացման արգասիքների (տարրալուծման արգասիքների)) պարունակության որոշման արդյունքը: «Տեղեկացման շեմ» հասկացությունը համանման է Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի 2018 թվականի հուլիսի 17-ի թիվ 113 որոշմամբ հաստատված՝ Դեղամիջոցների փորձարկումների անցկացման վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացման ձեռնարկում նշված «քանակական որոշման սահման» հասկացությանը.

**որակավորման շեմ (identification threshold)**՝ սահման, որից բարձր (ավելի) լինելու դեպքում խառնուկները (դեգրադացման արգասիքները (տարրալուծման արգասիքները)) պետք է որակավորվեն.

**հսկողության շեմ (control threshold)**՝ սահման, որն օգտագործվում է դեղամիջոցում տարրերի խառնուկների գնահատման ժամանակ՝ թույլատրելի օրական ներգործության գերազանցումը կանխելու նպատակով իրականացվող հսկողության լրացուցիչ միջոցների անհրաժեշտության որոշման համար: Սահմանը կազմում է տարրի որոշվող խառնուկի համար թույլատրելի օրական ներգործության 30 %-ը.

**հնարավոր խառնուկ (potential impurity)**՝ խառնուկ, որը, ելնելով գործընթացի տեսական նկարագրությունից, կարող է առաջանալ դեղապատրաստուկի արտադրման կամ պահման ընթացքում, ընդ որում՝ դրա առաջացման հավանականությունը բացարձակ չէ.

**մարդու համար ենթադրվող քաղցկեղածին (strongly suspected human carcinogen)**՝ նյութ, որի առնչությամբ չկան մարդու համար քաղցկեղածնության միանշանակ ապացույցներ, սակայն կան մարդու համար այդ վարկածը հաստատող տվյալներով հիմնավորված՝ կենդանիների համար քաղցկեղածնության բավարար ապացույցներ.

**խառնուկ (impurity)**՝ դեղամիջոցի ցանկացած բաղադրիչ, որը ազդող կամ օժանդակ նյութ չէ.

**ռիսկի ընդունում (risk acceptance)**՝ ռիսկը թույլատրելի համարելու հնարավորության վերաբերյալ արտադրողի (դիմումատուի) կողմից ընդունվող որոշում.

**բաղադրամասի քիմիական սինթեզի միջանկյալ արգասիք (intermediate)**՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի քիմիական սինթեզի ընթացքում ստացված նյութ, որը ենթարկվում է հետագա քիմիական կերպափոխության՝ մինչև ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս դառնալը.

**խառնուկների պրոֆիլ (impurity profile)**՝ դեղամիջոցում առկա նույնականացված և չնույնականացված խառնուկների նկարագրություն.

**դեգրադացման արգասիքների (տարրալուծման արգասիքների) պրոֆիլ (degradation profile)**՝ դեղամիջոցում առկա դեգրադացման արգասիքների (տարրալուծման արգասիքների) նկարագրություն.

**ռեակտիվ (ռեագենտ) (reagent)**՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արտադրման ընթացքում օգտագործվող ելանյութից, միջանկյալ արգասիքից կամ լուծիչից տարբերվող նյութ.

**ռիսկ (risk)**՝ բացասական ներգործության հավանականության (վնաս պատճառելու հավանականության) և այդ ներգործության (վնասի) ծանրության զուգակցում.

**հարակից խառնուկներ (հարակից միացություններ) (related substances)**՝ ըստ կառուցվածքի, նպատակային ազդող նյութի հարակից օրգանական խառնուկներ, որոնք ներառում են միջանկյալ արգասիքներ, սինթեզի կողմնակի արգասիքներ, դեգրադացման արգասիքներ (տարրալուծման արգասիքներ).

**որակի համակարգ (quality system)**՝ համակարգի բոլոր ասպեկտների ամբողջություն, որն իրականացնում է քաղաքականություն որակի բնագավառում և ապահովում այդ ոլորտում նպատակների իրագործումը.

**փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգ (container closure system)**՝ փաթեթվածքի այն բաղադրիչների ամբողջությունը, որոնք ծառայում են դեղամիջոցի պահման և պաշտպանության համար, ներառում է առաջնային և երկրորդային (սպառողական) փաթեթվածքի բաղադրիչներ, եթե երկրորդային (սպառողական) փաթեթվածքը նախատեսված է դեղամիջոցի լրացուցիչ պաշտպանության համար.

**նյութի կազմ**՝ քիմիական միացության մեջ տարրերի դասավորությունը՝ ներառյալ իզոտոպ կազմը, էլեկտրոնների վիճակը կամ օքսիդացման աստիճանը և (կամ) համալիր կամ մոլեկուլային կառուցվածքը.

**մասնագրված խառնուկ (specified impurity)**՝ ցանկում առանձին նշված և դեղամիջոցի մասնագրում ընդունելիության կոնկրետ չափորոշչով սահմանափակված խառնուկ: Մասնագրված խառնուկը կարող է լինել նույնականացված կամ չնույնականացված.

**դեգրադացման մասնագրված արգասիք (տարրալուծման արգասիք) (specified degradation product)**՝ ցանկում առանձին նշված դեգրադացման արգասիք կամ դեղամիջոցի մասնագրում ընդունելիության կոնկրետ չափորոշչով սահմանափակված դեգրադացման արգասիք:

Դեգրադացման մասնագրված արգասիքը (տարրալուծման արգասիքը) կարող է լինել նույնականացված կամ չնույնականացված.

**ըստ ժամանակի միջին կշռված կոնցենտրացիա (time weighted average, TWA)**՝ ստանդարտ 8-ժամյա աշխատանքային օրվա կամ 40-ժամյա աշխատանքային շաբաթվա համար ըստ ժամանակի միջին կշռված կոնցենտրացիա.

**օրական դոզա (daily dose)**՝ օրվա ընթացքում պացիենտի կողմից ընդունվող ազդող նյութի ընդհանուր քանակ.

**ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի տեխնոլոգիական խառնուկներ**՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արտադրման ընթացքում առաջացող խառնուկներ.

**դեղապատրաստուկի տեխնոլոգիական խառնուկներ**՝ դեղապատրաստուկի արտադրման ընթացքում գոյացող խառնուկներ.

**տերատոգենություն (teratogenicity)**՝ տարբեր գործոնների ներգործության ներքո պտղի մոտ անոմալիաների առաջացման հանգեցնող սաղմնային զարգացման խախտում (այդ թվում՝ մարդու կամ կենդանու օրգանիզմում հղիության շրջանում նյութի հայտնվելու դեպքում).

**ծանրություն (severity)**՝ վտանգավոր գործոնների հետ կապված հնարավոր հետևանքների չափ.

**փոփոխությունների կառավարում (change management)**՝ փոփոխությունների առաջարկության, գնահատման, հաստատման, ներդրման և հետագա վերլուծության նկատմամբ համակարգային մոտեցում.

**ռիսկերի կառավարում (risk management)**՝ ռիսկերի գնահատմանը, հսկողությանը, հաղորդմանը և վերլուծությանն առնչվող գործունեության մեջ որակի կառավարման ոլորտում քաղաքականության, ընթացակարգերի և մեթոդիկաների հետևողական կիրառում.

**որակի ապահովման ժամանակ ռիսկերի կառավարում (quality risk management)**՝ դեղամիջոցի կենսական ցիկլի ընթացքում դրա որակի հետ կապված ռիսկերի գնահատման, հսկողության, հաղորդման և վերլուծության հետևողական գործընթաց.

**էնանտիոմեր խառնուկ (enantiomeric impurity)**՝ ազդող նյութի մոլեկուլային նույն բանաձևն ունեցող միացություն, որը տարբերվում է մոլեկուլում ատոմների տարածական դասավորությամբ և ազդող նյութի մոլեկուլի հայելային անդրադարձն է:

Սույն պահանջների նպատակներով «միջանկյալ արգասիք» հասկացությունը կիրառվում է Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհրդի 2016 նոյեմբերի 3-ի թիվ 77 որոշմամբ հաստատված՝ Եվրասիական տնտեսական միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններում (այսուհետ՝ Պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններ) սահմանված իմաստով, «դիմումատու» հասկացությունը կիրառվում է Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհրդի 2016 թվականի նոյեմբերի 3-ի թիվ 78 որոշմամբ հաստատված՝ Բժշկական կիրառության դեղամիջոցների գրանցման և փորձաքննության կանոններում սահմանված իմաստով, «նոր դեղագործական բաղադրամաս», «առկա դեղագործական բաղադրամաս» հասկացությունները կիրառվում են Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի 2018 թվականի մայիսի 10-ի թիվ 69 որոշմամբ հաստատված՝ Դեղապատրաստուկների և դեղագործական բաղադրամասերի կայունության հետազոտությանը ներկայացվող պահանջներում սահմանված իմաստներով, «քանակական որոշման սահման» հասկացությունը կիրառվում է Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի 2018 թվականի հուլիսի 17-ի թիվ 113 որոշմամբ հաստատված՝ Դեղամիջոցների փորձարկումների անցկացման վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացման ձեռնարկում սահմանված իմաստով, «դեգրադացման արգասիք (տարրալուծման արգասիք)», «լուծիչ» հասկացությունները կիրառվում են Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի 2018 թվականի սեպտեմբերի 7-ի թիվ 151 որոշմամբ հաստատված՝ Դեղապատրաստուկի որակի մասով նորմատիվ փաստաթղթի կազմման ձեռնարկում (այսուհետ՝ Նորմատիվ փաստաթղթի կազմման ձեռնարկ) սահմանված իմաստներով, «տեսանելի անցանկալի էֆեկտ չունեցող դոզա (No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL)», «ակնհայտ անցանկալի էֆեկտ ունեցող նվազագույն դոզա (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL)» հասկացությունները կիրառվում են Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի 2020 թվականի հունվարի 14-ի թիվ 1 որոշմամբ հաստատված՝ Ընդհանուր արտադրական (տեխնոլոգիական) հոսքագծերում դեղամիջոցների արտադրման ժամանակ ռիսկերի նույնականացման նպատակով առողջության վրա ներգործության թույլատրելի սահմանների որոշման ձեռնարկում սահմանված իմաստներով:

II. Խառնուկներ նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում

1. Ընդհանուր դրույթներ

5. Սույն բաժնում ներկայացված են գրանցման դոսյեի կազմման ցուցումները քիմիական սինթեզի եղանակով արտադրված և նախկինում Եվրասիական տնտեսական միության անդամ պետություններում չօգտագործվող (այսուհետ՝ համապատասխանաբար Միություն, անդամ պետություն) նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում խառնուկների պարունակության և որակավորման տեսանկյունից: Այդ ցուցումները չեն տարածվում կլինիկական մշակման փուլում օգտագործվող նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի վրա:

Սույն բաժնում չեն դիտարկվում դեղամիջոցների հետևյալ տեսակները՝

կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական).

պեպտիդային.

օլիգոնուկլեոտիդային.

ռադիոդեղագործական.

ֆերմենտման արգասիքներ և դրանցից ստացված կիսասինթետիկ նյութեր.

դեղաբուսական պատրաստուկներ, բուսական դեղագործական բաղադրամասեր և կենդանական ու բուսական ծագման չմշակված մթերք:

6. Սույն բաժնով չեն սահմանվում պահանջներ դեղապատրաստուկի հետևյալ բաղադրիչների նկատմամբ.

ա) կողմնակի աղտոտիչներ, որոնք չպետք է առկա լինեն նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում.

բ) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի պոլիմորֆ ձևեր.

գ) էնանտիոմեր խառնուկներ:

7. Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում խառնուկները դիտարկվում են հետևյալ դիրքերից՝

ա) քիմիական դիրքից, որով նախատեսվում է խառնուկների դասակարգում և նույնականացում, խառնուկների մասին տեղեկացում, մասնագրերում դրանց թվարկում և վերլուծական մեթոդիկաների համառոտ բնութագիր.

բ) անվտանգության դիրքից, որով նախատեսվում են այն խառնուկների որակավորման հատուկ կանոնները, որոնք անվտանգության հետազոտություններում և կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սերիաներում բացակայել են կամ հայտնաբերվել են էականորեն փոքր քանակներով:

2. Խառնուկների դասակարգումը   
նոր դեղագործական բաղադրամասերում

8. Խառնուկները նոր դեղագործական բաղադրամասերում դասակարգվում են ըստ հետևյալ կատեգորիաների՝

ա) օրգանական խառնուկներ.

բ) անօրգանական խառնուկներ.

գ) մնացորդային լուծիչներ:

9. Օրգանական խառնուկները կարող են գոյանալ նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արտադրման և (կամ) պահման ընթացքում: Դրանք բաժանվում են նույնականացվածների, չնույնականացվածների, ցնդողների և չցնդողների և ներառում են՝

ա) ելանյութեր.

բ) կողմնակի արգասիքներ.

գ) միջանկյալ արգասիքներ.

դ) դեգրադացման արգասիքներ (տարրալուծման արգասիքներ) (այսուհետ՝ դեգրադացման արգասիքներ).

ե) ռեակտիվներ, լիգանդներ և կատալիզատորներ:

10. Անօրգանական խառնուկները կարող են գոյանալ արտադրման ընթացքում: Դրանք դասվում են հայտնի և նույնականացված խառնուկների շարքին և ներառում են՝

ա) ռեակտիվներ, լիգանդներ և կատալիզատորներ.

բ) ծանր մետաղներ և այլ մնացորդային մետաղներ.

գ) անօրգանական աղեր.

դ) այլ մետաղներ (օրինակ՝ զտելու հավելանյութեր, ածուխ):

3. Գրանցման դոսյեում խառնուկների կազմի և հսկողության մասին տեղեկատվության հավաքում և նշում

Օրգանական խառնուկներ

11. Դիմումատուն պետք է հավաքի այն խառնուկների փաստացի և հնարավոր առկայության մասին ամփոփ տվյալները, որոնք կարող են գոյանալ նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սինթեզի, մաքրման և պահման ընթացքում: Ամփոփ տվյալները պետք է հիմնված լինեն հետևյալ վերլուծության վրա՝

ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սինթեզի ռեակցիաների հետ միաժամանակ տեղի ունեցող քիմիական ռեակցիաների հավաստի գիտական գնահատման արդյունքներ.

ելանյութերի հետ առնչություն ունեցող խառնուկներ, որոնք կարող են նպաստել նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի խառնուկների պրոֆիլի աղտոտմանը.

դեգրադացման հնարավոր արգասիքներ:

Վերլուծությունը կարող է սահմանափակվել այնպիսի խառնուկներով, որոնց առկայությունն ակնկալվում է՝ ելնելով ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սինթեզի ժամանակ քիմիական ռեակցիաների և դրանց ընթանալու պայմանների մասին տեղեկատվությունից:

12. Դիմումատուն պետք է հավաքի ամփոփ տվյալներ նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մեջ խառնուկների հայտնաբերման նպատակով անցկացվող լաբորատոր հետազոտությունների մասին: Նման տվյալները պետք է ներառեն մշակման ընթացքում արտադրված դեղամիջոցների սերիաների և արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացից վերցված սերիաների փորձարկումների արդյունքները, ինչպես նաև պահման ժամանակ գոյացող հնարավոր խառնուկների նույնականացման համար կիրառվող սթրես-հետազոտության արդյունքները (Դեղապատրաստուկների և դեղագործական բաղադրամասերի կայունության հետազոտությանը ներկայացվող պահանջներին համապատասխան): Հարկավոր է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արդյունաբերական սերիաների խառնուկների պրոֆիլը համեմատել դեղամիջոցի մշակման ժամանակ օգտագործված սերիաների խառնուկների պրոֆիլների հետ: Պրոֆիլների ցանկացած տարբերություն պետք է ենթարկվի գնահատման և վերլուծության, որոնց արդյունքները ներկայացվում են գրանցման դոսյեում:

13. Գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլում հարկավոր է նկարագրել 1-ին աղյուսակում բերված նույնականացման շեմից (օրինակ՝ ազդող նյութի համար զգայունության գործակցի օգտագործմամբ հաշվարկված նույնականացման շեմ) բարձր (ավելի) մակարդակում նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մեջ առկա փաստացի խառնուկների կառուցվածքի որոշման համար անցկացված հետազոտությունները: Արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացում արտադրված ցանկացած սերիայում նույնականացման շեմը գերազանցող քանակությամբ առկա յուրաքանչյուր խառնուկ պետք է նույնականացվի: Բացի այդ՝ հարկավոր է նույնականացնել նույնականացման շեմը գերազանցող մակարդակում պահման առաջարկվող պայմաններում անցկացվող կայունության հետազոտություններում դիտվող դեգրադացման ցանկացած արգասիք: Այն դեպքում, երբ խառնուկի նույնականացումն անհնարին է, անհաջող փորձեր գրանցած հետազոտությունների մասին ամփոփ տեղեկատվությունը պետք է ներկայացվի դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում: Այն դեպքերում, երբ ձեռնարկվել են նույնականացման շեմերից ոչ բարձր մակարդակներում (≤) առկա խառնուկը նույնականացնելու փորձեր, դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում հարկավոր է նաև ներառել այդ հետազոտությունների արդյունքները:

Աղյուսակ 1

Խառնուկի շեմային արժեքներ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Առավելագույն օրական դոզա[[1]](#footnote-1) | Տեղեկացման շեմ [[2]](#footnote-2),[[3]](#footnote-3) | Նույնականացման շեմ3 | Որակավորման շեմ3 |
| ≤ 2 գ/օր | 0,05 % | 0,10 % կամ 1,0 մգ օրական (կախված այն բանից, թե որ արժեքն է ավելի ցածր) | 0,15 % կամ 1,0 մգ օրական (կախված այն բանից, թե որ արժեքն է ավելի ցածր) |
| > 2 գ/օր | 0,03 % | 0,05 % | 0,05 % |

14. Նույնականացման շեմը չգերազանցող (≤) խառնուկների նույնականացումը, որպես կանոն, անհրաժեշտ չէ: Այնուհանդերձ պետք է մշակվեն վերլուծական մեթոդիկաներ հնարավոր այն խառնուկների համար, որոնք, ինչպես ակնկալվում է, ակտիվ են լինելու՝ ստեղծելով թունային կամ դեղաբանական էֆեկտներ նույնականացման շեմը չգերազանցող մակարդակի վրա (≤): Բոլոր խառնուկները պետք է որակավորվեն:

15. Լուծիչների թունայնությունը դասվում է թունայնության հայտնի տեսակներին և լուծիչների մնացորդային քանակների հսկողության պատշաճ միջոցներն ընտրելիս դժվարություններ չեն առաջանում:

Անօրգանական խառնուկներ

16. Անօրգանական խառնուկները հայտնաբերվում և քանակապես որոշվում են դեղագրքային կամ այլ համապատասխան մեթոդիկաների կիրառմամբ: Դեղամիջոցի մշակման փուլում հարկավոր է գնահատել կատալիզատորի հնարավոր տեղափոխումը նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս: Հարկավոր է դիտարկել անօրգանական խառնուկները նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագրում ներառելու կամ դրանից հանելու անհրաժեշտության մասին հարցը: Ընդունելիության չափորոշիչները պետք է հիմնվեն դեղագրքային ստանդարտների կամ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի (ազդող նյութի) անվտանգությանն առնչվող հայտնի տվյալների վրա:

Լուծիչներ

17. Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արտադրության գործընթացում օգտագործվող մնացորդային լուծիչների հսկողության տվյալները հարկավոր է վերլուծել և ներկայացնել դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում՝ սույն պահանջների IV բաժնին համապատասխան:

4. Վերլուծական մեթոդիկաներ

18. Դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեն պետք է ներառի փաստաթղթավորված հաստատումն այն բանի, որ վերլուծական մեթոդիկաները վալիդացված են և պիտանի են խառնուկների հայտնաբերման և քանակական որոշման համար: Տեխնիկական գործոնները (օրինակ՝ արտադրական հնարավորությունները և հսկողության մեթոդաբանությունը) կարող են դիտարկվել որպես արտադրական փորձի հիման վրա այլընտրանքային շեմային արժեքների ընտրության հիմնավորման մի մաս՝ արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացի հետ զուգակցմամբ: Շեմային արժեքների համար երկու տասնորդական նշանների օգտագործումը (ինչպես նշված է 1-ին աղյուսակում) ոչ պարտադիր կարգով է արտացոլում որակի ռուտինային հսկողության համար կիրառվող վերլուծական մեթոդիկայի ճշգրտությունը: Այսպիսով, առավել ցածր ճշգրտությամբ մեթոդիկաների օգտագործումը (օրինակ՝ նրբաշերտ քրոմատագրման) կարող է համարվել ընդունելի դրանց հիմնավորման և համապատասխան վալիդացման դեպքում: Մշակման ընթացքում օգտագործված և պատրաստի արտադրանքի որակի հսկողության համար առաջարկվող վերլուծական մեթոդիկաների տարբերությունները պետք է դիտարկվեն դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում:

19. Վերլուծական մեթոդիկայի նպատակներով քանակական որոշման սահմանը չպետք է գերազանցի տեղեկացման շեմը:

20. Օրգանական խառնուկների պարունակության մակարդակները որոշվում են տարբեր եղանակներով, այդ թվում՝ խառնուկի վերլուծական արձագանքի և համապատասխան ստանդարտ նմուշի վերլուծական արձագանքի կամ հենց ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արձագանքի համեմատման միջոցով: Խառնուկների հսկողության վերլուծական մեթոդիկաներում կիրառվող ստանդարտ նմուշները պետք է գնահատվեն և բնութագրվեն դրանց ենթադրվող օգտագործմանը համապատասխան: Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը կարող է օգտագործվել որպես ստանդարտ նմուշ՝ խառնուկների պարունակությունը հաշվարկելու համար: Այն դեպքում, երբ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի և համապատասխան խառնուկի զգայունության գործակիցները էականորեն տարբերվում են միմյանցից, տվյալ պրակտիկան կարող է տեղին համարվել ուղղման գործակցի կիրառման պայմանով, հակառակ դեպքում խառնուկի փաստացի պարունակությունը սխալ է գնահատվելու: Նույնականացված կամ չնույնականացված խառնուկների գնահատման համար օգտագործվող ընդունելիության չափորոշիչները և վերլուծական մեթոդիկաները կարող են հիմնվել վերլուծական ենթադրությունների վրա (օրինակ՝ դետեկտորի համարժեք զգայունության մասին): Բոլոր նման ենթադրությունները կարող են ներկայացվել և վերլուծվել դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում:

5. Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սերիաներում խառնուկների պարունակության մասին տեղեկացում

21. Դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում հարկավոր է ներկայացնել բոլոր սերիաների հետազոտության վերլուծական արդյունքները՝ ներառյալ կլինիկական հետազոտությունների, անվտանգության հետազոտությունների և կայունության, ինչպես նաև արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացը ներկայացնող սերիաների հետազոտությունների համար դեղապատրաստուկների արտադրության մեջ օգտագործվող ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սերիաները: Քանակական արդյունքները պետք է ներկայացվեն թվանշանի տեսքով, այլ ոչ թե ընդհանուր եզրույթներով, ինչպես օրինակ՝ «համապատասխանում է», «սահմաններում» և այլն: Տեղեկացման շեմից բարձր (ավելի) ցանկացած խառնուկների պարունակությունը (ինչպես նշված է 1-ին աղյուսակում) և նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի այդ սերիաներում դիտվող խառնուկների գումարային պարունակությունը պետք է ներկայացվեն կիրառված վերլուծական մեթոդիկաների նկարագրմամբ: 1,0 %-ից ցածր արդյունքները նշվում են երկու տասնորդական նշանների ճշգրտությամբ (օրինակ՝ 0,06 %, 0,13 %), 1,0 % և դրանից բարձր մակարդակում արդյունքները նշվում են մինչև մեկ տասնորդական նշանի ճշգրտությամբ (օրինակ՝ 1,3 %): Արդյունքները պետք է կլորացվեն՝ համաձայն կլորացման կանոնների (սույն պահանջների 34-րդ կետում բերված 1-ին օրինակին համապատասխան): Ստացված տվյալները հարկավոր է մուտքագրել ամփոփ աղյուսակում: Խառնուկներին պետք է տրվեն ծածկագրերի համարներ կամ համապատասխան բնութագրեր (օրինակ՝ պահման ժամանակը): Եթե առաջարկվում է տեղեկացման ավելի բարձր շեմ, ապա այն պետք է հիմնավորվի: Տեղեկացման շեմը գերազանցող մակարդակում բոլոր խառնուկները պետք է գումարվեն և ներկայացվեն որպես խառնուկների գումարային պարունակություն:

22. Դեղամիջոցի մշակման ժամանակ վերլուծական մեթոդիկայում փոփոխություններ կատարելիս հաղորդվող արդյունքները պետք է կապված լինեն օգտագործված մեթոդիկայի հետ և ուղեկցվեն դրա վալիդացման համապատասխան արդյունքներով, ինչպես նաև հարկավոր է ներկայացնել ներկայացուցչական քրոմատագրեր: Որպես խառնուկների տիպային պրոֆիլներ՝ կարող են ծառայել խառնուկների բաժանումը և հայտնաբերելիությունը նշող ներկայացուցչական սերիաների քրոմատագրերը (օրինակ՝ ստանդարտ լուծույթի հավելմամբ նմուշների վրա), ինչպես նաև խառնուկների առկայության ցանկացած այլ տիպային փորձարկում: Անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) հարցման դեպքում դիմումատուն պետք է նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի առանձին սերիաների համար ապահովի խառնուկների ամբողջական պրոֆիլների ներկայացում:

23. Անհրաժեշտ է դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում տրամադրել աղյուսակային տվյալներ, որոնք կապում են նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կոնկրետ սերիան անվտանգության յուրաքանչյուր հետազոտության և յուրաքանչյուր կլինիկական հետազոտության հետ, որոնց ժամանակ այն կիրառվել է:

24. Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի յուրաքանչյուր սերիայի մասով պետք է նշվի հետևյալ տեղեկատվությունը՝

ա) սերիայի համարը և չափը.

բ) արտադրության ամսաթիվը.

գ) արտադրության վայրի հասցեն.

դ) արտադրական գործընթացը.

ե) խառնուկների պարունակությունը (անհատական և գումարային).

զ) սերիայի կիրառումը.

է) օգտագործվող վերլուծական մեթոդիկային կատարվող հղումը:

6. Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի   
մասնագրում խառնուկների նշում

25. Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագրում պետք է ներկայացվեն խառնուկների ցանկը և ընդունելիության չափորոշիչները: Կայունության հետազոտությունները, քիմիական մշակման մասով հետազոտությունները և սերիաների տիպային վերլուծությունները կարող են կիրառվել այնպիսի խառնուկների առկայության կանխատեսման համար, որոնք կարող են առաջանալ կոմերցիոն արտադրանքում: Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագրում խառնուկների ներառումը պետք է հիմնված լինի արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացի օգտագործմամբ արտադրված նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սերիաներում որոշված խառնուկների վրա:

26. Խառնուկը մասնագրում ներառելու կամ դրանից հանելու համար անհրաժեշտ է ներկայացնել հիմնավորում, որը պետք է ներառի անվտանգության հետազոտության և կլինիկական մշակման համար օգտագործվող սերիաներում դիտվող խառնուկների պրոֆիլների քննարկումը արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացի համաձայն արտադրված սերիաների խառնուկների պրոֆիլի դիտարկման հետ մեկտեղ: Մասնագրված նույնականացված խառնուկները պետք է ներառվեն մասնագրում 1-ին աղյուսակում նշված նույնականացման շեմը գերազանցող մակարդակում (>) առկա մասնագրված չնույնականացված խառնուկների հետ մեկտեղ: Այն խառնուկների համար, որոնք չափազանց ակտիվ են կամ առաջացնում են թունային կամ չկանխատեսված դեղաբանական էֆեկտներ, վերլուծական մեթոդիկաների քանակական որոշման սահմանը (հայտնաբերման սահմանը) պետք է համաչափ լինի այն մակարդակին, որում պետք է վերահսկվեն տվյալ խառնուկները: Չնույնականացված խառնուկների համար պետք է հստակ նշվեն օգտագործվող մեթոդիկան և խառնուկների մակարդակը սահմանելիս արված բոլոր ենթադրությունները: Չնույնականացված խառնուկների անվանումները հարկավոր է ներկայացնել համապատասխան որակական վերլուծական նկարագրողական նշագրերի տեսքով (օրինակ՝ «չնույնականացված խառնուկ А», «պահման 0,9 հարաբերական ժամանակով չնույնականացված խառնուկ» նշագրերի տեսքով և այլն): Ցանկացած չմասնագրված խառնուկի համար մասնագրում հարկավոր է ներառել նույնականացման շեմը չգերազանցող ընդունելիության ընդհանուր չափորոշիչը, ինչպես նաև խառնուկների գումարային պարունակության համար՝ ընդունելիության չափորոշիչը:

27. Ընդունելիության չափորոշիչները պետք է սահմանվեն անվտանգության մասին տվյալներով հիմնավորված մակարդակից ոչ բարձր և պետք է համապատասխանեն արտադրական գործընթացով և վերլուծական մեթոդիկաների հնարավորություններով ապահովվող մակարդակին: Այն դեպքերում, երբ պարզված չեն անվտանգության հետ կապված խնդիրները, խառնուկների ընդունելիության չափորոշիչները պետք է հիմնված լինեն արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացին համապատասխան արտադրված նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի՝ ըստ սերիաների ստացված տվյալների վրա՝ թույլ տալով ապահովել նորմալ արտադրական և վերլուծական փոփոխությունները և նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կայունության բնութագրերը: Չնայած այն բանին, որ արտադրության գործընթացում հնարավոր են ստանդարտ շեղումներ, տարբեր սերիաներում խառնուկների մակարդակների էական տարբերությունները կարող են վկայել այն մասին, որ նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արտադրության գործընթացը ոչ բավարար է վերահսկվում և ստուգվում՝ Նորմատիվ փաստաթղթի կազմման ձեռնարկի թիվ 1 հավելվածի լուծումների թիվ 4 սխեմայի համաձայն: Շեմային արժեքների համար երկու տասնորդական նշանների օգտագործումը պարտադիր չէ, որ վկայի մասնագրված խառնուկների և խառնուկների գումարային պարունակության համար ընդունելիության չափորոշիչների ճշգրիտ լինելու մասին:

28. Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագիրը պետք է ներառի խառնուկների հետևյալ ցանկը (եթե կիրառելի է)՝

ա) օրգանական խառնուկներ՝

յուրաքանչյուր մասնագրված նույնականացված խառնուկ.

յուրաքանչյուր մասնագրված չնույնականացված խառնուկ.

ցանկացած չմասնագրված խառնուկ, որի ընդունելիության չափորոշիչը չի գերազանցում (≤) խառնուկի նույնականացման շեմը.

խառնուկների գումարային պարունակություն.

բ) մնացորդային լուծիչներ.

գ) անօրգանական խառնուկներ:

7. Խառնուկների որակավորում

29. Դիմումատուն պետք է ներկայացնի հիմնավորում՝ անվտանգության հարցեր ներառող՝ խառնուկների ընդունելիության չափորոշիչների սահմանման համար: Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում առկա ցանկացած խառնուկի մակարդակ, որը պատշաճորեն ստուգվել է անվտանգության հետազոտությունների և (կամ) կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում, կհամարվի որակավորված: Այն խառնուկները, որոնք նաև մարդու մասնակցությամբ կամ կենդանիների վրա կատարվող հետազոտություններում առկա կարևոր մետաբոլիտներ են, սովորաբար համարվում են որակավորված: Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում առկայության մակարդակը գերազանցող որակավորված խառնուկի մակարդակը նաև պետք է հիմնավորվի անվտանգության նախորդ հետազոտություններում առկա խառնուկի փաստացի քանակության վերլուծության հիման վրա:

30. Եթե խառնուկի ընդունելիության առաջարկվող չափորոշչի որոշման համար տվյալները հասանելի չեն, ապա կարող են անցկացվել հետազոտություններ այդ տվյալների ստացման համար, երբ գերազանցվել են 1-ին աղյուսակում նշված՝ որակավորման սովորական շեմային արժեքները:

31. Խառնուկների որակավորման ավելի բարձր կամ ավելի ցածր շեմերը կարող են հարմար լինել որոշ առանձին դեղամիջոցների համար՝ ելնելով գիտական հիմնավորումից և տվյալ ու հարակից միացությունների անվտանգության մասին առկա տեղեկատվությունից՝ ներառյալ դասին մասնահատուկ էֆեկտները և դեղապատրաստուկի կիրառման կլինիկական փորձը: Օրինակ՝ որակավորումն անհրաժեշտ է այն ապացույցների առկայության դեպքում, որ այդ խառնուկներն առանձին դեղապատրաստուկներում կամ դեղապատրաստուկների դեղաթերապևտիկ ամբողջական դասերում նախկինում կապված են եղել պացիենտների շրջանում անցանկալի ռեակցիաների հետ: Այդ դեպքերում կարող է պահանջվել խառնուկի որակավորման ավելի ցածր շեմ: Որակավորման ավելի բարձր շեմն ընդհակառակը կարող է հարմար լինել առանձին դեղամիջոցների համար, եթե տվյալ և հարակից միացությունների անվտանգության մասին առկա տեղեկատվությունը չի գերազանցում դեղապատրաստուկների տվյալ խմբի մասով անվտանգության մակարդակը՝ ելնելով համանման նկատառումներից (օրինակ՝ պացիենտների պոպուլյացիաներից, որոնք կիրառում են դեղապատրաստուկը, այդ դեղապատրաստուկի՝ դասին մասնահատուկ ազդեցություններից և դրա կիրառման կլինիկական փորձից): Խառնուկների որակավորման այլընտրանքային շեմերի օգտագործման մասով առաջարկությունները յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում դիտարկվում են գրանցման դոսյեի փորձաքննության շրջանակներում:

32. Լուծումների թիվ 1 սխեմայով նկարագրվում են խառնուկների որակավորման հետ կապված գործողությունները շեմային արժեքների գերազանցման դեպքում: Որոշ դեպքերում խառնուկի պարունակության նվազեցումը՝ մինչև այն մակարդակը, որը շեմային արժեքից ավելի չէ, կարող է ավելի հեշտ լինել, քան անվտանգության մասին տվյալներ տրամադրելը: Որպես այլընտրանք՝ գիտական գրականության մեջ կարող են ներկայացված լինել խառնուկի որակավորման համար բավարար տվյալներ: Դրանց բացակայության դեպքում հարկավոր է դիտարկել անվտանգության ստուգման լրացուցիչ միջոցները:

Լուծումների թիվ 1 սխեմա

Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում խառնուկների նույնականացման և որակավորման մասով լուծումների ընդունման սխեմա

Գերազանցո՞ւմ է արդյոք խառնուկի պարունակությունը նույնականացման շեմը:

Այո

Ոչ

Որակավորման հետ կապված գործողություններ չեն կատարվում

Հայտնի՞ են արդյոք մարդու համար ռիսկեր1:

Նվազեցնել խառնուկի պարունակությունը մինչև անվտանգ մակարդակ

Սահմանվա՞ծ է արդյոք կառուցվածք:

Հետագա գործողություններ չեն կատարվում

Կարելի՞ է արդյոք նվազեցնել մինչև նույնականացման (≤)շեմից ոչ ավելին2:

Կարելի՞ է արդյոք նվազեցնել մինչև որակավորման (≤)շեմից ոչ ավելին2:

Գերազանցո՞ւմ է արդյոք խառնուկի պարունակությունը որակավորման շեմը2

Գործողություններ չեն կատարվում

Հաշվի առնելով պացիենտների պոպուլյացիան և դեղամիջոցի ընդունման տևողությունը՝ դիտարկել խառնուկի որակավորման մասով հետևյալ հետազոտությունների անցկացման մասին հարցը՝

գենաթունայնության հետազոտություններ (կետային մուտացիա, քրոմոսոմային աբեռացիա)3.

ընդհանուր թունայնության հետազոտություններ (մեկ տեսակ, որպես կանոն, 14-90 օրվա ընթացքում)4.

թունայնության գնահատման հետազոտության այլ սպեցիֆիկ վերջնակետեր՝ կախված իրավիճակից

Նվազեցնել մինչև անվտանգ մակարդակը

Կա՞ արդյոք որևէ կլինիկապես կարևոր կողմնակի ազդեցություն:

Համարել որակավորված

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ



1 Օրինակ՝ այդ խառնուկի կամ դրա կառուցվածքային դասի համար անվտանգության մասին տվյալները թույլ են տալիս արդյո՞ք բացառել մարդու առողջության վրա ներգործությունը առկա կոնցենտրացիայի դեպքում:

2 Ավելի ցածր շեմային արժեքները թույլատրելի են, եթե խառնուկը չափազանց թունային է:

3 Եթե թույլատրվում է նման լուծում, ապա պետք է անցկացվի նվազագույն սքրինինգ (օրինակ՝ գենաթունայնության պոտենցիալի որոշման համար): Կետային մուտացիաների հայտնաբերման մեկ հետազոտությունը և քրոմոսոմային աբեռացիաների հայտնաբերման մեկ հետազոտությունը (in vitro պայմաններում անցկացված) համարվում են ընդունելի նվազագույն սքրինինգ:

4 Ընդհանուր թունայնության հետազոտություն անցկացնելու անհրաժեշտության դեպքում հարկավոր է նախագծել մեկ կամ մի քանի հետազոտություն, որոնք թույլ կտան համեմատել չորակավորված և որակավորված նյութերը: Հետազոտության տևողությունը պետք է հիմնվի առկա տեղեկատվության վրա, և այն պետք է անցկացվի այն տեսակների օգտագործմամբ, որոնք ամենայն հավանականությամբ թույլ կտան առավելագույնս մեծացնել պոտենցիալը՝ խառնուկի թունայնության հայտնաբերման նպատակով: Յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում հարկավոր է նախատեսել մեկ դոզայով հետազոտությունների անցկացում՝ հատկապես մեկանգամյա կիրառման դեղապատրաստուկների մասով: Ընդունված է համարել, որ հետազոտության նվազագույն տևողությունը հավասար է 14 օրվան, իսկ առավելագույն տևողությունը կազմում է 90 օր:

33. Խառնուկի որակավորման համար համապատասխան համարվող հետազոտությունների անցկացումը պայմանավորված է լինելու մի շարք գործոններով՝ ներառյալ պացիենտների պոպուլյացիան, օրական դեղաչափը, ինչպես նաև դեղապատրաստուկի ընդունման եղանակը և տևողությունը: Նման հետազոտությունները կարող են անցկացվել վերահսկվող խառնուկներ պարունակող նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի օգտագործմամբ, թեպետ մեկուսացված խառնուկների օգտագործմամբ հետազոտությունները նույնպես կարող են լինել ընդունելի:

34. Սույն պահանջները նախատեսված չեն կլինիկական հետազոտությունների մշակման փուլում կիրառելու համար, սակայն դեղապատրաստուկի մշակման ավելի ուշ փուլերին սույն պահանջներում նշված սահմանային արժեքները թույլատրվում է օգտագործել արտադրության պլանավորված արդյունաբերական գործընթացի համաձայն արտադրված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սերիաներում դիտվող նոր խառնուկների գնահատման ժամանակ: Դեղապատրաստուկի մշակման ավելի ուշ փուլերում դիտվող ցանկացած նոր խառնուկ պետք է նույնականացվի, եթե դրա մակարդակը գերազանցում է 1-ին աղյուսակում նշված նույնականացման շեմը: Նույն կերպ հարկավոր է դիտարկել խառնուկի որակավորումը, եթե դրա մակարդակը բարձր է 1-ին աղյուսակում բերված որակավորման շեմից: Խառնուկի որակավորման նպատակով անվտանգության մասով անցկացվող հետազոտությունները նախատեսված են նոր խառնուկի ներկայացուցչական քանակ պարունակող նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը նախապես որակավորված նյութի հետ համեմատելու համար: Անվտանգության մասով անցկացվող հետազոտությունները նաև կարելի է դիտարկել մեկուսացված խառնուկի նմուշի օգտագործմամբ:

Դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում խառնուկների նույնականացման և որակավորման արդյունքների հիման վրա ստացված ամփոփ տեղեկատվությունը բերված է 1-ին օրինակում:

Սույն կետում բերված օրինակները տեղեկատվական են և նախատեսված չեն գրանցման դոսյեում խառնուկների նույնականացման և որակավորման արդյունքների ներկայացման նպատակով որպես ձև օգտագործելու համար: Անհրաժեշտ է խուսափել խառնուկների նույնականացման և որակավորման արդյունքների տրամադրումից միայն չմշակված տվյալների տեսքով:

Օրինակ 1

*Օրինակ 1.1. Առավելագույն օրական դոզան կազմում է 0,5 գ*

Տեղեկացման շեմ = 0,05 %

Նույնականացման շեմ = 0,10 %

Որակավորման շեմ = 0,15 %

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Չմշակված արդյունք (%) | Ներկայացված արդյունք (%) (տեղեկացման շեմ = 0,05 %) | Խառնուկի հաշվարկված ընդհանուր օրական ստացում (կլորացված արժեք մգ-ով) | Ազդեցություն | |
| նույնականացում (արդյո՞ք գերազանցվել է 0,10 % շեմը) | որակավորում (արդյո՞ք գերազանցվել է 0,15 % շեմը) |
| 0,044 | չի նշվում | 0,2 | ոչ | ոչ |
| 0,0963 | 0,10 | 0,5 | ոչ | ոչ |
| 0,12 | 0,121 | 0,6 | այո | ոչ1 |
| 0,1649 | 0,161 | 0,8 | այո | այո[[4]](#footnote-4) |

*Օրինակ 1.2. Առավելագույն օրական դոզան կազմում է 0,8 գ*

Տեղեկացման շեմ = 0,05 %

Նույնականացման շեմ = 0,10 %

Որակավորման շեմ = ընդհանուր օրական ստացման 1,0 մգ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Չմշակված արդյունք (%) | Ներկայացված արդյունք (%) (տեղեկացման շեմ = 0,05 %) | Խառնուկների հաշվարկված ընդհանուր օրական ստացում (կլորացված արժեք մգ-ով) | Ազդեցություն | |
| նույնականացում (արդյո՞ք գերազանցվել է 0,10 % շեմը) | որակավորում (արդյո՞ք գերազանցվել է ընդհանուր օրական ստացման 1,0 մգ շեմը) |
| 0,066 | 0,07 | 0,6 | ոչ | ոչ |
| 0,124 | 0,12 | 1,0 | այո | ոչ[[5]](#footnote-5),[[6]](#footnote-6) |
| 0,143 | 0,14 | 1,1 | այո | այո1 |

III. Նոր դեղապատրաստուկներում խառնուկները

1. Ընդհանուր դրույթներ և կիրառման ոլորտը

35. Սույն բաժնում ներկայացված են քիմիական սինթեզի եղանակով ստացված և նախկինում անդամ պետություններում կամ Միության շրջանակներում չգրանցված նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերից արտադրված դեղապատրաստուկներում խառնուկների պարունակությանը և որակավորմանն առնչվող՝ դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի կազմման ուղեցույցները:

36. Սույն բաժնում դիտարկվում են նոր դեղապատրաստուկներում միայն այն խառնուկները, որոնք կամ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի դեգրադացման արգասիքներ են կամ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի՝ օժանդակ նյութերի և (կամ) փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի հետ փոխազդեցության արգասիքներ են: Նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում պարունակվող խառնուկները, որպես կանոն, ենթակա չեն հսկողության կամ որոշման նոր դեղապատրաստուկում, եթե միայն դրանք դեգրադացման արգասիքներ չեն:

37. Նոր դեղապատրաստուկի օժանդակ նյութերում պարունակվող կամ փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգից լուծամզվող (լվացվող) խառնուկները սույն բաժնում չեն դիտարկվում: Սույն բաժնի դրույթները չեն տարածվում նաև դրանց կլինիկական մշակման փուլում կիրառվող նոր դեղապատրաստուկների վրա: Սույն բաժնում չեն դիտարկվում դեղապատրաստուկների հետևյալ տեսակները՝

ա) կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական).

բ) պեպտիդային.

գ) օլիգոնուկլեոտիդային.

դ) ռադիոդեղագործական.

ե) ֆերմենտման արգասիքներ և դրանցից ստացված կիսասինթետիկ պատրաստուկներ.

զ) դեղաբուսական պատրաստուկներ և կենդանական ու բուսական ծագման չմշակված արտադրանք:

38. Սույն բաժնում ներառված չեն ցուցումներ՝

կողմնակի աղտոտիչների համար, որոնք չպետք է առկա լինեն նոր դեղապատրաստուկի մեջ.

պոլիմորֆ ձևերի համար.

էնանտիոմեր խառնուկների համար:

2. Գրանցման դոսյեում դեգրադացման արգասիքների կազմի և հսկողության մասին տեղեկատվության հավաքում և նշում

39. Հարկավոր է, որպեսզի դիմումատուն հավաքի ամփոփ տվյալներ նոր դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացի ուսումնասիրման և (կամ) կայունության հետազոտությունների ժամանակ դիտվող՝ դեգրադացման արգասիքների մասին: Այդ ամփոփ տվյալները պետք է հիմնված լինեն օժանդակ նյութերի և (կամ) փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի հետ փոխազդեցության արդյունքում գոյացող նոր դեղապատրաստուկի և խառնուկների մեջ կենսադեգրադացման հնարավոր ուղիների հավաստի գիտական գնահատման վրա: Բացի այդ՝ հարկավոր է, որպեսզի դիմումատուն հավաքի ամփոփ տվյալներ նոր դեղապատրաստուկում դեգրադացման արգասիքների հայտնաբերման նպատակով անցկացվող լաբորատոր հետազոտությունների մասին: Այդ տվյալները պետք է ներառեն մշակման ընթացքում արտադրված՝ դեղապատրաստուկների սերիաների և արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացում արտադրված սերիաների փորձարկումների արդյունքները: Հարկավոր է հիմնավորել այն խառնուկների բացառումը, որոնք դեգրադացման արգասիքներ չեն (օրինակ՝ տեխնոլոգիական խառնուկները և օժանդակ նյութերից գոյացող խառնուկները): Պետք է համեմատություն անցկացվի արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացի համար ներկայացուցչական համարվող սերիաների խառնուկների պրոֆիլի՝ մշակման մեջ օգտագործվող սերիաների խառնուկների պրոֆիլի հետ: Ցանկացած տարբերություն պետք է հիմնավորվի:

40. Դեղապատրաստուկի պահման առաջարկվող պայմաններում անցկացվող կայունության հետազոտություններում ստացված դեգրադացման ցանկացած արգասիք պետք է նույնականացվի, եթե այն առկա է 2-րդ աղյուսակում նշված նույնականացման շեմից բարձր մակարդակում: Այն դեպքում, երբ խառնուկի նույնականացումն անհնար է, դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում պետք է ներկայացվի խառնուկի նույնականացման անհաջող փորձերը ցուցադրող լաբորատոր հետազոտությունների մասին ամփոփ տեղեկատվությունը:

Աղյուսակ 2

Նոր դեղապատրաստուկներում դեգրադացման արգասիքների համար շեմային արժեքները

| Առավելագույն օրական դոզա[[7]](#footnote-7) | | Շեմային արժեք[[8]](#footnote-8) |
| --- | --- | --- |
| Դեգրադացման արգասիքների տեղեկացման շեմ | | |
| ≤ 1 գ | | 0,10 % |
| > 1 գ | | 0,05 % |
| Դեգրադացման արգասիքների նույնականացման շեմ | | |
| < 1 մգ | | 1,0 %կամ 5 մկգ ԸՕՍ[[9]](#footnote-9)  (կախված այն բանից, թե որն է ավելի քիչ) |
| 1-10 մգ | | 0,5 % կամ 20 մկգ ԸՕՍ (կախված այն բանից, թե որն է ավելի քիչ) |
| > 10 մգ – 2 գ | | 0,2 % կամ 2 մգ ԸՕՍ (կախված այն բանից, թե որն է ավելի քիչ) |
| > 2 գ | | 0,10 % |
| Դեգրադացման արգասիքների որակավորման շեմ | | |
| < 10 մգ | 1,0 % կամ 50 մկգ ԸՕՍ  (կախված այն բանից, թե որն է ավելի քիչ) | |
| 10-100 մգ | 0,5 % կամ 200 մկգ ԸՕՍ  (կախված այն բանից, թե որն է ավելի քիչ) | |
| > 100 մգ – 2 գ | 0,2 % կամ 3 մգ ԸՕՍ  (կախված այն բանից, թե որն է ավելի քիչ) | |
| > 2 գ | 0,15 % | |

41. Նոր դեղապատրաստուկներում դեգրադացման արգասիքների տեղեկացման, նույնականացման և որակավորման շեմերը, կախված առավելագույն օրական դոզայից, բերված են 2-րդ օրինակում: Փաստացի շեմային արժեքները գրաֆիկներ կառուցելիս պետք է վերցվեն 2-րդ աղյուսակից:

Օրինակ 2

*0-2500 մգ ընդգրկույթում օրական դոզաների սանդղակը*

ԱԴԲ-ում խառնուկի տոկոսը

Տեղեկացում

Նույնականացում

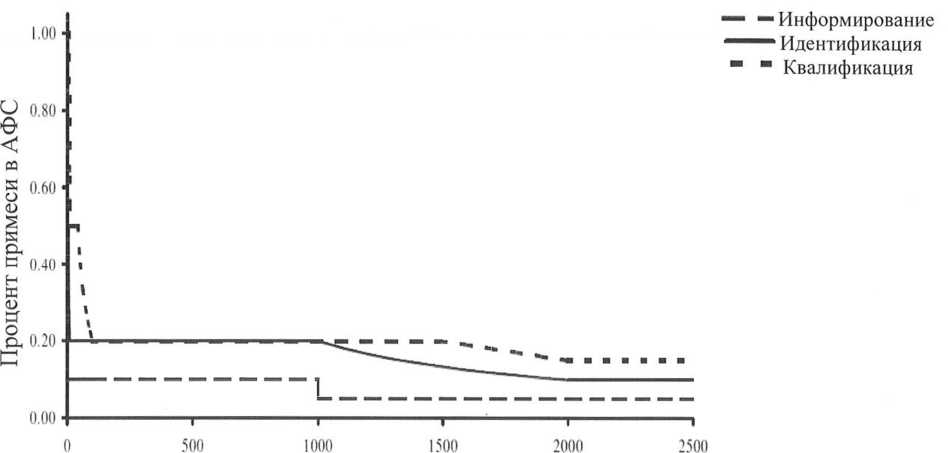
Որակավnրnւմ

ԱԴԲ-ում խառնուկի տոկոսը

Տեղեկացում

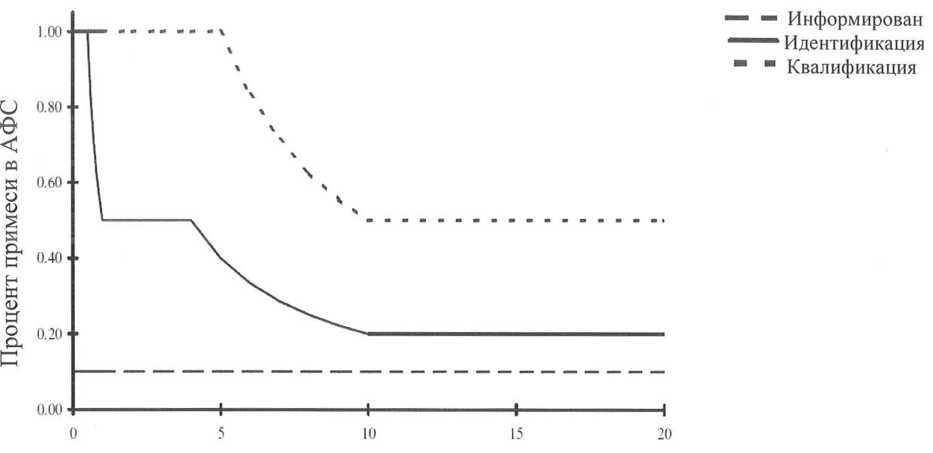
Նույնականացում

Որակավnրnւմ



ԱԴԲ-ի առավելագույն օրական դոզա, մգ-ով

*0-20 մգ ընդգրկույթում օրական դոզաների սանդղակի մեծացված մասշտաբ*



ԱԴԲ-ի առավելագույն օրական դոզա, մգ-ով

42. Նույնականացման շեմից ոչ բարձր մակարդակով առկա դեգրադացման արգասիքների նույնականացումը չի համարվում անհրաժեշտ: Ընդ որում, հարկավոր է մշակել վերլուծական մեթոդիկաներ այն հնարավոր խառնուկների համար, որոնք կարող են լինել ակտիվ և ունակ են հանգեցնելու նույնականացման շեմից ոչ բարձր թունավոր կամ անցանկալի դեղաբանական էֆեկտների: Բացառիկ դեպքերում արտադրական փորձի հիման վրա այլընտրանքային շեմային արժեքները հիմնավորելիս արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացի հետ մեկտեղ հարկավոր է դիտարկել տեխնիկական գործոնները (օրինակ՝ արտադրական հնարավորությունները, ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի՝ օժանդակ նյութերի նկատմամբ ցածր հարաբերակցությունը կամ կենդանական կամ բուսական ծագման հումք համարվող օժանդակ նյութերի օգտագործումը):

3. Վերլուծական մեթոդիկաներ

43. Դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեն պետք է ներառի փաստաթղթավորված հաստատումն այն բանի, որ վերլուծական մեթոդիկաները վալիդացված են և պիտանի՝ դեգրադացման արգասիքների պարունակության հայտնաբերման և քանակական որոշման համար: Մասնավորապես, վերլուծական մեթոդիկաները պետք է անցնեն վալիդացում՝ ցուցադրելու համար դեգրադացման մասնագրված և չմասնագրված արգասիքների մասով վերլուծական մեթոդիկայի յուրահատկությունը: Անհրաժեշտության դեպքում նման վալիդացումը պետք է ներառի սթրեսային պայմաններում պահվող նմուշներ՝ լույսի ներգործության, ջերմության ներգործության, խոնավության ներգործության տակ, թթվային հիդրոլիզի (հիմնային պայմաններում հիդրոլիզի) և օքսիդացման դեպքում: Եթե վերլուծական մեթոդիկան թույլ է տալիս վերլուծության արդյունքի գրառման մեջ դեգրադացման արգասիքներից բացի հայտնաբերել այլ վերլուծական պիկեր (օրինակ՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս, տեխնոլոգիական խառնուկներ, օժանդակ նյութեր և օժանդակ նյութերից գոյացող խառնուկներ), ապա այդպիսի պիկերը պետք է նշվեն քրոմատագրերում և դրանց ծագումը պետք է նկարագրվի վալիդացման փաստաթղթերում:

44. Վերլուծական մեթոդիկայի նպատակներով քանակական որոշման սահմանը պետք է լինի տեղեկացման շեմից ոչ բարձր (≤):

45. Դեգրադացման արգասիքների պարունակության մակարդակները պետք է որոշվեն տարբեր մեթոդներով՝ ներառյալ այն մեթոդները, որոնցով համեմատվում են դեգրադացման արգասիքի վերլուծական արձագանքը համապատասխան ստանդարտ նմուշի արձագանքի կամ ամենանոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արձագանքի հետ: Դեգրադացման արգասիքների հսկողության վերլուծական մեթոդիկաներում կիրառվող ստանդարտ նմուշները պետք է գնահատվեն և բնութագրվեն դրանց ենթադրվող օգտագործմանը համապատասխան: Դեգրադացման արգասիքների պարունակության մակարդակի գնահատման համար՝ որպես ստանդարտ նմուշ, կարող է օգտագործվել հենց ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը: Այն դեպքերում, երբ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի և դեգրադացման համապատասխան արգասիքի զգայունության գործակիցներն էականորեն տարբերվում են միմյանցից, տվյալ պրակտիկան համարվում է ընդունելի ուղղման գործակցի կիրառման պայմանով՝ հակառակ դեպքում դեգրադացման արգասիքների փաստացի պարունակությունը կգնահատվի ոչ ճիշտ: Ընդունելիության չափորոշիչները և դեգրադացման նույնականացված կամ չնույնականացված արգասիքների գնահատման համար օգտագործվող վերլուծական մեթոդիկաները հաճախ հիմնվում են վերլուծական ենթադրությունների վրա (օրինակ՝ դետեկտորի համարժեք արձագանքի): Նման ենթադրությունները պետք է նկարագրվեն դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում:

46. Պետք է վերլուծվեն նաև մշակման ընթացքում օգտագործվող վերլուծական մեթոդիկաների և դեղապատրաստուկի արդյունաբերական սերիաների մասով առաջարկվող մեթոդիկաների միջև տարբերությունները:

4. Նոր դեղապատրաստուկի սերիաներում դեգրադացման արգասիքների պարունակության մասին տեղեկացումը

47. Դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում պետք է վերլուծական արդյունքներ ներկայացվեն կլինիկական հետազոտությունների, անվտանգության և կայունության հետազոտությունների համար օգտագործվող նոր դեղապատրաստուկի բոլոր սերիաների, ինչպես նաև արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացի համար ներկայացուցչական համարվող սերիաների համար: Քանակական արդյունքները պետք է ներկայացվեն թվային արտահայտությամբ, այլ ոչ թե ընդհանուր եզրույթներով, ինչպես օրինակ՝ «համապատասխանում է», «սահմաններում» և այլն: 2-րդ աղյուսակում նշված՝ տեղեկացման շեմը գերազանցող պարունակության մակարդակով (>) դեգրադացման ցանկացած արգասիքի և նոր դեղապատրաստուկի այդ սերիաներում դիտվող՝ դեգրադացման արգասիքների գումարային պարունակության մասին տեղեկատվությունը պետք է ներկայացվի օգտագործվող վերլուծական մեթոդիկաների հետ մեկտեղ: 1,0 %-ից ցածր արդյունքները նշվում են երկու տասնորդական նշանի ճշգրտությամբ (օրինակ՝ 0,06 %, 0,13 %), 1,0 % և դրանից բարձր մակարդակում արդյունքները նշվում են մինչև մեկ տասնորդական նշան ճշգրտությամբ (օրինակ՝ 1,3 %): Արդյունքները պետք է կլորացվեն համաձայն կլորացման կանոնների՝ սույն պահանջների 63-րդ կետում բերված 3-րդ օրինակին համապատասխան: Հարկավոր է տվյալները մուտքագրել աղյուսակ (օրինակ՝ ամփոփ աղյուսակ): Դեգրադացման արգասիքներին տրվում են ծածկագրային համարներ կամ համապատասխան բնութագրեր (օրինակ՝ պահման ժամանակը): Եթե առաջարկվում է տեղեկացման ավելի բարձր շեմ, ապա այն պետք է ամբողջովին հիմնավորվի: Տեղեկացման շեմը գերազանցող մակարդակում (>) դեգրադացման բոլոր արգասիքները պետք է գումարվեն և ներկայացվեն որպես դեգրադացման արգասիքների գումարային պարունակություն:

48. Ներկայացուցչական սերիաների համար պետք է ներկայացվեն պիկերով (կամ համարժեք տվյալներով, եթե օգտագործվում են այլ վերլուծական մեթոդիկաներ) նշված քրոմատագրեր՝ ներառյալ հետազոտությունների ընթացքում, ինչպես նաև կայունության երկարաժամկետ և արագացված հետազոտություններից ստացված՝ վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացման քրոմատագրեր: Հարցման դեպքում դիմումատուն պետք է ապահովի առանձին սերիաների դեգրադացման արգասիքների ամբողջական պրոֆիլները (օրինակ՝ քրոմատագրերի տեսքով):

49. Գրանցման դոսյեում նկարագրված նոր դեղապատրաստուկի յուրաքանչյուր սերիայի համար փաստաթղթերը պետք է ներառեն հետևյալ տեղեկատվությունը՝

ա) սերիայի համարը և չափը.

բ) արտադրության ամսաթիվը.

գ) արտադրության վայրի հասցեն.

դ) արտադրական գործընթացը.

ե) փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգը.

զ) դեգրադացման արգասիքների պարունակությունը (գումարային և առանձին յուրաքանչյուր արտադրանքի).

է) դեղապատրաստուկի սերիայի նշանակությունը (օրինակ՝ կլինիկական հետազոտությունների համար, կայունության հետազոտությունների համար).

ը) օգտագործվող վերլուծական մեթոդիկային հղումը.

թ) նոր դեղապատրաստուկի մեջ օգտագործվող ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սերիայի համարը.

ժ) կայունության հետազոտությունների ժամանակ պահման պայմանները:

5. Մասնագրում դեգրադացման արգասիքների նշումը

50. Նոր դեղապատրաստուկի մասնագիրը պետք է ներառի դեգրադացման արգասիքների ցանկը, որոնք հավանաբար կգոյանան արդյունաբերական սերիաների արտադրության ընթացքում և առաջարկվող պայմաններում պահման ժամանակ: Դեգրադացման արգասիքների պրոֆիլի բնութագրերի համար հարկավոր է օգտագործել կայունության հետազոտության արդյունքները, դեգրադացման ուղիների մասին տեղեկությունները, դեղապատրաստուկի մշակման մասով հետազոտության և լաբորատոր հետազոտությունների արդյունքները: Նոր դեղապատրաստուկի մասնագրում դեգրադացման արգասիքների ընտրությունը պետք է կատարվի արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացով արտադրված սերիաներում հայտնաբերվող դեգրադացման արգասիքներից: Դեգրադացման մասնագրված արգասիքները կարող են լինել նույնականացված կամ չնույնականացված: Անհրաժեշտ է հիմնավորում ներկայացնել՝ դեգրադացման արգասիքները մասնագրում ներառելու կամ մասնագրից դրանք հանելու համար:

51. Սույն պահանջների 50-րդ կետում նշված հիմնավորումը պետք է ներառի անվտանգության, կայունության հետազոտության և կլինիկական մշակման ժամանակ օգտագործվող՝ դեղապատրաստուկի սերիաներում դիտվող՝ դեգրադացման արգասիքների պրոֆիլների նկարագրությունը, ինչպես նաև արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացի համաձայն արտադրված սերիաների դեգրադացման արգասիքների պրոֆիլի դիտարկումը: Մասնագրված նույնականացված դեգրադացման արգասիքները պետք է ներառվեն մասնագրված չնույնականացված դեգրադացման այն արգասիքների հետ մեկտեղ, որոնք գնահատվել են որպես 2-րդ աղյուսակում նշված նույնականացման շեմը գերազանցող մակարդակում (>) առկա: Դեգրադացման արգասիքների համար, որոնք, ինչպես պարզվել է, ակտիվ են և հանգեցնում են թունավոր կամ դեղաբանական էֆեկտների՝ նույնականացման շեմից ոչ բարձր մակարդակում (≤), վերլուծական մեթոդիկաներից քանակական որոշման սահմանը (հայտնաբերման սահմանը) պետք է համաչափ լինի այն նոր հետազոտվող դեղապատրաստուկի կոնցենտրացիային, որում պետք է իրականացվի դեգրադացման արգասիքների հսկողություն: Դեգրադացման չնույնականացված արգասիքների համար պետք է հստակ նշվի օգտագործվող մեթոդիկան և դեգրադացման արգասիքների մակարդակի սահմանման ժամանակ արված ենթադրությունները: Մասնագրված չնույնականացված դեգրադացման արգասիքները պետք է նկարագրվեն համապատասխան որակական վերլուծական նկարագրողական նշագրով (օրինակ՝ «դեգրադացման չնույնականացված արգասիք А», «պահման 0,9 հարաբերական ժամանակով չնույնականացված դեգրադացման արգասիք»): Նաև հարկավոր է ներառել դեգրադացման ցանկացած չմասնագրված արգասիքի համար 2-րդ աղյուսակում նշված նույնականացման շեմից ոչ բարձր (≤) ընդունելիության ընդհանուր չափորոշիչը և դեգրադացման արգասիքների գումարային պարունակության համար ընդունելիության չափորոշիչը:

52. Դեգրադացման կոնկրետ արգասիքի համար ընդունելիության չափորոշիչը պետք է սահմանվի՝ հաշվի առնելով ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում այդ արգասիքի ընդունելիության չափորոշիչը (եթե կիրառելի է), դրա որակավորման մակարդակը, կայունության հետազոտությունների կամ պիտանիության առաջարկվող ժամկետի (պահման ժամկետի) ընթացքում դրա ավելացումը, ինչպես նաև նոր դեղապատրաստուկի համար պահման առաջարկվող պայմանները: Բացի այդ՝ ընդունելիության յուրաքանչյուր չափորոշիչ պետք է սահմանվի դեգրադացման տվյալ արգասիքի որակավորված մակարդակից ոչ բարձր:

53. Անվտանգության հետ կապված հիմնախնդիրների բացակայության դեպքում դեգրադացման արգասիքների ընդունելիության չափորոշիչները պետք է հիմնվեն արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացին համապատասխան արտադրված նոր դեղապատրաստուկի սերիայի մասով ստացված տվյալների վրա՝ անհրաժեշտության դեպքում ռուտինային արտադրական և վերլուծական փոփոխությունների կատարմամբ և նոր դեղապատրաստուկի կայունության տրված բնութագրերի ապահովմամբ: Չնայած որ արտադրության ընթացքում ակնկալվում են ստանդարտ շեղումներ, սերիայից սերիա դեգրադացման արգասիքների մակարդակներում էական տարբերությունները կարող են վկայել այն մասին, որ նոր դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացը ոչ բավարար է վերահսկվում և ստուգվում (օգտագործվում է Նորմատիվ փաստաթղթի կազմման ձեռնարկի թիվ 1 հավելվածի լուծումների թիվ 5 սխեման):

54. Պարտադիր չէ, որ մինչև երկու տասնորդական նշան ճշգրտությամբ շեմային արժեքների նշումը վկայի ընդունելիության չափորոշիչների ճշգրտության մասին նաև դեգրադացման մասնագրված արգասիքների և դեգրադացման արգասիքների ընդհանուր պարունակության համար:

55. Նոր դեղապատրաստուկի մասնագրում ներառվում է դեգրադացման արգասիքների հետևյալ ցանկը (եթե կիրառելի է)՝

ա) դեգրադացման յուրաքանչյուր մասնագրված նույնականացված արգասիք.

բ) դեգրադացման յուրաքանչյուր մասնագրված չնույնականացված արգասիք.

գ) դեգրադացման ցանկացած չմասնագրված արգասիք, որի ընդունելիության չափորոշիչը կազմում է նույնականացման շեմից (≤) ոչ բարձր.

դ) դեգրադացման արգասիքների գումարային պարունակություն:

6. Դեգրադացման արգասիքների որակավորում

56. Դիմումատուն պետք է հիմնավորում տրամադրի դեգրադացման արգասիքների ընդունելիության չափորոշիչների սահմանման համար, որը ներառում է դեգրադացման արգասիքների անվտանգության գնահատում:

57. Նոր դեղապատրաստուկի մեջ առկա դեգրադացման ցանկացած արգասիքի պարունակության մակարդակը, որը պատշաճորեն ստուգվել է անվտանգության հետազոտությունների և (կամ) կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում, կհամարվի որակավորված: Այդ իսկ պատճառով՝ անվտանգության հետազոտությունների և (կամ) կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ հարկավոր է ներառել դեգրադացման արգասիքների՝ դեղապատրաստուկի համապատասխան սերիաներում փաստացի պարունակության մասին առկա ցանկացած տեղեկատվություն: Դեգրադացման արգասիքները, որոնք նաև նախակլինիկական և (կամ) կլինիկական հետազոտություններում առկա կարևոր մետաբոլիտներ են, սովորաբար համարվում են որակավորված: Դեգրադացման արգասիքները կարող են համարվել որակավորված ավելի բարձր կոնցենտրացիաներում, քան անվտանգության հետազոտություններում բերված փաստացի դոզաների և նոր դեղապատրաստուկի ենթադրվող դեղաչափի համեմատության հիման վրա անցկացվող անվտանգության հետազոտություններում կիրառվող դեգրադացման արգասիքներն են: Այդպիսի ավելի բարձր մակարդակների հիմնավորումը պետք է ներառի հետևյալ գործոնների նկարագրությունը՝

անվտանգության նախորդ հետազոտություններում և (կամ) կլինիկական հետազոտություններում ներմուծված և անվտանգ համարվող դեգրադացման արգասիքի քանակ.

դեգրադացման արգասիքի քանակի ավելացում.

անվտանգության այլ գործոններ՝ կախված իրավիճակից:

58. Եթե 2-րդ աղյուսակում նշված որակավորման շեմերը գերազանցվել են, իսկ դեգրադացման արգասիքի ընդունելիության առաջարկվող չափորոշչի որոշման համար տվյալները հասանելի չեն, ապա այդ տվյալների ստացման համար կարող են անցկացվել լրացուցիչ հետազոտություններ:

59. Դեգրադացման արգասիքների որակավորման ավելի բարձր կամ ավելի ցածր շեմերը կարող են հարմար լինել որոշ առանձին նոր դեղապատրաստուկների համար՝ ելնելով գիտական հիմնավորումից և սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիայի մակարդակից՝ ներառյալ դասին մասնահատուկ էֆեկտները և կլինիկական փորձը: Օրինակ՝ որակավորումը կարող է առանձնակի կարևոր լինել այն բանի ապացույցների առկայության դեպքում, որ դեգրադացման այդ արգասիքները որոշ նոր դեղապատրաստուկներում կամ դեղաթերապևտիկ դասերում նախկինում կապված են եղել պացիենտների շրջանում անցանկալի ռեակցիաների հետ: Այդ դեպքերում կարող է պահանջվել որակավորման ավելի ցածր շեմ: Որակավորման ավելի բարձր շեմն ընդհակառակը կարող է հարմար լինել առանձին նոր դեղապատրաստուկների համար, եթե, առկա տեղեկատվության համաձայն, տվյալ և հարակից միացությունների անվտանգության մակարդակը չի գերազանցում դեղապատրաստուկների տվյալ խմբի մասով անվտանգության մակարդակը՝ ելնելով համանման նկատառումներից (օրինակ՝ պացիենտների պոպուլյացիաներից, որոնք կիրառում են դեղապատրաստուկը, այդ դեղապատրաստուկի՝ դասին մասնահատուկ էֆեկտներից և դրա կիրառման կլինիկական փորձից): Որակավորման այլընտրանքային շեմերի մասով առաջարկությունները դիտարկվում են յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի փորձաքննության ժամանակ:

60. Լուծումների թիվ 2 սխեմայով նկարագրվում են դեգրադացման արգասիքների որակավորման հետ կապված գործողությունները՝ շեմային արժեքների գերազանցման դեպքում: Որոշ դեպքերում դեգրադացման արգասիքի պարունակության նվազումը (օրինակ՝ փաթեթավորման (խցանափակման) կամ պահման պայմանի ավելի պաշտպանված համակարգի օգտագործման դեպքում) մինչև շեմային արժեքից ոչ բարձր մակարդակը (≤) կարող է ավելի հեշտ լինել, քան անվտանգության մասին տվյալների տրամադրումը: Որպես այլընտրանք՝ գիտական գրականության մեջ կարող են ներկայացվել բավարար տվյալներ՝ դեգրադացման արգասիքի որակավորման համար: Հակառակ դեպքում հարկավոր է դիտարկել անվտանգության ստուգման լրացուցիչ միջոցները: Դեգրադացման արգասիքի որակավորման համար համապատասխան համարվող հետազոտությունների անցկացումը պայմանավորված է լինելու մի շարք գործոններով՝ ներառյալ պացիենտների պոպուլյացիան, օրական դեղաչափը, ինչպես նաև նոր դեղապատրաստուկի ընդունման եղանակը և տևողությունը: Նման հետազոտությունները կարող են անցկացվել դեգրադացման վերահսկվող արգասիքներ պարունակող նոր դեղապատրաստուկի օգտագործմամբ, թեպետ դեգրադացման մեկուսացված արգասիքների օգտագործմամբ հետազոտությունները նույնպես կարող են ընդունելի լինել:

Լուծումների թիվ 2 սխեմա

Նոր դեղապատրաստուկներում դեգրադացման արգասիքների նույնականացման և որակավորման մասով լուծումների ընդունում

Կա՞ն արդյոք որևէ կլինիկապես կարևոր կողմնակի էֆեկտներ:

Նվազեցնե՞լ մինչև որակավորման շեմից ոչ բարձր մակարդակը1(≤):

Հայտնի՞ են արդյոք մարդու համար ռիսկեր2:

Գերազանցու՞մ է արդյոք դեգրադացման արգասիքի պարունակությունը նույնականացման շեմը:1

Այո

Ոչ

Գործողություններ չեն կատարվում

Հայտնի՞ են արդյոք մարդու համար ռիսկեր2:

Նվազեցնել պարունակությունը` մինչև անվտանգ մակարդակը

Հետագա գործողություններ չեն կատարվում

Նվազեցնե՞լ մինչև նույնականացման շեմից ոչ բարձր մակարդակը1 (≤):

Գերազանցու՞մ է արդյոք դեգրադացման արգասիքի պարունակությունը որակավորման շեմը1:

Գործողություններ չեն կատարվում

Հաշվի առնելով պացիենտների պոպուլյացիան և դեղամիջոցի ընդունման տևողությունը՝ դիտարկել հետևյալ հետազոտությունների անցկացման մասին հարցը՝

գենաթունայնության հետազոտություններ (կետային մուտացիա, քրոմոսոմային աբեռացիա)3.

ընդհանուր թունայնության հետազոտություններ (մեկ տեսակ, որպես կանոն, 14-90 օրվա ընթացքում)4.

թունայնության գնահատման հետազոտության այլ սպեցիֆիկ վերջնակետեր` կախված իրավիճակից

Նվազեցնել մինչև անվտանգ մակարդակը

Համարել որակավորված

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Ոչ

Ոչ

Ոչ

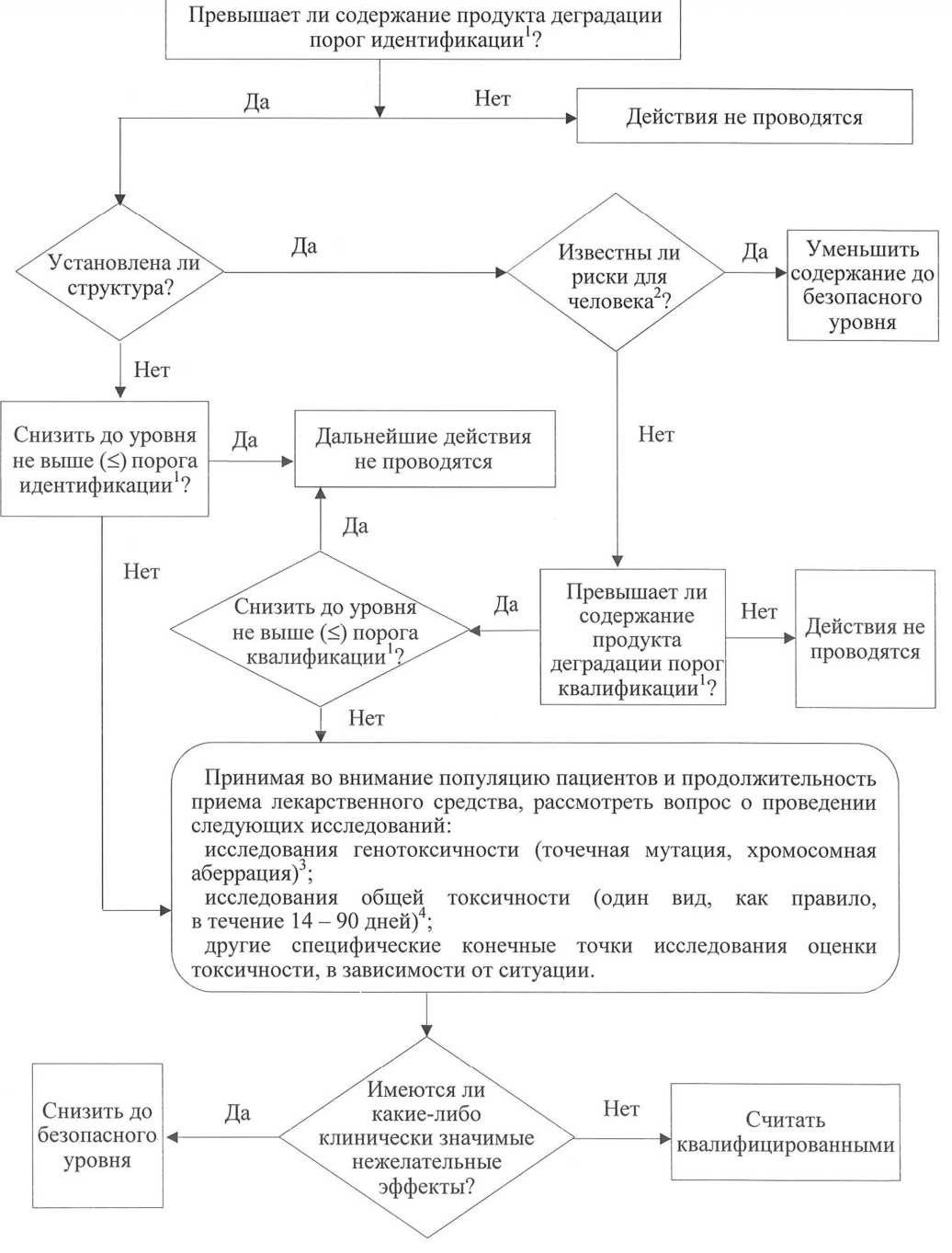
Ոչ

Ոչ

Ոչ

Այո

Սահմանվա՞ծ է արդյոք կառուցվածք:



1 Ավելի ցածր շեմային արժեքները կարող են համարվել ընդունելի, եթե դեգրադացման արգասիքը բարձր թունային է:

2 Օրինակ՝ թու՞յլ են տալիս արդյոք այդ դեգրադացման արգասիքի կամ դրա կառուցվածքային դասի համար անվտանգության մասին տվյալները բացառել առկա կոնցենտրացիայի դեպքում մարդու առողջության վրա ներգործությունը:

3 Եթե նպատակահարմար է, պետք է անցկացվի նվազագույն սքրինինգ (օրինակ՝ գենաթունայնության պոտենցիալի որոշման համար): Կետային մուտացիաների հայտնաբերման մեկ հետազոտությունը և քրոմոսոմային աբեռացիաների հայտնաբերման մեկ հետազոտությունը (երկուսն էլ անցկացվում են in vitro պայմաններում) համարվում են ընդունելի նվազագույն սքրինինգ:

4 Ընդհանուր թունայնության հետազոտություն անցկացնելու անհրաժեշտության դեպքում հարկավոր է նախագծել մեկ կամ մի քանի հետազոտություն, որոնք թույլ կտան համեմատել չորակավորված և որակավորված նյութերը: Հետազոտության տևողությունը պետք է հիմնվի համապատասխան տեղեկատվության վրա, և այն պետք է անցկացվի այն տեսակների օգտագործմամբ, որոնք, ամենայն հավանականությամբ, թույլ կտան առավելագույնս մեծացնել պոտենցիալը՝ դեգրադացման արգասիքի թունայնության հայտնաբերման նպատակով: Յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում կարող է նպատակահարմար լինել մեկ դոզայով հետազոտությունների անցկացումը, հատկապես` մեկանգամյա կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների նկատմամբ: Ընդհանուր կանոնի համաձայն համարվում է, որ հետազոտության նվազագույն տևողությունը հավասար է 14 օրվան, իսկ առավելագույն տևողությունը կազմում է 90 օր:

61. Սույն պահանջներով նախատեսված շեմային արժեքների որոշման նկատմամբ մոտեցումը նախատեսված չէ կլինիկական հետազոտության փուլում կիրառման համար, սակայն կիրառելի է դեգրադացման նոր արգասիքների գնահատման դեպքում, որոնք դիտվում են՝

արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացով արտադրված նոր դեղապատրաստուկների սերիաներում.

դեղապատրաստուկի մշակման ավելի ուշ փուլերում:

Դեղապատրաստուկի մշակման ավելի ուշ փուլերում դիտվող՝ դեգրադացման ցանկացած նոր արգասիք պետք է նույնականացվի, եթե դրա մակարդակը գերազանցում է 2-րդ աղյուսակում նշված նույնականացման շեմը (>): Նույն կերպ հարկավոր է դիտարկել դեգրադացման արգասիքի որակավորումը, եթե դրա մակարդակը գերազանցում է 2-րդ աղյուսակում նշված որակավորման շեմը (>):

62. Անվտանգության մասով հետազոտությունները նախատեսված են նոր դեղապատրաստուկի կամ դեգրադացման արգասիքի ներկայացուցչական մակարդակ պարունակող նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի անվտանգության հետազոտության արդյունքների՝ նախապես որակավորված նյութի հետ համեմատման տվյալները տրամադրելու համար: Կարող են դիտարկվել նաև դեգրադացման մեկուսացված արգասիքների օգտագործմամբ հետազոտությունները:

63. Գրանցման դոսյեում դեգրադացման արգասիքների նույնականացման և որակավորման արդյունքների հիման վրա ստացված ամփոփ տեղեկատվության տրամադրման մասին տեղեկատվությունը բերված է 3-րդ օրինակում:

Սույն կետում բերված օրինակները տեղեկատվական են և նախատեսված չեն գրանցման դոսյեում խառնուկների նույնականացման և որակավորման արդյունքների ներկայացման նպատակով որպես ձև օգտագործելու համար: Անհրաժեշտ է խուսափել խառնուկների նույնականացման և որակավորման արդյունքները միայն չմշակված տվյալների տեսքով ներկայացնելուց:

Օրինակ 3

*Օրինակ 3.1. Առավելագույն օրական դոզան կազմում է 50 մգ*

Տեղեկացման շեմ՝ 0,1 %

Նույնականացման շեմ՝ 0,2 %

Որակավորման շեմ՝ 200 մկգ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Չմշակված արդյունքներ (%) | Ներկայացված արդյունք (%) (տեղեկացման շեմ = 0,1%) | Դեգրադացման արգասիքի ընդհանուր օրական ստացում (կլորացված արժեք մկգ-ով) | Ազդեցություն | |
| նույնականացում (արդյո՞ք գերազանցվել է 0,2 % շեմը) | որակավորում (արդյո՞ք գերազանցվել է ընդհանուր օրական ստացման 200 մկգ շեմը) |
| 0,04 | չի նշվում | 20 | ոչ | ոչ |
| 0,2143 | 0,2 | 100 | ոչ | ոչ |
| 0,349 | 0,31 | 150 | այո | ոչ1 |
| 0,550 | 0,61 | 300 | այո | այո[[10]](#footnote-10) |

*Օրինակ 3.2. Առավելագույն օրական դոզան կազմում է 1,9 գ*

Տեղեկացման շեմ՝ 0,05 %

Նույնականացման շեմ՝ 2 մգ

Որակավորման շեմ՝ 3 մգ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Չմշակված արդյունք (%) | Ներկայացված արդյունք (%) (տեղեկացման շեմ = 0,05 %) | Դեգրադացման արգասիքի ընդհանուր օրական ստացում (կլորացված արժեք մկգ-ով) | Ազդեցություն | |
| նույնականացում (արդյո՞ք գերազանցվել է ընդհանուր օրական ստացման 2 մգ շեմը) | որակավորում (արդյո՞ք գերազանցվել է ընդհանուր օրական ստացման 3 մգ շեմը) |
| 0,049 | չի նշվում | 1 | ոչ | ոչ |
| 0,079 | 0,08 | 2 | ոչ | ոչ |
| 0,183 | 0,181 | 3 | այո | ոչ[[11]](#footnote-11) [[12]](#footnote-12) |
| 0,192 | 0,191 | 4 | այո | այո1 |

IV. Մնացորդային լուծիչներ

1. Ընդհանուր դրույթներ և կիրառման ոլորտը

64. Սույն բաժնում բերված են պացիենտի անվտանգությանը և լուծիչի թունաբանական հատկություններին առնչվող՝ դեղամիջոցներում և օժանդակ նյութերում մնացորդային լուծիչների ընդունելի պարունակության մասով ցուցումները: Արտադրության ընթացքում անհրաժեշտ է ապահովել ավելի պակաս թունայնություն ունեցող լուծիչների օգտագործումը:

65. Լուծիչները չեն կարող ամբողջությամբ հեռացվել արտադրական մեթոդների օգնությամբ: Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արտադրման ժամանակ լուծիչի ընտրությունը կարող է մեծացնել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի ելքը կամ ազդել դրա բնութագրերի վրա, ինչպիսիք են՝ բյուրեղային ձևը, մաքրությունը և լուծելիությունը, այս իսկ պատճառով լուծիչը որոշ դեպքերում կարող է լինել սինթեզի գործընթացի կրիտիկական պարամետր: Սույն բաժնում չեն դիտարկվում սոլվատները, ինչպես նաև որպես օժանդակ նյութեր կանխամտածված օգտագործվող լուծիչները: Դրա հետ մեկտեղ դեղապատրաստուկներում այդ լուծիչների պարունակությունն անհրաժեշտ է գնահատել և հիմնավորել:

66. Քանի որ մնացորդային լուծիչները չունեն օգտակար թերապևտիկ ազդեցություն, դրանք բոլորը ենթակա են հեռացման՝ որոշելու համար համապատասխանությունը դեղապատրաստուկի մասնագրի պահանջներին, Պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների պահանջներին կամ դեղապատրաստուկների որակին ներկայացվող պահանջներ պարունակող՝ Միության մարմինների այլ ակտերին: Դեղապատրաստուկի մեջ մնացորդային լուծիչների պարունակությունը չպետք է գերազանցի դեղապատրաստուկի անվտանգության մասին տվյալներով հիմնավորված արժեքները: Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր, օժանդակ նյութեր և դեղապատրաստուկներ արտադրելիս հարկավոր է խուսափել բարձր թունայնություն ունեցող լուծիչների օգտագործումից (1-ին դաս, 5-րդ աղյուսակ), բացառությամբ այն դեպքերի, եթե բացակայում է հիմնավորումը «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության գնահատման ընդունելիության տեսանկյունից: Ավելի պակաս բարձր թունայնություն ունեցող լուծիչների օգտագործումը (2-րդ դաս, 6-րդ աղյուսակ) անհրաժեշտ է սահմանափակել՝ կանխելու համար պացիենտների շրջանում հնարավոր անցանկալի ռեակցիաների առաջացումը: Առավել նպատակահարմար է ցածր թունայնությամբ լուծիչների օգտագործումը (3-րդ դաս, 7-րդ աղյուսակ): Սույն պահանջներում նկարագրված լուծիչների ամբողջական ցանկը ներկայացված է թիվ 1 հավելվածում:

67. Լուծիչների ցանկը սպառիչ չէ, հետագայում դրանում կարող են ներառվել այլ լուծիչներ: Անվտանգության մասին նոր տվյալներն ի հայտ գալուն պես 1-ին և 2-րդ դասերի լուծիչների մասով առաջարկվող սահմանները կամ դրանց դասակարգային պատկանելությունը կարող են փոփոխվել: Ցանկում չներառված նոր լուծիչ պարունակող նոր դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում կիրառման անվտանգության հիմնավորումը հարկավոր է կատարել սույն պահանջների դրույթներին համապատասխան:

68. Սույն բաժնի կիրառման ոլորտը ներառում է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում, օժանդակ նյութերում և դեղապատրաստուկներում պարունակվող մնացորդային լուծիչներ: Եթե հայտնի է, որ արտադրության կամ մաքրման գործընթացներն իրականացվում են այդ լուծիչների առկայությամբ, ապա անհրաժեշտ է վերահսկել դրանց պարունակությունը: Հարկավոր է որոշել այն լուծիչները, որոնք օգտագործվում կամ գոյանում են ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի, օժանդակ նյութերի կամ դեղապատրաստուկների արտադրման կամ մաքրման ընթացքում: Եթե հաշվարկների հիման վրա մնացորդային լուծիչների կոնցենտրացիան չի գերազանցում սույն բաժնի 3-րդ ենթաբաժնում բերված թույլատրելի սահմանը, ապա մնացորդային լուծիչների պարունակության մասով դեղապատրաստուկի փորձարկումների անցկացում չի պահանջվում: Եթե մնացորդային լուծիչների հաշվարկային կոնցենտրացիան հավասար կամ ցածր է սույն պահանջներում բերված թույլատրելի սահմանից, ապա մնացորդային լուծիչների մասով դեղապատրաստուկի հետազոտության անցկացում չի պահանջվում: Եթե մնացորդային լուծիչների հաշվարկային կոնցենտրացիան բարձր է առաջարկվող թույլատրելի սահմանից, ապա անհրաժեշտ է մնացորդային լուծիչների պարունակության մասով դեղապատրաստուկի հսկողության անցկացում՝ պարզելու համար՝ նպաստում է արդյոք արտադրության գործընթացը տվյալ լուծիչի մակարդակի՝ մինչև ընդունելի մակարդակ նվազմանը: Դեղապատրաստուկի հետազոտության անցկացումը նաև անհրաժեշտ է, եթե լուծիչն օգտագործվում է դրա արտադրման ընթացքում:

69. Սույն բաժնի դրույթները չեն տարածվում հնարավոր նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի, օժանդակ նյութերի, կլինիկական հետազոտությունների փուլում գտնվող դեղապատրաստուկների և գրանցված դեղապատրաստուկների վրա:

70. Սույն բաժնի դրույթները տարածվում են դեղապատրաստուկների բոլոր դեղաձևերի վրա՝ անկախ դրանց ներմուծման ուղիներից: Դեղապատրաստուկի կարճաժամկետ (30 օր կամ պակաս) կամ արտաքին կիրառման դեպքերում թույլատրվում է մնացորդային լուծիչների ավելի բարձր պարունակություն: Այդ մակարդակների գնահատումն անցկացվում է յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում:

2. Մնացորդային լուծիչների գնահատման ընդհանուր սկզբունքները

Ըստ ռիսկի աստիճանի մնացորդային լուծիչների դասակարգում

71. Սույն պահանջներում թունային քիմիական ռեակտիվների ներգործության թույլատրելի նորմերի նկարագրման համար օգտագործվող «թույլատրելի օրական ներգործություն» հասկացությունը Քիմիական անվտանգության միջազգային ծրագրի (International Program on Chemical Safety, IPCS) «առավելագույն թույլատրելի օրական սպառում» և Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) «օրական սպառման ընդունելի մակարդակ» հասկացությունների համարժեքն է և հաշվարկների ժամանակ կարող է փոխարինվել այդ ցուցանիշների արժեքներով:

72. Սույն պահանջների թիվ 1 հավելվածում բերված և մարդու առողջության համար հնարավոր ռիսկի աստիճանի առկայության մասով գնահատում անցած մնացորդային լուծիչները բաժանվում են հետևյալ դասերի՝

ա) դաս 1 «Լուծիչներ, որոնց օգտագործումից անհրաժեշտ է խուսափել (բարձր թունային լուծիչներ)»: Նշված դասին են պատկանում մարդու համար հայտնի քաղցկեղածնությամբ, դրա առկայության բարձր հավանականությամբ և շրջակա միջավայրի համար վտանգավոր լուծիչները.

բ) դաս 2 «Լուծիչներ, որոնց օգտագործումն անհրաժեշտ է սահմանափակել (ոչ գենաթունային լուծիչներ)»: Նշված դասին են պատկանում կենդանիների համար ոչ գենաթունային քաղցկեղածնությամբ օժտված լուծիչները կամ այնպիսի անդառնալի երևույթների հնարավոր պատճառ հանդիսացող լուծիչներ, ինչպիսիք են նեյրոթունայնությունը կամ տերատոգենությունը (ենթադրվող քաղցկեղածնությամբ օժտված), ինչպես նաև ենթադրվող էական, սակայն դառնալի թունային ազդեցություն ունեցող լուծիչները.

գ) դաս 3 «Ցածր թունայնության լուծիչներ (թույլ թունային լուծիչներ)»: Նշված դասին են պատկանում մարդու համար ցածր թունայնությամբ լուծիչները, որոնց համար չի պահանջվում սահմանել մարդու առողջության համար ռիսկի մասին տեղեկատվությամբ պայմանավորված դրանց սահմանային պարունակությունը և որոնց թույլատրելի օրական ներգործության մակարդակը կազմում է 50 և ավելի մգ/օր:

Մնացորդային լուծիչների թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման մեթոդներ

73. Մնացորդային լուծիչների թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման մեթոդները ներկայացված են սույն պահանջների թիվ 3 հավելվածում:

Դեղամիջոցում 2-րդ դասի լուծիչների սահմանային պարունակության հաշվարկման եղանակներ

74. 2-րդ դասի լուծիչների սահմանային պարունակության սահմանման համար կիրառվում են հաշվարկման հետևյալ եղանակները՝

եղանակ 1. Օգտագործվում են կոնցենտրացիայի թույլատրելի նորմեր (ppm-ով) (6-րդ աղյուսակ), որոնք հաշվարկվել են ըստ հետևյալ բանաձևի (ելնելով այն ենթադրությունից, որ դեղապատրաստուկի օրական օգտագործումը կազմում է 10 գ)՝

Մնացորդային լուծիչների այդ թույլատրելի նորմերը դիտարկվում են որպես ընդունելի՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի, օժանդակ նյութերի և դեղապատրաստուկների համար: Այդ իսկ պատճառով այդ եղանակը թույլատրվում է կիրառել, եթե օրական դոզան հայտնի չէ կամ որոշված չէ: Եթե օժանդակ նյութերում կամ դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ մտնող ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում մնացորդային լուծիչների պարունակությունը չի գերազանցում 1-ին եղանակի օգտագործմամբ սահմանված թույլատրելի նորման, ապա թույլատրվում է այդ բաղադրիչների օգտագործումը ցանկացած համամասնությամբ: Եթե դեղամիջոցի օրական դեղաչափը չի գերազանցում 10 գ-ը, ապա հետագա հաշվարկներ չեն պահանջվում: 10 գ-ը գերազանցող դեղաչափերով ընդունվող դեղապատրաստուկներում մնացորդային լուծիչների սահմանային պարունակությունը պետք է որոշվի 2-րդ եղանակի օգտագործմամբ.

եղանակ 2. Կիրառվում է այն դեպքում, երբ չկա անհրաժեշտություն, որպեսզի դեղապատրաստուկի յուրաքանչյուր բաղադրիչում մնացորդային լուծիչների պարունակությունը համապատասխանի 1-ին եղանակի օգտագործմամբ հաշվարկված թույլատրելի նորմերին: Այդ եղանակի կիրառման դեպքում դեղապատրաստուկի մեջ մնացորդային լուծիչի պարունակության սահմանային մակարդակը անհրաժեշտ է որոշել սույն կետում նշված բանաձևով՝ օգտագործելով 6-րդ աղյուսակում բերված օրական ներգործության (մգ/օր) թույլատրելի ցուցանիշը և դեղապատրաստուկի առավելագույն օրական դեղաչափի հայտնի արժեքը: Նման թույլատրելի նորմերն ընդունելի են՝ պայմանով, որ ցույց է տրված մնացորդային լուծիչի մինչև նվազագույն պարունակության նվազումը, որն ապահովվում է գործնականում: Թույլատրելի նորմերը պետք է իրագործելի լինեն անհրաժեշտ վերլուծական ճշգրտության, արտադրական հնարավորությունների, արտադրական գործընթացի ռուտինային փոփոխությունների առումով, ինչպես նաև պետք է բավարարեն արդի արտադրական ստանդարտները:

2-րդ եղանակով նախատեսվում է դեղապատրաստուկի յուրաքանչյուր բաղադրիչում առկա մնացորդային լուծիչի քանակության գումարում: Լուծիչի գումարային պարունակությունն օրական պետք է թույլատրելի օրական ներգործությունից ցածր լինի:

Սույն պահանջների 75-րդ և 76-րդ կետերում օրինակներով դիտարկվել է 1-ին և 2-րդ եղանակների օգտագործումը դեղապատրաստուկում ացետոնիտրիլի սահմանային պարունակության հաշվարկման համար:

75. Օրինակ 1. Ացետոնիտրիլի համար թույլատրելի օրական ներգործությունը կազմում է 4,1 մգ/օր: Այսպիսով, 1-ին եղանակի օգտագործմամբ դրա թույլատրելի նորման կազմում է 410 ppm: Դեղապատրաստուկի առավելագույն սպառվող զանգվածն օրական կազմում է 5,0 գ: Դեղապատրաստուկը պարունակում է երկու օժանդակ նյութ: Դեղապատրաստուկի բաղադրությունը և ացետոնիտրիլի հաշվարկային սահմանային պարունակությունը բերված են 3-րդ աղյուսակում:

Աղյուսակ 3

Դեղապատրաստուկի բաղադրությունը և ացետոնիտրիլի հաշվարկային սահմանային պարունակությունը

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Բաղադրիչը | Քանակը բաղադրության մեջ, գ | Ացետոնիտրիլի պարունակությունը, ppm | Օրական ներգործությունը, մգ |
| Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս | 0,3 | 800 | 0,24 |
| Օժանդակ նյութ 1 | 0,9 | 400 | 0,36 |
| Օժանդակ նյութ 2 | 3,8 | 800 | 3,04 |
| Դեղապատրաստուկ | 5,0 | 728 | 3,64 |

1-ին օժանդակ նյութում ացետոնիտրիլի կոնցենտրացիան չի գերազանցում 74-րդ կետում նշված 1-ին եղանակով սահմանված թույլատրելի նորման, սակայն դրա կոնցենտրացիան ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում, 2-րդ օժանդակ նյութում և դեղապատրաստուկում չի համապատասխանում սահմանված նորմին: Քանի որ 2-րդ եղանակի օգտագործմամբ սահմանված՝ ացետոնիտրիլի պարունակությունը դեղապատրաստուկում չի գերազանցում 4,1 մգ/օր թույլատրելի օրական նորման, ապա պետք է գալ այն եզրակացության, որ դեղապատրաստուկում մնացորդային լուծիչի պարունակությունը համապատասխանում է սույն պահանջներին:

76. Օրինակ 2. Դեղապատրաստուկի առավելագույն օգտագործվող զանգվածն օրական կազմում է 5,0 գ: Դեղապատրաստուկը պարունակում է երկու օժանդակ նյութ: Դեղապատրաստուկի բաղադրությունը և ացետոնիտրիլի հաշվարկային սահմանային պարունակությունը բերված են 4-րդ աղյուսակում:

Աղյուսակ 4

Դեղապատրաստուկի բաղադրությունը և ացետոնիտրիլի հաշվարկային սահմանային պարունակությունը

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Բաղադրիչը | Քանակը բաղադրության մեջ, գ | Ացետոնիտրիլի պարունակությունը, ppm | Օրական ներգործությունը, մգ |
| Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս | 0,3 | 800 | 0,24 |
| Օժանդակ նյութ 1 | 0,9 | 2000 | 1,80 |
| Օժանդակ նյութ 2 | 3,8 | 800 | 3,04 |
| Դեղապատրաստուկ | 5,0 | 1016 | 5,08 |

Տվյալ օրինակում ացետոնիտրիլի կոնցենտրացիան դեղապատրաստուկում չի գերազանցում ինչպես 1-ին եղանակի օգտագործմամբ, այնպես էլ 2-րդ եղանակի օգտագործմամբ սահմանված թույլատրելի նորման: Արտադրողը պետք է անցկացնի դեղապատրաստուկի փորձարկումներ՝ որոշելու համար, արդյոք արտադրության ընթացքում նվազում է ացետոնիտրիլի պարունակությունը: Եթե ացետոնիտրիլի պարունակությունը չի նվազում արտադրության ընթացքում մինչև թույլատրելի նորմը, ապա արտադրողը պետք է միջոցներ ձեռնարկի՝ դեղապատրաստուկում ացետոնիտրիլի կոնցենտրացիան նվազեցնելու համար: Եթե ձեռնարկված միջոցները թույլ չեն տալիս նվազեցնել մնացորդային լուծիչի պարունակությունը, ապա բացառիկ դեպքերում արտադրողը կարող է հաշվետվություն նախապատրաստել՝ լուծիչի պարունակությունը մինչև թույլատրելի նորման նվազեցնելուն ուղղված ձեռնարկված միջոցների մասին, և կատարել «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության վերլուծություն՝ մնացորդային լուծիչի ավելի բարձր պարունակություն ունեցող դեղապատրաստուկի գրանցման թույլտվություն ստանալու համար:

Վերլուծական մեթոդիկաներ

77. Մնացորդային լուծիչները, որպես կանոն, որոշվում են քրոմատագրման մեթոդների օգտագործմամբ (օրինակ՝ գազային քրոմատագրման): Մնացորդային լուծիչների պարունակությունը որոշելու համար կարող են օգտագործվել Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի 2020 թվականի օգոստոսի 11-ի թիվ 100 որոշմամբ հաստատված՝ Եվրասիական տնտեսական միության դեղագրքում (այսուհետ՝ Միության դեղագիրք) բերված մեթոդիկաները, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերում նկարագրված մեթոդիկաները: Արտադրողներն իրավունք ունեն կոնկրետ դեղապատրաստուկի համար ընտրելու առավել հարմար վալիդացված վերլուծական մեթոդիկա: Միայն 3-րդ դասի լուծիչների առկայության դեպքում թույլատրվում է հսկողության ոչ սպեցիֆիկ մեթոդների կիրառում (օրինակ՝ չորացման ժամանակ զանգվածի կորուստ):

78. Մնացորդային լուծիչների հսկողության մեթոդիկաների վալիդացումն անցկացվում է Դեղամիջոցների փորձարկումների անցկացման վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացման ձեռնարկին համապատասխան:

Մնացորդային լուծիչների պարունակության   
մասին տեղեկատվություն

79. Սույն պահանջների դրույթների կատարման նպատակով դեղապատրաստուկներ արտադրողը պետք է ունենա օժանդակ նյութերում և ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում մնացորդային լուծիչների պարունակության մասին ճշգրիտ տեղեկատվություն: Մնացորդային լուծիչների պարունակության մասին տեղեկատվությունը, որը կարող է փոխանցվել դեղամիջոցներ արտադրողի կողմից ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կամ օժանդակ նյութերի մատակարարից (արտադրողներից), կարող է ներկայացվել հետևյալ տարբերակներով՝

ա) կարող են առկա լինել միայն 3-րդ դասի մնացորդային լուծիչներ: Չորացման ժամանակ զանգվածի կորուստը 0,5 %-ից պակաս է.

բ) կարող են առկա լինել միայն 2-րդ դասի մնացորդային լուծիչներ: Դրանցից յուրաքանչյուրի պարունակությունը չի գերազանցում 1-ին եղանակի կիրառմամբ հաշվարկված սահմանային պարունակությունը (այնուհետև մատակարարը նշում է մնացորդային լուծիչներից յուրաքանչյուրի անվանումը).

գ) կարող են առկա լինել 2-րդ և 3-րդ դասերի մնացորդային լուծիչներ: 2-րդ դասի լուծիչներից յուրաքանչյուրի պարունակությունը չի գերազանցում 1-ին եղանակի կիրառմամբ հաշվարկված սահմանային պարունակությունը, իսկ 3-րդ դասի լուծիչների պարունակությունը կազմում է առնվազն 0,5 %:

80. 1-ին դասի մնացորդային լուծիչների առկայության դեպքում դրանցից յուրաքանչյուրը պետք է նույնականացվի և քանակապես որոշվի:

81. 1-ին եղանակի կիրառմամբ հաշվարկված սահմանային պարունակության մակարդակից բարձր քանակությամբ 2-րդ դասի մնացորդային լուծիչների առկայության դեպքում, կամ եթե 3-րդ դասի մնացորդային լուծիչների պարունակությունը գերազանցում է 0,5 %-ը, ապա դրանցից յուրաքանչյուրը պետք է նույնականացվի և քանակապես որոշվի:

82. 79-81-րդ կետերում բերված ցուցումները վերաբերում են ինչպես արտադրության եզրափակիչ փուլում օգտագործվող լուծիչներին, այնպես էլ այն լուծիչներին, որոնք օգտագործվում են արտադրության վաղ փուլերում և ամբողջովին չեն հեռացվում արտադրության հաստատված (վալիդացված) գործընթացով:

3. Մնացորդային լուծիչների սահմանային պարունակություն

Լուծիչներ, որոնց օգտագործումից անհրաժեշտ է խուսափել

83. 1-ին դասի լուծիչները չպետք է օգտագործվեն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի, օժանդակ նյութերի և դեղապատրաստուկների արտադրությունում բարձր թունայնության և շրջակա միջավայրի վրա վնասակար ներգործության պատճառով: Սակայն, եթե 1-ին դասի լուծիչների օգտագործումն անխուսափելի է էական թերապևտիկ էֆեկտ ունեցող դեղապատրաստուկի արտադրության համար, ապա դրանց սահմանային պարունակությունը պետք է սահմանափակվի 5-րդ աղյուսակին համապատասխան՝ այլ հիմնավորման բացակայության դեպքում: 1,1,1-տրիքլորէթանը ներառված է 5-րդ աղյուսակում, քանի որ վտանգ է ներկայացնում շրջակա միջավայրի համար: 1500 ppm կոնցենտրացիայի սահմանված թույլատրելի սահմանը հիմնված է անվտանգության մասին տվյալների ամփոփ նկարագրի վրա:

Աղյուսակ 5

1-ին դասի լուծիչները ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում, օժանդակ նյութերում և դեղապատրաստուկներում (լուծիչներ, որոնց օգտագործումից անհրաժեշտ է խուսափել)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Լուծիչ | Կոնցենտրացիայի սահման, ppm | Ազդեցություն |
| Բենզոլ | 2 | քաղցկեղածին է |
| Տետրաքլորմեթան | 4 | թունային է և վտանգավոր է շրջակա միջավայրի համար |
| 1,2-դիքլորէթան | 5 | թունային է |
| 1,1-դիքլորէթան | 8 | թունային է |
| 1,1,1-տրիքլորէթան | 1500 | վտանգավոր է շրջակա միջավայրի համար |

Լուծիչներ, որոնց օգտագործումն անհրաժեշտ է սահմանափակել

84. 6-րդ աղյուսակում բերված 2-րդ դասի լուծիչների պարունակությունն անհրաժեշտ է սահմանափակել դեղամիջոցներում թունայնության հետևանքով: Թույլատրելի օրական ներգործության տվյալները բերված են մինչև 0,1 մգ/օր ճշգրտությամբ, իսկ դրանց կոնցենտրացիայի սահմանը՝ մինչև 10 ppm: Սահմանված արժեքները չեն արտացոլում որոշման անհրաժեշտ վերլուծական ճշգրտությունը: Ճշգրտությունը պետք է սահմանվի մեթոդիկաների վալիդացման ընթացքում:

Աղյուսակ 6

2-րդ դասի լուծիչները ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում, օժանդակ նյութերում և դեղապատրաստուկներում

| Լուծիչ | Թույլատրելի օրական ներգործություն, մգ/օր | Կոնցենտրացիայի սահման, ppm |
| --- | --- | --- |
| Ացետոնիտրիլ | 4,1 | 410 |
| Հեքսան | 2,9 | 290 |
| N,N-դիմեթիլացետամիդ | 10,9 | 1090 |
| N,N-դիմեթիլֆորմամիդ | 8,8 | 880 |
| 1,2-դիմեթօքսիէթան | 1 | 100 |
| 1,4-դիօքսան | 3,8 | 380 |
| Դիքլորմեթան | 6 | 600 |
| 1,2-դիքլորէթեն | 18,7 | 1870 |
| Քսիլոլ[[13]](#footnote-13)\* | 21,7 | 2170 |
| Կումոլ | 0,7 | 70 |
| Մեթանոլ | 30 | 3000 |
| Մեթիլբութիլկետոն | 0,5 | 50 |
| Մեթիլիզոբութիլկետոն | 45 | 4500 |
| N-մեթիլպիրրոլիդոն | 5,3 | 530 |
| Մեթիլցիկլոհեքսան | 11,8 | 1180 |
| 2-մետօքսիէթանոլ | 0,5 | 50 |
| Նիտրոմեթան | 0,5 | 50 |
| Պիրիդին | 2 | 200 |
| Սուլֆոլան | 1,6 | 160 |
| Տետրահիդրոֆուրան | 7,2 | 720 |
| Տետրալին | 1 | 100 |
| 1,1,2-տրիքլորէթիլեն | 0,8 | 80 |
| Տոլուոլ | 8,9 | 890 |
| Ֆորմամիդ | 2,2 | 220 |
| Քլորբենզոլ | 3,6 | 360 |
| Քլորոֆորմ | 0,6 | 60 |
| Ցիկլոհեքսան | 38,8 | 3880 |
| Էթիլենգլիկոլ | 6,2 | 620 |
| 2-էտօսիէթանոլ | 1,6 | 160 |

Ցածր թունայնության լուծիչներ (քիչ թունային լուծիչներ)

85. 7-րդ աղյուսակում ներկայացված 3-րդ դասի լուծիչները դասվում են քիչ թունային լուծիչների շարքին և ավելի քիչ ռիսկ են ներկայացնում մարդու առողջության համար: 3-րդ դասին չեն պատկանում այն լուծիչները, որոնք անվտանգ են մարդու առողջության համար, և այն կոնցենտրացիաներով, որոնք սովորաբար թույլատրվում են դեղապատրաստուկներում: Սակայն 3-րդ դասին պատկանող շատ լուծիչների համար չի անցկացվել թունայնության կամ քաղցկեղածնության երկարաժամկետ ուսումնասիրություն: Առկա տվյալները վկայում են մեկանգամյա կիրառման ժամանակ թունայնության հետազոտությունների անցկացման ընթացքում կամ կարճաժամկետ փորձարկումների անցկացման ընթացքում պարզված թունայնության ցածր աստիճանի մասին և գենաթունայնության փորձարկումներում բացասական արդյունք են տալիս (չեն դրսևորում գենաթունայնություն): Համարվում է, որ մնացորդային լուծիչների՝ 50 մգ/օր արժեքին հավասար կամ դրանից պակաս օրական պարունակությունը (համապատասխանում է 5000 ppm-ին կամ 0,5 %-ին՝ ըստ 1-ին եղանակի հաշվարկի) ընդունելի է առանց դրանց կիրառման անվտանգության հիմնավորման առկայության: Ավելի բարձր արժեքները նույնպես թույլատրելի են՝ պայմանով, որ դրանք որոշվում են Պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների պահանջները բավարարող արտադրության հնարավորություններով:

Աղյուսակ 7

3-րդ դասի լուծիչները, որոնց կիրառումը պետք է սահմանափակվի Պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների կամ Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան

|  |  |
| --- | --- |
| Լուծիչներ | Լուծիչներ |
| Անիզոլ | Մեթիլէթիլկետոն |
| Ացետոն | Մրջնաթթու |
| 1-Բութանոլ | Պենտան |
| 2-Բութանոլ | 1-Պենտանոլ |
| Բութիլացետատ | 1-Պրոպանոլ |
| տրետ-Բութիլմեթիլեթեր | 2-Պրոպանոլ |
| Հեպտան | Պրոպիլացետատ |
| Դիմեթիլսուլֆօքսիդ | Տրիէթիլամին |
| Իզոբութիլացետատ | Քացախաթթու |
| Իզոպրոպիլացետատ | Էթանոլ |
| Մեթիլացետատ | Էթիլացետատ |
| 3-Մեթիլ-1-բութանոլ | Էթիլային եթեր |
| 2-Մեթիլ-1-պրոպանոլ | Էթիլֆորմիատ |

3-րդ դասի լուծիչները, որոնց համար բացակայում են բավարար թունաբանական տվյալները

86. 8-րդ աղյուսակում ներկայացված լուծիչները կարող են հետաքրքրություն ներկայացնել նաև օժանդակ նյութեր, ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր կամ դեղապատրաստուկներ արտադրողների համար: Սակայն դրանց համար բացակայում են թունայնության մասին հիմնավորված տվյալները: Արտադրողներն իրենք պետք է հիմնավորեն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում, օժանդակ նյութերում և դեղապատրաստուկներում այդ լուծիչների պարունակության մնացորդային մակարդակները:

Աղյուսակ 8

3-րդ դասի լուծիչները, որոնց համար բացակայում են   
բավարար թունաբանական տվյալները

|  |  |
| --- | --- |
| Լուծիչներ | Լուծիչներ |
| 1,1-Դիմետօքսիմեթան | Մեթիլիզոպրոպիլկետոն |
| 2,2-Դիմետօքսիպրոպան | Մեթիլտետրահիդրոֆուրան |
| 1,1-Դիէտոքսիպրոպան | Պետրոլեյան եթեր |
| Իզոօկտան | Տրիֆտորքացախաթթու |
| Իզոպրոպիլային եթեր | Տրիքլորքացախաթթու |

V. Տարրերի խառնուկներ

1. Ընդհանուր դրույթներ և կիրառման ոլորտը

87. Դեղապատրաստուկներում տարրերի խառնուկներն առաջանում են տարբեր աղբյուրներից և մնացորդային կատալիզատորներ են, որոնք կանխամտածված ավելացվել են քիմիական սինթեզի ընթացքում կամ ներկայացված են ուղեկից խառնուկներով (օրինակ՝ առաջանում են բաղադրամասի՝ արտադրական սարքավորումների կամ խցանափակման միջոցների հետ փոխազդեցության արդյունքում կամ դեղամիջոցի բաղադրիչների մաս են): Քանի որ տարրերի խառնուկները չունեն օգտակար թերապևտիկ ազդեցություն, անհրաժեշտ է վերահսկել դեղամիջոցներում դրանց պարունակության մակարդակները և թույլ չտալ թույլատրելի սահմանների գերազանցում: Դիմումատուից չի պահանջվում կրճատել պարունակության սահմանները տեխնոլոգիական գործընթացի հնարավորություններին համապատասխան, եթե դեղամիջոցներում տարրերի խառնուկների պարունակությունը չի գերազանցում թույլատրելի օրական ներգործությունը: Սույն պահանջներում սահմանված թույլատրելի օրական ներգործությունը պացիենտների առողջության համար համարվում է անվտանգ: Որոշ դեպքերում կարող են պահանջվել տարրերի խառնուկների պարունակության ավելի ցածր մակարդակներ, եթե ցույց է տրվել, որ խառնուկների պարունակությունը (թունայնության շեմային արժեքներից ցածր) ազդեցություն ունի դեղամիջոցի որակի այլ ցուցանիշների վրա (օրինակ՝ տարրը կատալիզացնում է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի դեգրադացումը): Բացի այդ՝ ավելի բարձր սահմանված թույլատրելի օրական ներգործություն ունեցող տարրերի համար կարող են դիտարկվել պարունակության այլ սահմաններ դեղամիջոցների որակի տեսանկյունից՝ դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում Միության մարմինների ակտերի պահանջներին համապատասխան:

88. Սույն բաժնում նկարագրվում է ռիսկերի կառավարման սկզբունքների կիրառմամբ դեղամիջոցներում տարրերի խառնուկների պարունակության գնահատման և հսկողության գործընթացը: Տվյալ գործընթացը հարթակ է դեղամիջոցներում տարրերի խառնուկների պարունակությունը սահմանափակելու նպատակով ռիսկերի հաշվառման վրա հիմնված հսկողության ռազմավարության մշակման համար:

89. Սույն բաժինը կիրառվում է քիմիական սինթեզի միջոցով ստացվող նոր և հայտնի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի և դրանք պարունակող դեղապատրաստուկների, մաքրված սպիտակուցներ և պոլիպեպտիդներ (այդ թվում՝ ռեկոմբինանտային և ոչ ռեկոմբինանտային սպիտակուցներ և պոլիպեպտիդներ), դրանց ածանցյալները, արգասիքները, որոնց բաղադրիչներն են դրանք (օրինակ՝ կոնյուգատներ), ինչպես նաև սինթետիկ պոլիպեպտիդներ, պոլինուկլեոտիդներ և օլիգոսախարիդներ պարունակող դեղամիջոցների նկատմամբ:

90. Սույն բաժինը չի տարածվում դեղաբուսական պատրաստուկների, ռադիոդեղագործական դեղապատրաստուկների, պատվաստանյութերի, բջջային նյութափոխանակության արգասիքների, ԴՆԹ պատրաստուկների, ալերգենների լուծամզուքների, բջիջների, ամբողջական արյան, արյան բջջային բաղադրիչների և արյան ածանցյալների, այդ թվում՝ պլազմայի և պլազմայի ածանցյալների, համակարգային արյան հոսք ներարկելու համար չնախատեսված՝ դիալիզի լուծույթների վրա, և թերապևտիկ էֆեկտի համար՝ դեղամիջոցի բաղադրության մեջ կանխամտածված ներառված տարրերի վրա: Սույն բաժինը չի տարածվում գեների հիմքով գենաթերապևտիկ դեղապատրաստուկների (գենային թերապիա), հյուսվածքաինժեներային արտադրանքի (հյուսվածքային ինժեներիայի արտադրանքի), սոմատիկ բջիջների հիմքով արտադրանքի (սոմատիկ բջիջներով թերապիայի համար արտադրանքի) և կենդանական աղբյուրներից կամ մարդու օրգաններից (հյուսվածքներից) ստացված արտադրանքի վրա:

91. Սույն բաժինը չի տարածվում մշակման կլինիկական փուլում գտնվող դեղապատրաստուկների վրա: Սույն բաժնում շարադրված դրույթների օգտագործումը արտադրության արդյունաբերական գործընթացի մշակման ժամանակ օգնում է գնահատական տալ տարրերի խառնուկներին, որոնք կարող են առկա լինել նոր դեղամիջոցի մեջ:

2. Տարրերի հնարավոր խառնուկների անվտանգության գնահատում

Տարրերի հնարավոր խառնուկների անվտանգության գնահատման սկզբունքները՝ բերանի միջոցով, պարենտերալ և շնչառման (շնչառման) ուղիներով ներմուծելիս

92. Տարրի հնարավոր խառնուկի համար թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման համար օգտագործվող մեթոդը մանրամասն նկարագրվում է սույն պահանջների թիվ 6 հավելվածում: Դեղամիջոցների նկատմամբ կիրառվող և սույն պահանջների թիվ 7 հավելվածի 1-ին աղյուսակում ներկայացված թույլատրելի օրական ներգործության արժեքները գործնական նպատակների համար կլորացվել են մինչև 1 կամ 2 նշանակալի թվանշաններ:

93. Անվտանգության գնահատման վերլուծությունը, որը վկայում է այն առանցքային հետազոտության մասին, որի տվյալներն ընկել են յուրաքանչյուր տարրի համար թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման հիմքում, ներկայացված է սույն պահանջների թիվ 3 հավելվածում: Ir, Os, Rh և Ru ներմուծման բոլոր ուղիների համար թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման համար բավարար տվյալների բացակայությունը՝ հաշվի առնելով այդ տարրերի համար թույլատրելի օրական ներգործությունը, սահմանված է պալադիումի հետ դրանց նմանության հիման վրա:

94. Թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման նպատակով անվտանգության գնահատման ժամանակ դիտարկվող գործոնները ներկայացված են ստորև դրանց կարևորության նվազման կարգով՝

ա) դեղամիջոցում տարրի օքսիդացման առավել հավանական աստիճանը.

բ) մարդու օրգանիզմի վրա ներգործությունը և անվտանգության մասին տվյալները, եթե դրանք պարունակում են անհրաժեշտ տեղեկատվություն.

գ) կենդանիների վրա առավել ռելեվանտ հետազոտությունը.

դ) ներմուծման ուղին.

ե) ռելեվանտ վերջնական կետը (կետերը):

95. Սույն բաժնում դիտարկվող տարրերի որոշ խառնուկների համար առկա են օրական սպառման նորմեր՝ կապված սննդամթերքի, ջրի, օդի և աշխատատեղում վնասակար ներգործության հետ: Անհրաժեշտության դեպքում այդ նորմերը կարելի է հաշվի առնել անվտանգության գնահատման և թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման ժամանակ:

96. Թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման ժամանակ օգտագործվում են կենդանիների վրա անցկացված ամենաերկարատև հետազոտության տվյալները: Եթե առավել հարմար է ճանաչվում ոչ ամենաերկարատև հետազոտությունը, ապա անվտանգության գնահատման ժամանակ գրանցման դոսյեի կազմում պետք է բերվի այդ ընտրության հիմնավորումը:

97. Ներմուծման շնչառման ուղու համար անվտանգության գնահատման և թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման ժամանակ անհրաժեշտ է նախապատվությունը տալ այն հետազոտություններին, որոնցում օգտագործվել են լուծվող աղեր (առկայության դեպքում), այլ ոչ թե պինդ մասնիկներ: Ներմուծման շնչառման ուղու համար թույլատրելի օրական ներգործությունը հիմնված է կամ տեղական թունայնության մասին (շնչառական համակարգի համար), կամ էլ համակարգային թունայնության մասին տեղեկատվության վրա (կախված այն բանից, թե որ տվյալներն են հասանելի): Ներմուծման շնչառման ուղու համար սահմանված թույլատրելի օրական ներգործության համար (ինչպես նաև կախված հանգամանքներից, բերանի միջոցով ներմուծման և ներմուծման պարենտերալ ուղիներից), դեղաչափերը սահմանվում են՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի ընդունումը (ներմուծումը) 24 ժամվա ընթացքում 7 օր շարունակ:

98. Տվյալների բացակայության դեպքում և (կամ) եթե առկա տվյալները բավարար չեն ներմուծման պարենտերալ կամ շնչառման ուղու անվտանգության գնահատման համար, ապա ներմուծման այդ ուղիների դեպքում թույլատրելի օրական ներգործության հաշվարկի համար անհրաժեշտ է օգտագործել բերանի միջոցով ներմուծման ժամանակ կենսամատչելիությունը հաշվի առնող ձևափոխող գործոններ՝ բերանի միջոցով ներմուծման համար թույլատրելի օրական ներգործության մասին տվյալների հիման վրա՝

ա) կենսամատչելիությունը բերանի միջոցով ներմուծման դեպքում < 1 % (բաժանել «100» ձևափոխող գործոնի).

բ) կենսամատչելիությունը բերանի միջոցով ներմուծման դեպքում ≥ 1 %, սակայն < 50% (բաժանել «10» ձևափոխող գործոնի).

գ) կենսամատչելիությունը բերանի միջոցով ներմուծման դեպքում ≥ 50 %, սակայն < 90 % (բաժանել «2» ձևափոխող գործոնի).

դ) կենսամատչելիությունը բերանի միջոցով ներմուծման դեպքում ≥ 90 % (բաժանել «1» ձևափոխող գործոնի):

99. Բերանի միջոցով ներմուծման դեպքում կենսամատչելիության մասին տվյալների կամ աշխատատեղում վնասակար ներգործության սահմանների մասին տվյալների բացակայության դեպքում օգտագործվում է բերանի միջոցով ներմուծման դեպքում թույլատրելի օրական ներգործությունը «100» ձևափոխող գործոնի բաժանման եղանակով հաշվարկված թույլատրելի օրական ներգործությունը:

Ներմուծման այլ ուղիներ

100. Թույլատրելի օրական ներգործությունը սահմանվում է բերանի միջոցով ներմուծման, ներմուծման պարենտերալ և շնչառման ուղիների համար: Եթե անհրաժեշտ է ներմուծման այլ ուղիների համար թույլատրելի օրական ներգործության սահմանում, ապա դրանց հաշվարկման համար օգտագործվում են սույն բաժնում նկարագրված սկզբունքները: Գնահատման անցկացման ընթացքում ստացված արդյունքների հիման վրա թույլատրվում է բարձրացնել կամ նվազեցնել սահմանված թույլատրելի օրական ներգործությունը: Ներմուծման այլ ուղու համար թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման գործընթացը ներառում է՝

ա) ներմուծման որոշակի ուղու համար թույլատրելի օրական ներգործության ստացման համար որպես սկզբնակետ սույն պահանջների թիվ 7 հավելվածում նշված՝ բերանի միջոցով ներմուծման ուղու դեպքում թույլատրելի օրական ներգործության մեծության ընտրություն: Գիտական հիմնավորման առկայության դեպքում ավելի նախընտրելի սկզբնակետ կարող է ծառայել ներմուծման պարենտերալ կամ շնչառման ուղու համար սահմանված թույլատրելի օրական ներգործության մեծությունը.

բ) տարրի ներմուծման ենթադրվող ուղու դեպքում տեղային ռեակցիաների առաջացման հավանականության գնահատում՝

եթե կա տեղային ռեակցիաների առաջացման հավանականություն, ապա գնահատում են սահմանված թույլատրելի օրական ներգործության փոփոխության անհրաժեշտությունը և վերլուծում են ներգործության դոզաները (մակարդակները), որոնց դեպքում այդ ռեակցիաները կարող են համադրելի լինել անցանկալի այն ռեակցիայի հետ, որը հաշվի է առնվել գործող թույլատրելի օրական ներգործությունը սահմանելիս.

եթե տեղային ռեակցիաներ չեն կանխատեսվում, ապա հաստատված թույլատրելի օրական ներգործության փոփոխություն չի պահանջվում.

գ) տարրի կենսամատչելիության գնահատում (հնարավորության դեպքում) ենթադրվող ներմուծման ուղու օգտագործման դեպքում և դրա համեմատումը տարրի կենսամատչելիության հետ ներմուծման այն ուղու օգտագործման ժամանակ, որի համար սահմանված է եղել թույլատրելի օրական ներգործություն: Հաստատված թույլատրելի օրական ներգործության մասով տարաձայնությունների առկայության դեպքում կիրառվում է ձևափոխող գործոնը: Օրինակ՝ եթե տեղային ռեակցիաներ չեն կանխատեսվում և տարրի կենսամատչելիությունը բերանի միջոցով ներմուծման դեպքում կազմում է 50 %, իսկ ներմուծման ենթադրվող ուղու դեպքում՝ 10 %, ապա կիրառվում է «5» ձևափոխող գործոնը.

դ) նախկինում սահմանված՝ որակի ցուցանիշների վերանայում, եթե ներմուծման նոր ուղու համար առաջարկվող թույլատրելի օրական ներգործությունը գերազանցում է նախկինում սահմանված թույլատրելի օրական ներգործությունը:

Սահմանված թույլատրելի օրական ներգործությունը գերազանցող տարրերի խառնուկների մակարդակների հիմնավորում

101. Որոշ դեպքերում թույլատրվում է տարրերի խառնուկների՝ սահմանված թույլատրելի օրական ներգործությունից ավելի բարձր մակարդակներ: Այդ դեպքերը ներառում են հետևյալ իրավիճակները (սակայն չեն սահմանափակվում դրանցով)՝

ա) դոզավորման հերթափոխվող ռեժիմ.

բ) կարճաժամկետ ընդունում (30 օր կամ պակաս).

գ) սպեցիֆիկ ցուցումներ (օրինակ՝ կյանքին սպառնացող վիճակների, օրֆանային (հազվադեպ) հիվանդությունների և նախկինում անբուժելի համարվող հիվանդությունների բուժման համար նախատեսված դեղապատրաստուկի կիրառում):

102. Ստորև բերված են տարրի խառնուկի բարձր մակարդակի՝ ձևափոխող գործոնի նկատմամբ ենթագործոնային մոտեցման կիրառմամբ հիմնավորման օրինակներ: Թույլատրվում է նաև այլ մոտեցումների կիրառում: Սահմանված թույլատրելի օրական ներգործությունը գերազանցող յուրաքանչյուր առաջարկվող մակարդակ դեղապատրաստուկների գրանցման ժամանակ պետք է ենթարկվի վերլուծության՝ անդամ պետությունների լիազոր մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից:

103. Օրինակ 1. X տարրը մտնում է բերանի միջոցով կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ: X տարրի համար առկա տվյալների հիման վրա որոշվել է 1,1 մգ/կգ/օր կազմող տեսանելի անցանկալի ազդեցություն (NOAEL) չունեցող դոզան: F1-F5 ձևափոխող գործոնները սահմանված են համապատասխանաբար 5, 10, 5, 1 և 1 մակարդակներում: Կիրառելով սույն պահանջների թիվ 6 հավելվածում նկարագրված ձևափոխող գործոնների նկատմամբ ստանդարտ մոտեցումը՝ թույլատրելի օրական ներգործությունը հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով՝

F2 ձևափոխող գործոնը (լռելյայն 10-ին հավասար) կարող է բաժանվել երկու ենթագործոնի՝ մեկը՝ թունակինետիկայի (ԹԿ) համար, մյուսը՝ թունադինամիկայի համար, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի 1-ից մինչև 3,16 ընդգրկույթ: Եթե արյան պլազմայից կիսաէլիմինացման շրջանը կազմում է 5 օր, ապա թունակինետիկայի համար ձևափոխող գործոնը կարող է նվազեցվել մինչև 1,58-ը՝ շաբաթը մեկ անգամ ընդունման դեպքում (~ 1 կիսաէլիմինացման շրջան), և մինչև 1-ը՝ ամիսը մեկ անգամ ընդունման դեպքում (~ կիսաէլիմինացման 5 շրջան): Կիրառելով F2-ի նկատմամբ ենթագործոնային մոտեցումը՝ X տարրի պարունակության առաջարկվող մակարդակը՝ շաբաթը մեկ անգամ ընդունման դեպքում, կարող է հաշվարկվել հետևյալ բանաձևով՝

Գործնական նպատակներով տվյալ արժեքն այնուհետև կլորացվում է մինչև 400 մկգ/օր:

104. Օրինակ 2. Թունակինետիկայի համար ձևափոխող գործոնի հիման վրա մոտեցումը կարող է կիրառվել նաև այն տարրերի խառնուկների համար, որոնց արժեքը չի սահմանվել այդ մոտեցման կիրառմամբ: Z տարրի համար բերանի միջոցով ներմուծման դեպքում թույլատրելի օրական ներգործությունը հաշվարկվել է 0,02 մգ/կգ/օր արժեքին հավասար ռիսկի նվազագույն մակարդակի (MRL) օգտագործմամբ: Գիտական աղբյուրներում նշվում է, որ կիսաէլիմինացման շրջանը կազմում է 4 օր: Տվյալ տարրը՝ որպես խառնուկ, առկա է բերանի միջոցով կիրառման համար նախատեսված պատրաստուկում, որը կիրառվում է 3 շաբաթը մեկ անգամ (~ կիսաէլիմինացման 5 շրջան): Առաջին կարգի կինետիկային համապատասխան տարրի էլիմինացումը հաշվի առնելով՝ 1000 մկգ/օր արժեքին հավասար սահմանված թույլատրելի օրական ներգործությունը ձևափոխվում է հետևյալ կերպ՝

Գործնական նպատակներով տվյալ արժեքը կլորացվում է մինչև 3000 մկգ/օր:

Պարենտերալ կիրառման համար   
նախատեսված դեղապատրաստուկներ

105. 2 լիտրից ոչ ավելի ներմուծման առավելագույն օրական ծավալով պարենտերալ կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների համար այդ ցուցանիշի արժեքը կարող է օգտագործվել թույլատրելի օրական ներգործության հիման վրա թույլատրելի կոնցենտրացիաների հաշվարկման համար: Այն դեղապատրաստուկների համար, որոնց ներմուծման օրական ծավալը մակնշման և (կամ) կլինիկական պրակտիկային համապատասխան կարող է գերազանցել 2 լիտրը (օրինակ՝ ֆիզիոլոգիական լուծույթ, դեքստրոզա, ամբողջովին պարենտերալ սնուցում, լվացման համար նախատեսված լուծույթներ) թույլատրելի օրական ներգործության հիման վրա թույլատրելի կոնցենտրացիաների հաշվարկման համար կարող է օգտագործվել 2 լիտրին հավասար ծավալ:

3. Տարրերի դասակարգում

106. Սույն պահանջներում նկարագրված տարրերը բաժանվում են 3 կատեգորիայի՝ կախված դրանց թունայնությունից և դեղամիջոցում առկայության հավանականությունից: Տարրերի առկայության հավանականությունը կախված է մի քանի գործոններից, այդ թվում՝

արտադրական գործընթացներում տարրերի օգտագործման հավանականությունից.

Այն հավանականությունից, որ տարրը արտադրական գործընթացներում օգտագործվող նյութերում տարրերի այլ խառնուկների հետ համամեկուսացված խառնուկ է.

բնության մեջ տարրի դիտվող տարածվածությունից և դրա էկոլոգիական բաշխումից:

Սույն պահանջներում բնության մեջ ցածր տարածվածությամբ և էկոլոգիական բաշխմամբ տարր է համարվում Si-ի 1,0x106 ատոմների հաշվով տարրի 1-ից ոչ ավելի ատոմի գրանցված տարածվածությամբ տարրը (≤): Դասակարգման համակարգը նախատեսված է այն բանի համար, որ ռիսկերը գնահատելիս առանձնահատուկ ուշադրություն դարձվի այն տարրերին, որոնք առավել թունային են և, դրա հետ մեկտեղ, որոշակի աստիճանի հավանականությամբ կարող են մտնել դեղամիջոցների բաղադրության մեջ: Տարրերի խառնուկների դասեր՝

դաս 1. As, Cd, Hg և Pb տարրերն առավել թունային են մարդու համար և ընդհանրապես չեն օգտագործվում դեղամիջոցների արտադրության ժամանակ կամ օգտագործվում են մեծ զգուշությամբ: Դրանց առկայությունը դեղամիջոցներում սովորաբար կապված է հաճախ օգտագործվող նյութերի հետ (օրինակ՝ որպես օժանդակ նյութեր հանդես եկող բնական հանքանյութերի): Այդ չորս տարրերի բացառիկ կարգավիճակի հետ կապված՝ ռիսկերի գնահատման ընթացքում անհրաժեշտ է անցկացնել կոնտամինացման հավանականության ստուգում՝ տարրերի խառնուկների բոլոր հնարավոր աղբյուրների և ներմուծման բոլոր ուղիների համար: Ըստ ռիսկերի գնահատման արդյունքների՝ որոշվում են այն բաղադրիչները, որոնց համար անհրաժեշտ կլինի լրացուցիչ հսկողություն, որը որոշ դեպքերում կներառի 1-ին դասի տարրերի խառնուկի վրա փորձարկումների անցկացումը: Պարտադիր չէ 1-ին դասի տարրերի խառնուկի վրա փորձարկումների անցկացումը բոլոր բաղադրիչների համար: Փորձարկումներն անցկացվում են միայն այն դեպքում, երբ ռիսկերը գնահատելիս դրանք կհամարվեն հսկողության անհրաժեշտ միջոց՝ թույլատրելի օրական ներգործության համապատասխանության ապահովման համար:

դաս 2. Մարդու համար տվյալ դասի տարրերի թունայնությունը կախված է դեղապատրաստուկի ներմուծման ուղուց: 2-րդ դասի տարրերը բաժանվում են երկու ենթադասի՝ 2А և 2В՝ կախված դեղամիջոցում դրանց առկայության հարաբերական հավանականությունից՝

2А ենթադասի տարրերն ունեն դեղամիջոցում առկայության հարաբերական բարձր հավանականություն և այդ իսկ պատճառով պահանջում են ռիսկերի գնահատման անցկացում՝ տարրերի խառնուկների բոլոր հնարավոր աղբյուրների և դեղապատրաստուկի ներմուծման ուղիների համար: 2А ենթադասի տարրերին են դասվում՝ Со, Ni և V.

2В ենթադասի տարրերն ունեն դեղամիջոցում առկայության ցածր հավանականություն՝ ելնելով դրանց ցածր տարածվածությունից և այլ նյութերի հետ համամեկուսացման նկատմամբ ցածր պոտենցիալից: Դրանք կարող են հաշվի չառնվել ռիսկերը գնահատելիս, եթե կանխամտածված չեն ավելացվում ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի, օժանդակ նյութերի կամ դեղապատրաստուկի այլ բաղադրիչների արտադրման ընթացքում: 2В դասի տարրերի խառնուկները ներառում են՝ Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se և Tl.

դաս 3. Տվյալ դասի տարրերն օժտված են հարաբերականորեն ցածր թունայնությամբ՝ դեղապատրաստուկի՝ բերանի միջոցով ներմուծման ուղու օգտագործման դեպքում (բարձր թույլատրելի օրական ներգործությունը՝ որպես կանոն > 500 մկգ/օր), սակայն երբեմն դրանք հարկավոր է հաշվի առնել դեղապատրաստուկի ներմուծման շնչառման և պարենտերալ ուղիների համար ռիսկերը գնահատելիս: Այդ տարրերը կարող են հաշվի չառնվել բերանի միջոցով ներմուծման ուղու համար ռիսկերը գնահատելիս, եթե միայն դրանք չեն օգտագործվում կանխամտածված՝ դեղապատրաստուկի բաղադրիչների արտադրման ընթացքում: Պարենտերալ և շնչառման եղանակով ներմուծվող դեղապատրաստուկների համար ռիսկերի գնահատման անցկացման ժամանակ հարկավոր է գնահատել տարրերի նման խառնուկների առկայության հավանականությունը, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ ներմուծման որոշակի ուղու համար թույլատրելի օրական ներգործությունը գերազանցում է 500 մկգ/օր արժեքը: 3-րդ դասի տարրերին դասվում են՝ Ва, Cr, Сu, Li, Mo, Sb և Sn:

107. Տարրերի խառնուկները, որոնց համար դրանց ցածր թունայնության պատճառով չի սահմանվել թույլատրելի օրական ներգործություն, չեն դիտարկվում սույն պահանջներում: Եթե տարրերի նման խառնուկները առկա են կամ ներառվում են դեղամիջոցի բաղադրության մեջ, ապա դա կարգավորվում է Միության մարմինների այլ այն ակտերով և (կամ) սանիտարահամաճարակաբանական բարեկեցության բնագավառում անդամ պետությունների օրենսդրությամբ, որոնք կարող են կիրառելի լինել որոշակի տարրերի նկատմամբ (օրինակ՝ Аl-ի մակարդակի նորմավորում երիկամների ֆունկցիայի խանգարման դեպքում կամ Мn-ի և Zn-ի մակարդակների կարգավորում լյարդի ֆունկցիայի խանգարում ունեցող պացիենտների համար) կամ պատրաստի դեղամիջոցի որակի ցուցանիշների նկատմամբ (օրինակ՝ թերապևտիկ սպիտակուցներում W խառնուկների առկայության թույլատրելիությունը): Նման տարրերի օրինակներ են՝ Аl, В, Са, Fe, К, Mg, Mn, Na, W և Zn:

4. Ռիսկերի գնահատում և տարրերի խառնուկների հսկողություն

108. Դեղամիջոցներում տարրերի խառնուկների հսկողության մեթոդներ մշակելիս հարկավոր է հաշվի առնել Պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների III մասի II գլխում շարադրված՝ որակի ապահովման ժամանակ ռիսկերի կառավարման սկզբունքները: Ռիսկերի գնահատումը պետք է հիմնվի գիտական գիտելիքների և սկզբունքների վրա և դրանով հաշվի առնվի պացիենտների համար անվտանգության սկզբունքները և դեղապատրաստուկի առանձնահատկությունների և դրա արտադրության գործընթացի ընկալումը: Տարրերի խառնուկների առնչությամբ դեղապատրաստուկի հետ կապված ռիսկերի գնահատումն ուղղված է լինելու դեղապատրաստուկում տարրերի խառնուկների՝ թույլատրելի օրական ներգործության նկատմամբ պարունակության մակարդակների վերլուծությանը: Ռիսկերի նման գնահատման համար անհրաժեշտ տեղեկատվությունը ներառում է, այդ թվում՝ դիմումատուի կողմից ստացված տվյալները, դեղային բաղադրամաս և (կամ) օժանդակ նյութեր արտադրողի կողմից տրամադրված տեղեկատվությունը և (կամ) գիտական բժշկական (թունաբանական) հետազոտությունների ու հրապարակումների տվյալները:

109. Դիմումատուն պետք է պատշաճորեն փաստաթղթավորի ռիսկերի գնահատման ընթացակարգը և խառնուկների հսկողության սկզբունքները: Ռիսկերի գնահատման սահմանված ընթացակարգերի պահպանման միջոցների ծավալը և աստիճանը պետք է համամասնորեն լինեն ռիսկի մակարդակին: Ռիսկերի գնահատման սահմանված ընթացակարգերի օգտագործումը (ռիսկերի գնահատման հաստատված գործիքների և (կամ) ֆորմալացված ընթացակարգերի, օրինակ՝ ստանդարտ գործառնական ընթացակարգերի) ոչ միշտ են հարմար և պարտադիր: Ռիսկերի կառավարման չֆորմալացված գործընթացների (էմպիրիկ գործիքների և (կամ) ներքին ընթացակարգերի) կիրառումը նույնպես կարող է համարվել ընդունելի:

110. Սույն պահանջների նպատակներով ռիսկերի գնահատման գործընթացը բաժանվում է 3 փուլի՝

ա) տարրերի այն խառնուկների հայտնի և հնարավոր աղբյուրների նույնականացում, որոնք կարող են առկա լինել դեղամիջոցում.

բ) դեղամիջոցում տարրի որոշակի խառնուկի առկայության վերլուծություն՝ տարրերի խառնուկի պարունակության դիտվող կամ կանխատեսվող մակարդակի որոշման և այն սահմանված թույլատրելի օրական ներգործության հետ համեմատման միջոցով.

գ) ռիսկերի գնահատման տվյալների ամփոփում և փաստաթղթավորում: Հսկողության օգտագործվող միջոցների ընդունելիության վերլուծությունը կամ դեղամիջոցներում տարրերի խառնուկների պարունակության սահմանափակման համար կիրառվող հսկողության լրացուցիչ միջոցների որոշումը։

111. Շատ դեպքերում բոլոր 3 փուլերը միաժամանակ են դիտարկվում: Ռիսկերի գնահատման արդյունք է տարրերի հնարավոր խառնուկների այնպիսի մակարդակի ապահովման նկատմամբ վերջնական մոտեցման մշակմանն ուղղված հետևողական միջոցառումների արդյունքը, որը չէր գերազանցի թույլատրելի օրական ներգործությունը:

Տարրերի խառնուկների հնարավոր աղբյուրներ

112. Դեղամիջոցների արտադրման ընթացքում առանձնանում են տարրերի խառնուկների հնարավոր աղբյուրների հետևյալ կատեգորիաները՝

ա) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի, օժանդակ նյութերի կամ դեղապատրաստուկի այլ բաղադրիչների արտադրման ընթացքում տարրերի կանխամտածված ավելացման արդյունքում (օրինակ՝ կատալիզատորների) առաջացող մնացորդային խառնուկները: Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի հետ կապված ռիսկերի գնահատմամբ պետք է հաշվի առնվի դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ տարրերի խառնուկների ներառման հնարավորությունը.

բ) տարրերի խառնուկները, որոնք չեն ավելացվում կանխամտածված, սակայն հնարավոր է, որ առկա լինեն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում, ջրում կամ դեղապատրաստուկի արտադրման ժամանակ օգտագործվող օժանդակ նյութերում.

գ) տարրերի խառնուկները, որոնք կարող են հայտնվել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում և (կամ) դեղապատրաստուկում արտադրական սարքավորումների հետ դրանց փոխազդեցության արդյունքում.

դ) տարրերի խառնուկները, որոնք կարող են հայտնվել դեղագործական բաղադրամասում և դեղապատրաստուկում փաթեթավորման նյութերի հետ դրանց փոխազդեցության արդյունքում:

113. Իշիկավայի դիագրամում (նկար) ներկայացված են տիպիկ նյութեր, սարքավորումներ և բաղադրիչներ, որոնք օգտագործվում են դեղապատրաստուկների արտադրման ժամանակ: Տարրերի խառնուկները կարող են հայտնվել դեղապատրաստուկում վերոթվարկյալ յուրաքանչյուր աղբյուրից կամ հնարավոր աղբյուրների ցանկացած համակցությունից: Ռիսկերի գնահատման ընթացքում պետք է հաշվի առնվեն այդ աղբյուրներից ցանկացածից առաջացող հնարավոր աղտոտումները՝ դեղապատրաստուկի՝ տարրերի խառնուկներով գումարային աղտոտումը որոշելու նպատակով:

Արտադրական սարքավորումներ1

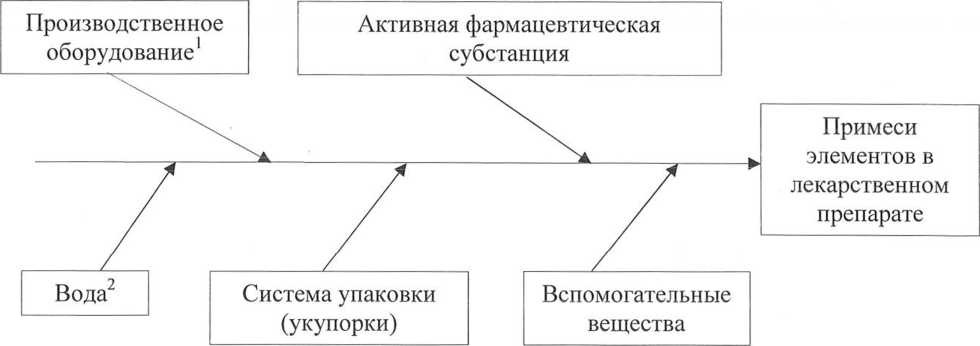
Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս

Ջուր2

Փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգ

Օժանդակ նյութեր

Դեղապատրաստուկում տարրերի խառնուկներ



Նկար. Դեղապատրաստուկում տարրերի խառնուկների առաջացման ռիսկի աղբյուրների որոշման համար Իշիկավայի դիագրամ

1 Դեղապատրաստուկի արտադրման ընթացքում տարրերի խառնուկներով դրա աղտոտման ռիսկը կարելի է կրճատել արտադրական գործընթացի առանձնահատկությունների ուսումնասիրման, սարքավորումների ընտրության, սարքավորումների որակավորման և Պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների պահանջների պահպանման հաշվին:

2 Տարրերի խառնուկներով դեղապատրաստուկի աղտոտման ռիսկը ջրի միջոցով կարելի է կրճատել ջրի որակին ներկայացվող դեղագրքային պահանջների պահպանման միջոցով, եթե արտադրական գործընթացում (գործընթացներում) օգտագործվում է մաքրված ջուր կամ ներարկումների համար նախատեսված ջուր:

Տարրերի հնարավոր խառնուկների նույնականացում

114. Տարրերի հնարավոր խառնուկները կարող են առաջանալ կատալիզատորների և անօրգանական ռեակտիվների կանխամտածված օգտագործման հետևանքով: Տվյալ կատեգորիային դասվող հնարավոր խառնուկներն օժտված են իսկության հայտնի բնութագրերով, իսկ այդ խառնուկների հսկողության մեթոդները հեշտությամբ ենթարկվում են նկարագրման և որոշման: Եթե դեղապատրաստուկի արտադրման ընթացքում կանխամտածված օգտագործվում է 9-րդ աղյուսակում նշված տարրերից որևէ մեկը, ապա այն հարկավոր է հաշվի առնել ռիսկերը գնահատելիս:

115. Տարրերի հնարավոր խառնուկները կարող են առկա լինել որոշ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում և (կամ) օժանդակ նյութերում, նույնիսկ եթե դրանք կանխամտածված չեն օգտագործվում դեղապատրաստուկի արտադրման ընթացքում: Նման տարրերով դեղապատրաստուկի աղտոտման հավանականությունը պետք է արտացոլվի ռիսկերը գնահատելիս:

116. Բերանի միջոցով ներմուծման ուղու համար ռիսկերի գնահատումը պետք է ներառի 1-ին և 2А դասերում ներառված տարրերի խառնուկներով դեղապատրաստուկի աղտոտման հավանականության վերլուծությունը: Ներմուծման պարենտերալ և շնչառման ուղիների համար ռիսկերի գնահատումը պետք է ներառի 9-րդ աղյուսակում ներկայացված դասակարգմանը համապատասխան 1-ին, 2А և 3-րդ դասերում ներառված տարրերի խառնուկներով դեղապատրաստուկի աղտոտման հավանականության վերլուծությունը:

117. Արտադրական սարքավորումների հետ դեղապատրաստուկի փոխազդեցության արդյունքում առաջացող տարրերի հնարավոր խառնուկներ՝

տվյալ աղբյուրից տարրերի խառնուկների ներթափանցումը դեղապատրաստուկ կարող է լինել սահմանափակ, և տարրերի այն խառնուկների տեսակը, որոնք պետք է հաշվի առնել ռիսկերը գնահատելիս, կախված է լինելու սարքավորումներից, որոնք օգտագործվում են դեղապատրաստուկի արտադրման ժամանակ: Արտադրական գործընթացի մասին պատկերացում ունենալը, սարքավորումների ընտրությունը և որակավորումը, Պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների պահպանումն ապահովում են արտադրական սարքավորումների հետ փոխազդեցության արդյունքում առաջացող խառնուկներով աղտոտման ցածր մակարդակը: Տարրերի մասնագրված հնարավոր խառնուկները պետք է վերլուծվեն դեղապատրաստուկի բաղադրիչների հետ շփվող արտադրական սարքավորումների բաղադրիչների կազմի մասին գիտելիքների հիման վրա: Տարրերի խառնուկների տվյալ աղբյուրի հետ կապված ռիսկերի գնահատումը հնարավոր է կիրառել շատ դեղապատրաստուկների համար, որոնց արտադրության համար օգտագործվում են նման տեխնոլոգիական հոսքագծեր և գործընթացներ:

118. Որոշակի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի ստացման համար օգտագործվող գործընթացներն ավելի ագրեսիվ են, քան դեղապատրաստուկի արտադրման համար օգտագործվող գործընթացները՝ արտադրական սարքավորումների հետ փոխազդեցության արդյունքում առաջացող տարրերի խառնուկներով աղտոտման հնարավորության մասով: Արտադրական սարքավորումների հետ փոխազդեցության արդյունքում առաջացող տարրերի խառնուկներով աղտոտման մակարդակը դեղապատրաստուկի համար ավելի ցածր է լինում, քան ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի համար: Սակայն եթե արտադրական գործընթացների իմացությունը և ընկալումը վկայում է հակառակի մասին, դիմումատուն պետք է հաշվի առնի ռիսկերի գնահատման ժամանակ արտադրական սարքավորումների հետ դեղապատրաստուկի փոխազդեցության արդյունքում առաջացող տարրերի խառնուկների՝ դեղապատրաստուկ ներթափանցելու հավանականությունը (օրինակ՝ տաք հալույթի արտամղման):

119. Փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի հետ փոխազդեցության արդյունքում առաջացող տարրերի խառնուկներ՝

տարրերի հնարավոր այն խառնուկների նույնականացումը, որոնք կարող են առաջանալ փաթեթավորման նյութերի հետ փոխազդեցության արդյունքում, պետք է հիմնվի կոնկրետ տեսակի դեղապատրաստուկի և դրա փաթեթվածքի միջև հավանական փոխազդեցությունների գիտական ընկալման վրա: Եթե նյութերի վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգը չի պարունակում տարրերի խառնուկներ, ապա ռիսկերի լրացուցիչ գնահատում չի անցկացվում: Փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգից պինդ դեղաձևեր տարրերի խառնուկների ներթափանցման հավանականությունը նվազագույն է և ռիսկերը գնահատելիս չի պահանջվում լրացուցիչ դիտարկում: Հեղուկ և փափուկ դեղաձևերի համար առկա է տարրերի այն խառնուկներով աղտոտման ավելի բարձր հավանականություն, որոնք կարող են առաջանալ փաթեթվածքի նյութերի հետ դեղապատրաստուկի փոխազդեցության արդյունքում՝ դրա պահման ժամանակ: Հարկավոր է անցկացնել հետազոտություններ՝ բացահայտելու համար այն հնարավոր խառնուկները, որոնք կարող են ներթափանցել բաղադրամաս կամ դեղապատրաստուկ փաթեթվածքի (խցանափակման) համակարգից (լվանալուց, մանրէազերծելուց, ճառագայթահարումից հետո): Տարրերի խառնուկների տվյալ աղբյուրը դիտարկվում է փաթեթավորման (խցանափակման) այն համակարգի վերլուծության ժամանակ, որը ենթադրաբար օգտագործվելու է դեղապատրաստուկի համար:

120. Այն գործոնները, որոնք հարկավոր է հաշվի առնել (հեղուկ և փափուկ դեղաձևերի համար) ներառում են (սակայն չեն սահմանափակվում թվարկվածով)՝

հիդրոֆիլություն կամ հիդրոֆոբություն.

իոնային կազմ.

pH.

ջերմաստիճան (սառնարանային շղթան սենյակային ջերմաստիճանի և մշակման պայմանների հետ համեմատած).

շփման մակերևույթի մակերես.

դեղապատրաստուկի բաղադրություն կամ կոնտեյների կազմ.

վերջնական մանրէազերծում.

փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգ.

բաղադրիչների մանրէազերծում.

պահման տևողություն:

Դեղապատրաստուկների արտադրման հետ կապված ռիսկերը գնահատելիս պարտադիր վերլուծության ենթակա տարրերի խառնուկներ

121. 9-րդ աղյուսակում բերվում են դեղապատրաստուկների արտադրման հետ կապված ռիսկերի ընդհանուր գնահատման մեջ տարրերի կոնկրետ խառնուկների ներառման մասով ցուցումները: Տվյալ աղյուսակը կիրառվում է դեղապատրաստուկում տարրերի խառնուկների բոլոր աղբյուրների նկատմամբ:

Աղյուսակ 9

Ռիսկերը գնահատելիս պարտադիր վերլուծության   
ենթակա տարրերի խառնուկներ

| Տարր | Դաս | Եթե տարրն օգտագործվում է կանխամտածված (ներմուծման բոլոր ուղիների համար) | Եթե տարրը չի օգտագործվում կանխամտածված | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| բերանի միջոցով ներմուծման ուղի | ներմուծման պարենտերալ ուղի | ներմուծման շնչառման ուղի |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Cd | 1 | այո | այո | այո | այո |
| Pb | 1 | այո | այո | այո | այո |
| As | 1 | այո | այո | այո | այո |
| Hg | 1 | այո | այո | այո | այո |
| Со | 2A | այո | այո | այո | այո |
| V | 2A | այո | այո | այո | այո |
| Ni | 2A | այո | այո | այո | այո |
| Tl | 2B | այո | ոչ | ոչ | ոչ |
| Au | 2B | այո | ոչ | ոչ | ոչ |
| Pd | 2B | այո | ոչ | ոչ | ոչ |
| Ir | 2B | այո | ոչ | ոչ | ոչ |
| Os | 2B | այո | ոչ | ոչ | ոչ |
| Rh | 2B | այո | ոչ | ոչ | ոչ |
| Ru | 2B | այո | ոչ | ոչ | ոչ |
| Se | 2B | այո | ոչ | ոչ | ոչ |
| Ag | 2B | այո | ոչ | ոչ | ոչ |
| Pt | 2B | այո | ոչ | ոչ | ոչ |
| Li | 3 | այո | ոչ | այո | այո |
| Sb | 3 | այո | ոչ | այո | այո |
| Ba | 3 | այո | ոչ | ոչ | այո |
| Mo | 3 | այո | ոչ | ոչ | այո |
| Cu | 3 | այո | ոչ | այո | այո |
| Sn | 3 | այո | ոչ | ոչ | այո |
| Cr | 3 | այո | ոչ | ոչ | այո |

Տարրերի խառնուկների առկայության ռիսկերի գնահատում

122. Առկա է տարրերի հնարավոր խառնուկների նույնականացման գործընթացի երկու հնարավոր ելք՝

ա) ռիսկերի գնահատման ընթացքում չի հաջողվում նույնականացնել տարրի ոչ մի հնարավոր խառնուկ: Այդ դեպքում հարկավոր է փաստաթղթերով ձևակերպել արդյունքները, ինչպես նաև բերել ռիսկերի գնահատման ընթացքում ստացված լրացուցիչ տեղեկատվություն և տվյալներ.

բ) ռիսկերի գնահատման ընթացքում հաջողվում է նույնականացնել տարրերի մեկ կամ ավելի խառնուկներ: Ցանկացած հայտնաբերված հնարավոր խառնուկի ռիսկերի գնահատում անցկացնելիս հարկավոր է դիտարկել տարրի հայտնաբերված խառնուկի կամ խառնուկների աղբյուրները, փաստաթղթերով ձևակերպել վերլուծության արդյունքները և բերել ռիսկերի գնահատման ընթացքում ստացված լրացուցիչ տեղեկատվություն և տվյալներ:

123. Ռիսկերը գնահատելիս դիմումատուն կարող է օգտագործել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի, օժանդակ նյութերի, փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգերի նյութերի և արտադրական սարքավորումների մատակարարների կողմից տրամադրված՝ տարրերի հնարավոր խառնուկների մասին տեղեկատվությունը: Ռիսկի այդպիսի գնահատման մեջ օգտագործվող լրացուցիչ տվյալները կարող են վերցվել հետևյալ աղբյուրներից (սակայն չեն սահմանափակվում թվարկվածներով)՝

տարրի մասին առկա գիտական տվյալներ.

գիտական հրապարակումներ.

ուսումնասիրվող դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացներին համանման արտադրության գործընթացների ժամանակ ստացված տվյալներ.

մատակարարի կողմից տրամադրված տեղեկատվություն կամ տվյալներ.

դեղապատրաստուկի բաղադրիչների փորձարկումների արդյունքներ.

դեղապատրաստուկների փորձարկումների արդյունքներ:

124. Ռիսկերի գնահատման ընթացքում հարկավոր է հաշվի առնել մի շարք գործոններ, որոնք նույնպես կարող են ազդել դեղապատրաստուկում հնարավոր խառնուկների պարունակության մակարդակի վրա: Տվյալ գործոնները ներառում են (սակայն չեն սահմանափակվում թվարկվածով)՝

մշակման հետագա փուլերում տարրերի խառնուկների հեռացման արդյունավետություն.

բնության մեջ տարրերի տարածվածություն (հատկապես կարևոր է տարրերի այն խառնուկների կատեգորիաների համար, որոնք չեն ավելացվում կանխամտածված).

սպեցիֆիկ աղբյուրներից ստացված տարրերի խառնուկների պարունակության ընդգրկույթների մասին առկա տվյալներ.

դեղապատրաստուկի բաղադրություն:

Ռիսկերի գնահատման գործընթացի ամփոփ նկարագիր

125. Ռիսկերի գնահատման ամփոփ նկարագիրն իրականացվում է կոնկրետ դեղապատրաստուկի կամ դեղապատրաստուկի բաղադրիչի մասին ռելեվանտ տվյալների վերլուծության և այդ տվյալները համանման դեղապատրաստուկների և դրանց արտադրության գործընթացների մասին տվյալների և տեղեկությունների հետ համադրման միջոցով՝ ուսումնասիրվող դեղապատրաստուկի մեջ ենթադրաբար առկա տարրերի էական խառնուկների նույնականացման նպատակով:

126. Ամփոփ նկարագրում հարկավոր է դիտարկել տարրերի խառնուկների դիտվող կամ ենթադրվող պարունակության փաստացի մակարդակը՝ դրանց թույլատրելի օրական ներգործության հետ համեմատած: Տարրի խառնուկի պարունակության փաստացի դիտվող մակարդակի որոշման համար օգտագործվում է դրա սահմանային պարունակության ստուգիչ արժեքը, որը կազմում է դեղապատրաստուկի համար սահմանված թույլատրելի օրական ներգործության 30 %-ը: Տարրի խառնուկի սահմանային պարունակության ստուգիչ արժեքը կարող է օգտագործվել հսկողության լրացուցիչ մեթոդների կիրառման անհրաժեշտության մասին որոշման ընդունման համար:

127. Եթե ակնկալվում է, որ դեղապատրաստուկի մեջ տարրերի բոլոր խառնուկների ընդհանուր մակարդակը կկազմի թույլատրելի օրական ներգործության 30 %-ից պակաս, ապա այն պայմանով, որ դիմումատուն պատշաճորեն դիտարկել է սույն պահանջների 125-րդ կետում նշված տվյալները և հաստատել է տարրերի խառնուկների հսկողության համար համապատասխան մեթոդների առկայությունը, լրացուցիչ հսկողություն չի պահանջվում:

128. Եթե ռիսկերի գնահատման արդյունքներով չի հաջողվել ցուցադրել, որ տարրերի խառնուկների պարունակության մակարդակը չի գերազանցում սահմանային պարունակության ստուգիչ արժեքը, ապա անհրաժեշտ է կիրառել հսկողության այնպիսի մեթոդներ, որոնք թույլ կտային հաստատել, որ տարրերի խառնուկների պարունակության մակարդակը չի գերազանցում դեղապատրաստուկի համար թույլատրելի օրական ներգործությունը:

129. Դեղապատրաստուկների համար սահմանային պարունակության ստուգիչ արժեքի կիրառման դեպքում հարկավոր է հաշվի առնել տարրի խառնուկի պարունակության մակարդակի փոփոխականությունը: Դրա պատճառները կարող են լինել՝

վերլուծական մեթոդի փոփոխականությունը.

կոնկրետ աղբյուրներում տարրի խառնուկի պարունակության մակարդակի փոփոխականությունը.

դեղամիջոցում տարրի խառնուկի պարունակության մակարդակի փոփոխականությունը:

130. Գրանցման դոսյեն ներկայացնելիս այլ հիմնավորման բացակայության դեպքում տարրի խառնուկի մակարդակը և փոփոխականությունը կարող են որոշվել բաղադրիչի կամ բաղադրիչների, կամ դեղապատրաստուկի արտադրանքի 3 ներկայացուցչական արդյունաբերական սերիաների կամ 6 ներկայացուցչական փորձաարդյունաբերական սերիաների տվյալները ներկայացնելու միջոցով: Բնական փոփոխականությամբ տարբերվող որոշ դեղապատրաստուկների համար (օրինակ՝ օժանդակ նյութերի) կարող է պահանջվել լրացուցիչ տվյալներ ներկայացնել:

131. Թույլատրվում է ռիսկերի գնահատման ամփոփ նկարագրի կազմման և դրա արդյունքների փաստաթղթավորված ձևավորման նկատմամբ տարբեր մոտեցումների կիրառում, որոնք կարող են ներառել աղյուսակների, հաշվետվությունների կազմում և ռիսկերի գնահատման եզրակացությունների ներկայացում: Ամփոփ նկարագրում հարկավոր է նշել տարրերի հայտնաբերված խառնուկները, դրանց աղբյուրները և ընդունելիության չափորոշիչները:

Կենսատեխնոլոգիական մեթոդներով ստացված դեղապատրաստուկներին վերաբերող հատուկ հարցեր

132. Կենսատեխնոլոգիական մեթոդներով ստացված դեղապատրաստուկների համար (կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկներ) այդ պատրաստուկների անվտանգության առնչությամբ մտավախություն առաջացնող քանակներով՝ տարրերի խառնուկների պարունակության ռիսկը դեղագործական բաղադրամասի արտադրության փուլերում համարվում է ցածր: Դա պայմանավորված է հետևյալ պատճառներով՝

կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների արտադրության մեջ տարրերը չեն օգտագործվում որպես կատալիզատորներ կամ ռեակտիվներ, եթե դա առանձին սահմանված չէ.

բջջային կուլտուրաների աճեցման փուլում տարրերն աննշան քանակներով ավելացնում են սննդային միջավայր՝ դրանք չկուտակելով, ընդ որում՝ հետագա մշակումը կապված է դրանց էական նոսրացման կամ հեռացման հետ.

կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկների արտադրման ժամանակ օգտագործվող մաքրման ստանդարտ սխեմաները, ինչպես օրինակ լուծամզումը, քրոմատագրումը և դիալիզը կամ ուլտրազտումը (դիազտումը) (ՈւԶ (ԴԶ)) թույլ են տալիս ֆերմենտացման փուլում կամ արտադրական սարքավորումների հետ շփման արդյունքում բջջային կուլտուրա ներթափանցած տարրերի խառնուկի պարունակությունը նվազեցնել մինչև չափազանց ցածր մակարդակների: Այդ դեպքում, որպես կանոն, չի պահանջվում տարրերի խառնուկների հայտնաբերմանն ուղղված հսկողության սպեցիֆիկ մեթոդների կիրառում՝ ընդհուպ մինչև կենսատեխնոլոգիական դեղագործական բաղադրամասի ստացումը: Այն դեպքերում, երբ կենսատեխնոլոգիական մեթոդներով ստացված դեղագործական բաղադրամասը պարունակում է սինթետիկ կառուցվածքներ (օրինակ՝ դեղապատրաստուկների հետ հակամարմինների կոնյուգատներ), հարկավոր է կիրառել ցածր մոլեկուլային բաղադրիչների հսկողության համապատասխան մեթոդներ՝ դրանցում տարրերի խառնուկների առկայության մասով:

133. Այնուամենայնիվ, կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկներ ստանալիս հարկավոր է դիտարկել դեղապատրաստուկների արտադրության մեջ գործածված՝ տարրերի խառնուկների հնարավոր աղբյուրները (օրինակ՝ օժանդակ նյութերը), ինչպես նաև այլ բնական աղբյուրներ: Հարկավոր է գնահատել պատրաստի դեղապատրաստուկների համար տվյալ աղբյուրների օգտագործումից օգուտը, քանի որ դրանք ավելի հաճախ ստացվում են դեղապատրաստուկների արտադրության գործընթացի այնպիսի փուլերում, որոնցից հետո, որպես կանոն, արդեն չի անցկացվում տարրերի խառնուկներից մաքրում: Ռիսկի գործոնները, որոնք հարկավոր է դիտարկել այդ գնահատումն անցկացնելու նպատակով, պետք է ներառեն օժանդակ նյութերի տեսակը, մշակման պայմանները, շրջակա միջավայրի գործոնների ազդեցության ներքո դրանց՝ կոնտամինացմանը հակված լինելը (օրինակ՝ մանրէազերծ արտադրության համար վերահսկվող գոտիներ և մաքրված ջրի օգտագործում) և դեղապատրաստուկի ընդունման ընդհանուր հաճախականությունը:

5. Տարրերի խառնուկների հսկողություն

134. Տարրերի խառնուկների հսկողությունը դեղապատրաստուկների հսկողության համընդհանուր ռազմավարությունն է և օգտագործվում է այն բանի համար, որպեսզի տարրերի խառնուկի պարունակության մակարդակը չգերազանցի թույլատրելի օրական ներգործությունը: Այն դեպքերում, երբ տարրերի խառնուկի պարունակության մակարդակը կարող է գերազանցել վերահսկվող շեմային արժեքը, ձեռնարկում են լրացուցիչ միջոցներ, որոնք նպաստում են այն բանին, որ դրանց պարունակությունը չգերազանցի թույլատրելի օրական ներգործությունը: Դիմումատուն իրավասու է օգտագործել հետևյալ մոտեցումները (սակայն չսահմանափակվել թվարկվածով)՝

արտադրական գործընթացի փուլերի ձևափոխում, որը կհանգեցնի մաքրման մասով սպեցիֆիկ կամ ոչ սպեցիֆիկ միջոցառումների անցկացման միջոցով տարրերի խառնուկների պարունակության կրճատմանը՝ մինչև վերահսկվող շեմային արժեքը չգերազանցող արժեքները.

դեղապատրաստուկում տարրերի խառնուկների կոնցենտրացիան սահմանափակելու (հսկողության շեմից ցածր) նպատակով մշակված ներարտադրական և արտադրության մեկնարկին նախորդող հսկողության տեսակների իրականացում.

օժանդակ նյութերի կամ նյութերի (օրինակ՝ սինթետիկ միջանկյալ արգասիքների) համար սահմանային արժեքների սահմանում.

ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի համար սահմանային արժեքների սահմանում.

դեղապատրաստուկի համար սահմանային արժեքների սահմանում.

փաթեթավորման (խցանափակման) համապատասխան համակարգի ընտրություն:

135. Նորմատիվ փաստաթղթի կազմման ձեռնարկում բերված մասնագրերին ներկայացվող պահանջներին համապատասխան՝ թույլատրվում է անցկացնել տարրերի խառնուկների պարբերական փորձարկումներ:

136. Դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում ներկայացված տարրերի խառնուկների հսկողության մասին տեղեկատվությունը պետք է ներառի ռիսկերի գնահատման արդյունքների, համապատասխան անհրաժեշտ տվյալների համառոտ շարադրումը և տարրերի խառնուկների պարունակության սահմանափակման համար կիրառվող հսկողության սահմանված մեթոդների նկարագրումը:

6. Թույլատրելի օրական ներգործության կերպափոխումը   
կոնցենտրացիայի սահմանների

137. Օրական միկրոգրամներով արտահայտված թույլատրելի օրական ներգործությամբ (մկգ/օր) սահմանվում է յուրաքանչյուր տարրի առավելագույն թույլատրելի այն քանակը, որը կարող է պարունակվել դեղապատրաստուկի առավելագույն օրական դեղաչափում: Քանի որ թույլատրելի օրական ներգործությունն արտացոլում է դեղապատրաստուկի միայն գումարային ներգործությունը, դեղապատրաստուկներում տարրերի խառնուկների կամ դրանց բաղադրիչների գնահատման համար այն կարելի է կերպափոխել կոնցենտրացիաների: Սույն բաժնում առաջարկված տարբերակներով նկարագրվում են կոնցենտրացիաների սահմանման նկատմամբ որոշ թույլատրելի մոտեցումները՝ դեղապատրաստուկներում կամ դրանց բաղադրիչներում պարունակվող տարրերի խառնուկների համար, և երաշխավորվում է այն, որ թույլատրելի օրական ներգործությունը դեղապատրաստուկում չի գերազանցվի: Դիմումատուն կարող է ընտրել առաջարկված տարբերակներից ցանկացածը՝ պայմանով, որ դեղապատրաստուկում կոնցենտրացիայի ստացված թույլատրելի սահմանները չեն գերազանցելու սահմանված թույլատրելի օրական ներգործությունը: Որևէ սպեցիֆիկ տարբերակ ընտրելիս դիմումատուն պետք է տեղեկատվություն ունենա դեղապատրաստուկի օրական դեղաչափի մասին: Կոնցենտրացիայի թույլատրելի սահմաններն օգտագործվում են՝

որպես ռիսկերի գնահատման գործիք՝ դիտվող և ակնկալվող մակարդակները թույլատրելի օրական ներգործության հետ համեմատելիս.

մատակարարվող հումքի արտադրական մշակմանը նախորդող փուլում հումքի այն մատակարարների նկատմամբ հսկողության մեթոդների կիրառման համար որպես հիմք, որոնք կերաշխավորեին, որ դեղապատրաստուկի հետ տարրի խառնուկի ստացումը չի գերազանցում թույլատրելի օրական ներգործությունը.

տարրերի խառնուկների ներարտադրական հսկողության մեթոդների մշակման փուլում կոնցենտրացիաների նպատակային սահմանների սահմանման համար.

դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում դեղապատրաստուկում տարրերի խառնուկների պարունակության մակարդակի հսկողությանը վերաբերող տեղեկատվություն նշելու համար:

138. Առկա են տարրերի խառնուկների դեղապատրաստուկ ներթափանցման բազմաթիվ աղբյուրներ: Ստորև ներկայացված տարբերակներից ցանկացածի կիրառման դեպքում, նախքան մնացած բաղադրիչներում (օժանդակ նյութերում և ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում) առավելագույն թույլատրելի կոնցենտրացիայի հաշվարկը, հարկավոր է հաշվի առնել տարրերի այն խառնուկները, որոնք կարող են ներթափանցել դեղապատրաստուկ փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի նյութերի հետ շփման դեպքում կամ արտադրական գործընթացի արդյունքում: Եթե ռիսկերի գնահատման փուլում պարզվել է, որ փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգերը և արտադրական սարքավորումները չեն նպաստում դեղապատրաստուկում տարրերի խառնուկների պարունակության մակարդակի բարձրացմանը, ապա դրանց դիտարկումը պարտադիր չէ: Եթե փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի նյութերը և արտադրական սարքավորումները նպաստում են դեղապատրաստուկում տարրերի խառնուկների պարունակության մակարդակի բարձրացմանը, ապա օժանդակ նյութերում և դեղագործական բաղադրամասում թույլատրելի կոնցենտրացիայի հաշվարկման համար փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի և արտադրական սարքավորումների ներդրումը կարող է հաշվի առնվել այդ աղբյուրներից հաշվարկային օրական ստացումը թույլատրելի օրական ներգործությունից հանելու միջոցով:

139. Տարբերակ 1. Այն դեղապատրաստուկի բաղադրիչներում տարրերի կոնցենտրացիայի ընդհանուր թույլատրված սահմանները, որի օրական դեղաչափը չի գերազանցում 10 գրամը:

Ըստ տվյալ տարբերակի՝ չի ենթադրվում, որ դեղապատրաստուկում բոլոր տարրերն առկա են մեկ կոնցենտրացիայով, և թույլատրվում է հաշվարկների պարզեցված մոտեցում:

Օրինակ՝ դեղապատրաստուկի օրական դեղաչափը (քանակը) չի գերազանցում 10 գրամը, իսկ ռիսկերի գնահատման անցկացման ժամանակ հայտնաբերված տարրերի խառնուկները (նպատակային տարրերը) առկա են դեղապատրաստուկի բոլոր բաղադրիչներում: Այս դեպքում ստորև բերված բանաձևի և օրական դեղաչափի արժեքի օգնությամբ (տվյալ օրինակում դեղապատրաստուկի 10 գրամ կազմող) հաշվարկում են նպատակային տարրի ընդհանուր թույլատրելի կոնցենտրացիան դեղապատրաստուկի յուրաքանչյուր բաղադրիչում: Տվյալ մոտեցումը թույլ է տալիս սահմանել յուրաքանչյուր նպատակային տարրի ֆիքսված ընդհանուր առավելագույն կոնցենտրացիան միկրոգրամներով՝ յուրաքանչյուր բաղադրիչի մեկ գրամի հաշվով: Թույլատրելի կոնցենտրացիաների ցանկը ներկայացված է սույն պահանջների թիվ 7 հավելվածի 2-րդ աղյուսակում:

Եթե դեղապատրաստուկի բոլոր բաղադրիչները գերազանցում են 1-ին տարբերակին համապատասխանող կոնցենտրացիաները՝ ըստ ռիսկերի գնահատում անցկացնելիս որոշված բոլոր նպատակային տարրերի, ապա տվյալ բաղադրիչները թույլատրվում է դեղապատրաստուկում օգտագործել ցանկացած համամասնություններով: Տվյալ տարբերակի օգտագործման օրինակը ներկայացված է սույն պահանջների թիվ 8 հավելվածի 2-րդ աղյուսակում: Եթե սույն պահանջների թիվ 7 հավելվածի 2-րդ աղյուսակում նշված թույլատրելի կոնցենտրացիաները կիրառելի չեն, ապա հարկավոր է օգտվել 2ա, 2բ կամ 3-րդ տարբերակներից:

140. Տարբերակ 2ա. Սահմանված օրական դեղաչափով դեղապատրաստուկների համար դեղապատրաստուկի առանձին բաղադրիչներում տարրերի կոնցենտրացիայի ընդհանուր թույլատրված սահմանները:

Տվյալ տարբերակում տարրի խառնուկի թույլատրելի մակարդակը որոշելիս հարկավոր է վարվել 1-ին տարբերակի համանմանությամբ՝ հաշվի առնելով այն, որ դեղապատրաստուկի օրական դեղաչափը պարտադիր չէ, որպեսզի ընդունվի 10 գ-ին հավասար: Յուրաքանչյուր տարրի ընդհանուր թույլատրելի կոնցենտրացիան որոշվում է սույն կետի երրորդ պարբերության մեջ բերված բանաձևի և տվյալ դեղապատրաստուկի համար առավելագույն օրական դեղաչափի արժեքի օգնությամբ:

Տվյալ մոտեցումը թույլ է տալիս սահմանել յուրաքանչյուր նպատակային տարրի ֆիքսված առավելագույն կոնցենտրացիան միկրոգրամներով՝ յուրաքանչյուր բաղադրիչի մեկ գրամի հաշվով՝ հաշվի առնելով ակտուալ առավելագույն օրական դեղաչափը: Տվյալ տարբերակի օգտագործման օրինակը ներկայացված է սույն պահանջների թիվ 8 հավելվածի 3-րդ աղյուսակում:

Եթե դեղապատրաստուկի բոլոր բաղադրիչների կազմում առկա՝ ռիսկերի գնահատման ժամանակ որոշված բոլոր նպատակային տարրերը չեն գերազանցում 1-ին տարբերակի օգնությամբ ստացված՝ կոնցենտրացիայի ցուցանիշները, ապա այդպիսի բաղադրիչները թույլատրվում է օգտագործել դեղապատրաստուկում ցանկացած համամասնություններով:

141. Տարբերակ 26. Սահմանված օրական դեղաչափով դեղապատրաստուկի առանձին բաղադրիչներում տարրերի կոնցենտրացիայի թույլատրելի սահմանները:

Այս տարբերակի համար պահանջվում է դեղապատրաստուկի որոշակի բաղադրիչներում տարրերի մասնագրված խառնուկների հնարավոր առկայությանը վերաբերող լրացուցիչ տեղեկատվություն: Դիմումատուն կարող է սահմանել թույլատրելի կոնցենտրացիաներ բաղադրիչներում տարրերի բաշխման մասին տեղեկությունների հիման վրա (օրինակ՝ այն բաղադրիչներում ավելի բարձր կոնցենտրացիաների մասին, որոնցում առկա է հետաքրքրող տարրը): Դեղապատրաստուկի բաղադրիչներում հնարավոր առկա յուրաքանչյուր տարրի համար պատրաստի դեղապատրաստուկում տարրի խառնուկի առավելագույն ակնկալվող զանգվածը կարող է հաշվարկվել ստորև բերված բանաձևով, այսինքն յուրաքանչյուր բաղադրիչի զանգվածը յուրաքանչյուր նյութի համար դիմումատուի կողմից սահմանված թույլատրելի կոնցենտրացիայով բազմապատկելու և դեղապատրաստուկի բոլոր բաղադրիչների գումարման միջոցով: Դեղապատրաստուկում տարրի խառնուկի ընդհանուր զանգվածը պետք է համընկնի սույն պահանջների թիվ 7 հավելվածի 1-ին աղյուսակում ներկայացված թույլատրելի օրական ներգործության հետ, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ այն որոշված է սույն պահանջների համապատասխան բաժիններում: Եթե ռիսկերի գնահատման արդյունքում բացահայտվել է, որ նշված տարրը նշված բաղադրիչում հնարավոր խառնուկ չէ, ապա այդ բաղադրիչում այդ տարրի համար քանակական ցուցանիշ սահմանելու անհրաժեշտություն չկա: Տվյալ մոտեցմամբ ենթադրվում է, որ դեղապատրաստուկի որոշակի բաղադրիչներում տարրի առավելագույն թույլատրելի կոնցենտրացիան կարող է լինել 1-ին կամ 2ա տարբերակներին համապատասխան սահմանված սահմանից բարձր: Այդ դեպքում դա պետք է կոմպենսացվի դեղապատրաստուկի այլ բաղադրիչներում տարրերի ավելի ցածր թույլատրելի կոնցենտրացիաների հաշվին: Կոնկրետ բաղադրիչների համար սպեցիֆիկ՝ դեղապատրաստուկի յուրաքանչյուր բաղադրիչում յուրաքանչյուր տարրի պարունակության սահմանները, որոնք կապահովեն թույլատրելի օրական ներգործության համապատասխանությունը, հաշվարկվում են ըստ բանաձևի՝

որտեղ՝

ո-ը՝ դեղապատրաստուկի բաղադրիչների ընդհանուր թիվն է.

k-ն՝ դեղապատրաստուկում n բաղադրիչներից յուրաքանչյուրի ինդեքսը.

Сk-ն՝ k-ային բաղադրիչում տարրի խառնուկի թույլատրելի կոնցենտրացիան (մկգ/գ).

Мk-ն՝ դեղապատրաստուկի առավելագույն օրական դեղաչափում k-ային բաղադրիչի պարունակությունը (գ):

Տվյալ տարբերակի օգտագործման օրինակը ներկայացված է թիվ 8 հավելվածի 4-րդ և 5-րդ աղյուսակներում:

142. Տարբերակ 3. Պատրաստի պատրաստուկի վերլուծություն:

Պատրաստի դեղապատրաստուկում յուրաքանչյուր տարրի կոնցենտրացիան կարելի է չափել: Սույն պահանջների 139-րդ կետում բերված բանաձևի օգնությամբ կարելի է հաշվարկել տարրի խառնուկի կոնցենտրացիայի առավելագույն թույլատրելի սահմանը, եթե հայտնի է դեղապատրաստուկի առավելագույն գումարային օրական դեղաչափը:

3-րդ տարբերակի օգտագործման օրինակը ներկայացված է սույն պահանջների թիվ 8 հավելվածի 6-րդ աղյուսակում:

8. Տարրը պարունակող նյութի կազմը և ռիսկերի գնահատման վրա ազդող անվտանգության այլ ասպեկտներ

143. Միևնույն տարրի տարբեր նյութերի հայտնի թունայնության դեպքում թույլատրելի օրական ներգործությունը սահմանվում է այն տարրի թունայնության մասին տվյալների հիման վրա, որը պարունակվելու է դեղամիջոցում:

144. Եթե ռիսկերի գնահատման ժամանակ չափում են տարրերի խառնուկների պարունակությունը, ապա թույլատրելի օրական ներգործության համապատասխանության գնահատման համար թույլատրվում է օգտագործել դեղամիջոցներում տարրերի խառնուկների պարունակության ընդհանուր մակարդակները: Դիմումատուից չի պահանջվում դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում ներկայացնել քիմիական միացությունների մասին տեղեկատվություն, սակայն այդ տեղեկատվությունը կարող է անհրաժեշտ լինել ավելի ցածր կամ ավելի բարձր մակարդակների հիմնավորման դեպքում, եթե հայտնաբերված քիմիական միացությունն ավելի կամ պակաս թունային է, քան քիմիական միացությունները, որոնք օգտագործվել են թույլատրելի օրական ներգործությունը որոշելիս:

9. Տարրերի խառնուկների որոշման վերլուծական ընթացակարգեր

145. Տարրերի խառնուկները պետք է որոշվեն ըստ նշանակության՝ դրանց օգտագործման համար հարմար համապատասխան ընթացակարգերի օգնությամբ: Տարրի յուրաքանչյուր այն խառնուկի համար այլ հիմնավորման բացակայության դեպքում, որն ըստ ռիսկերի գնահատման արդյունքների որոշվել է որպես հսկողություն պահանջող, պետք է անցկացվի հատուկ սահմանված փորձարկում: Հարկավոր է դիմել դեղագրքային ընթացակարգերի կատարմանը կամ տարրերի խառնուկների որոշման համապատասխան այլընտրանքային մեթոդիկաների օգտագործմանը:

10. Դեղապատրաստուկի կենսական պարբերաշրջանի կառավարում

146. Պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների III մասի III գլխում նկարագրված՝ որակի դեղագործական համակարգերը և այդ համակարգերի կառավարումն ուղղված են դեղապատրաստուկի կենսական պարբերաշրջանի յուրաքանչյուր փուլում ռիսկերի գնահատման վրա հիմնված գիտական մոտեցումների օգտագործմանը, որով ապահովվում է դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացի անընդհատ կատարելագործումն այդ դեղապատրաստուկի ամբողջ կենսական պարբերաշրջանի ընթացքում: Դեղապատրաստուկի և արտադրության գործընթացների մասին գիտելիքների կուտակումը պետք է լինի կառավարելի և ընդգրկի դեղապատրաստուկի ամբողջ կենսական պարբերաշրջանը (մշակման փուլում, դրա իրականացման փուլում և մինչև դեղապատրաստուկն արտադրությունից հանելը):

147. Դեղապատրաստուկի դեղագործական մշակման և արդյունաբերական արտադրության ընթացքում փորձարարական կամ տեսական եղանակով ստացված գիտելիքներն օգտագործվում են դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացների հետագա օպտիմալացման և կատարելագործման համար: Տվյալ օպտիմալացումը կարող է ուղղված լինել տարրերի խառնուկների պարունակության մակարդակի հսկողության ուժեղացմանը: Ներկայումս առկա են մարդու վրա տարրերի խառնուկների ազդեցության մասին սահմանափակ թվով ապացուցողական տվյալներ, ինչը պարտավորեցնում է դիմումատուին կատարել տարրերի խառնուկների հսկողությանն առնչվող անհրաժեշտ ընթացակարգեր: Մարդու վրա տարրերի խառնուկների ազդեցության մասին լրացուցիչ տվյալները (դրանք ստանալիս) հսկողությանն առնչվող ընթացակարգերում փոփոխությունների կատարման պատճառ են լինում:

148. Եթե դեղապատրաստուկի կամ դրա բաղադրիչների արտադրության կազմում և եղանակում կատարվող փոփոխությունները կարող են փոփոխել դրա բաղադրության մեջ մտնող տարրերի խառնուկների հավաքակազմը, ապա անցկացվում է ռիսկերի գնահատման արդյունքների վերանայում (ներառյալ տարրերի խառնուկների հսկողությանն առնչվող անհրաժեշտ ընթացակարգերը): Նման փոփոխությունները ներառում են (սակայն չեն սահմանափակվում դրանցով)՝

սինթեզավորման ուղիների փոփոխությունը.

օժանդակ նյութերի, հումքի մատակարարների փոխարինումը.

արտադրական գործընթացների, սարքավորումների և փաթեթավորման (խցանափակման) կամ սարքավորման (հանդերձման) համակարգերի փոփոխությունը:

Բոլոր փոփոխությունները պետք է տեղի ունենան ներքին փոփոխությունների կառավարման գործընթացի և դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում՝ Միության մարմինների համապատասխան ակտերի պահպանմամբ:

V. Առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում խառնուկները

1. Ընդհանուր դրույթներ

149. Սույն բաժնում դիտարկվում են քիմիական սինթեզի միջոցով արտադրված և նախկինում արդեն անդամ պետությունում կամ Միությունում բժշկական կիրառման համար թույլատրված առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում խառնուկների պարունակության և որակավորման մասով դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի կազմման ցուցումները, որոնց համար առկա է համապատասխան հոդված՝ Միության դեղագրքում կամ անդամ պետությունների դեղագրքերում, կամ նման հոդվածը բացակայում է: Խառնուկների նորմավորման և որակավորման նկատմամբ այլընտրանքային մոտեցումները թույլատրվում են նման մոտեցումների և համապատասխան փորձարարական տվյալների՝ գրանցման դոսյեում կիրառման հնարավորության մասին դիմումատուի կողմից հիմնավորում ներկայացվելու դեպքում: Սույն բաժնում չեն դիտարկվում դեղագործական բաղադրամասերի հետևյալ տեսակները՝

ա) կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական).

բ) պեպտիդային.

գ) օլիգոնուկլեոտիդային.

դ) ռադիոդեղագործական.

ե) ֆերմենտման արգասիքներ և դրանցից ստացված կիսասինթետիկ նյութեր.

զ) բուսական դեղագործական բաղադրամասեր և կենդանական ու բուսական ծագման չմշակված մթերք:

150. Առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի նկատմամբ կիրառելի են նաև սույն պահանջների II բաժնի դրույթները:

2. Մասնագրում խառնուկների նշումը

151. Առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագիրը պետք է ներառի խառնուկների ցանկ և ընդունելիության չափորոշիչներ: Կայունության հետազոտությունները, քիմիական մշակման մասով հետազոտությունները և ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սերիաների տիպային վերլուծությունները կիրառվում են այնպիսի խառնուկների առկայության կանխատեսման համար, որոնք կարող են դրսևորվել արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացի օգտագործմամբ արտադրված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում: Առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագրում ներառման համար խառնուկների ընտրությունը պետք է հիմնված լինի այն խառնուկների վրա, որոնք հայտնաբերվել են արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացի օգտագործմամբ արտադրված առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սերիաներում: Մասնագրված խառնուկները բաժանվում են նույնականացված կամ չնույնականացված խառնուկների, հարկավոր է դրանք առանձին նշել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագրում:

152. Անհրաժեշտ է ներկայացել հիմնավորում՝ խառնուկները մասնագրում ներառելու կամ մասնագրից հանելու համար: Նման հիմնավորումը պետք է ներառի արտադրված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սերիաներում դիտվող խառնուկների պրոֆիլների բնութագիրը՝ արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացի համաձայն արտադրված՝ սերիաների խառնուկների պրոֆիլի բնութագրի հետ մեկտեղ: Մասնագրված նույնականացված խառնուկները պետք է մասնագրում ներառվեն 1-ին աղյուսակում նշված նույնականացման շեմը գերազանցող մակարդակում (>) առկա մասնագրված չնույնականացված խառնուկների հետ մեկտեղ: Այն խառնուկների համար, որոնք ունեն բարձր ակտիվություն կամ ունեն թունավոր կամ չկանխատեսված դեղաբանական էֆեկտ, վերլուծական մեթոդիկաների քանակական որոշման սահմանը (հայտնաբերման սահմանը) պետք է համաչափ լինի հսկողության ենթակա խառնուկների պարունակության մակարդակին:

153. Եթե դեղագործական բաղադրամասի մասնագրում ներառվում են մասնագրված չնույնականացված խառնուկներ, ապա հարկավոր է, որ դիմումատուն նկարագրի նույնականացման փորձերը, նշի կիրառված ընթացակարգը և այդ խառնուկների պարունակության մակարդակը որոշելիս արված ենթադրությունները: Մասնագրված չնույնականացված խառնուկները հարկավոր է նշել մասնագրում դրանց համապատասխան որակական վերլուծական բնութագրի տեսքով (օրինակ՝ «չնույնականացված խառնուկ А», «0,9 պահման հարաբերական ժամանակով չնույնականացված խառնուկ»): Մասնագրում հարկավոր է ներառել ցանկացած չմասնագրված խառնուկի համար նույնականացման շեմը չգերազանցող (≤) ընդունելիության ընդհանուր չափորոշիչը, ինչպես նաև 1-ին աղյուսակին համապատասխան՝ խառնուկների գումարային պարունակության համար ընդունելիության չափորոշիչը:

154. Այսպիսով, առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագիրը պետք է ներառի խառնուկների հետևյալ ցանկը (եթե կիրառելի է)՝

ա) օրգանական խառնուկներ՝

յուրաքանչյուր մասնագրված նույնականացված խառնուկ.

յուրաքանչյուր մասնագրված չնույնականացված խառնուկ.

1-ին աղյուսակում նշված՝ խառնուկի նույնականացման շեմից ոչ ավելի (≤) ընդունելիության չափորոշիչ ունեցող ցանկացած չմասնագրված խառնուկ.

խառնուկների գումարային պարունակություն.

բ) մնացորդային լուծիչներ.

գ) անօրգանական խառնուկներ:

3. Խառնուկների համար ընդունելիության   
չափորոշիչների սահմանում

155. Խառնուկի համար ընդունելիության չափորոշիչ սահմանելիս նախևառաջ անհրաժեշտ է պարզել, նշված է արդյոք այդ խառնուկը Միության դեղագրքում, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերում, կամ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի 2015 թվականի սեպտեմբերի 22-ի թիվ 119 որոշմամբ հաստատված՝ Եվրասիական տնտեսական միության անդամ պետությունների դեղագրքերի ներդաշնակեցման հայեցակարգին (այսուհետ՝ Դեղագրքերի ներդաշնակեցման հայեցակարգ) համապատասխան դեղագրքերում: Եթե մասնավոր դեղագրքային հոդվածում ներառված է մասնագրված խառնուկի պարունակության սահմանային արժեքի ցուցանիշը (դեղագրքային սահմանը), առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագրում՝ որպես ընդունելիության չափորոշիչ, ապա անհրաժեշտ է օգտագործել այդ սահմանված դեղագրքային սահմանից ոչ բարձր արժեքը:

156. Եթե մասնագրված խառնուկի մակարդակը գերազանցում է մասնավոր դեղագրքային հոդվածում նշված դեղագրքային սահմանը, ապա հարկավոր է անցկացնել այդ խառնուկի որակավորում: Եթե իրականացվել է պատշաճ որակավորում, ապա դիմումատուն իրավասու է դիմում ուղարկել Եվրասիական տնտեսական միության դեղագրքային կոմիտե՝ Միության դեղագրքի մասնավոր դեղագրքային հոդվածում խառնուկի ընդունելիության չափորոշիչը վերանայելու մասին:

157. Եթե Միության դեղագրքում կամ անդամ պետությունների դեղագրքերում կամ Դեղագրքերի ներդաշնակեցման հայեցակարգին համապատասխան դեղագրքերում սահմանված չէ նշված խառնուկի ընդունելիության չափորոշիչը, ապա հարկավոր է որակավորել այդ խառնուկը՝ այն համեմատելով օրիգինալ կամ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկում (այսուհետ՝ համեմատման պատրաստուկ) կամ համեմատման պատրաստուկում օգտագործվող ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում տվյալ խառնուկի պարունակության հետ: Ընդունելիության օգտագործվող չափորոշիչը պետք է համապատասխանի համեմատման պատրաստուկում կամ համեմատման պատրաստուկի մեջ օգտագործվող ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում դիտվող խառնուկի մակարդակին: Թույլատրվում է որակավորման այլընտրանքային եղանակի օգտագործում, երբ ընդունելիության չափորոշչի որոշումն անցկացվում է գիտական գրականությամբ, մետաբոլիզմի մասին տվյալներով կամ դեղապատրաստուկի ազդող նյութի թունայնության հետազոտություններով հաստատված որակավորման շեմի վրա:

158. Որոշակի հանգամանքներում (օրինակ՝ եթե մետաբոլիտի էական խառնուկի մակարդակը չափազանց բարձր է և հնարավոր է խառնուկի էական ազդեցություն որակի այնպիսի ցուցանիշների վրա, ինչպիսին ակտիվությունն է) պահանջվում է սահմանել որակավորված մակարդակից ցածր ընդունելիության չափորոշիչ՝ երաշխավորելու համար ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի որակը: Այդ դեպքում հարկավոր է սահմանել խառնուկի որակավորված մակարդակից ցածր ընդունելիության չափորոշիչ:

159. Առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագրում չմասնագրված (այլ) խառնուկների համար ընդունելիության չափորոշիչը պետք է սահմանվի 1-ին աղյուսակում նշված՝ խառնուկի նույնականացման շեմից ոչ բարձր մակարդակում, նույնիսկ եթե Միության դեղագրքի հոդվածում, անդամ պետությունների դեղագրքերում կամ Ներդաշնակեցման հայեցակարգին համապատասխան դեղագրքերում նշված է չմասնագրված (այլ) խառնուկների համար ընդունելիության ավելի բարձր չափորոշիչ: Եթե չմասնագրված (այլ) խառնուկների համար ընդունելիության չափորոշիչը Միության դեղագրքի հոդվածում, անդամ պետությունների դեղագրքերում կամ Դեղագրքերի ներդաշնակեցման հայեցակարգին համապատասխան հիմնական դեղագրքերում ավելի ցածր է 1-ին աղյուսակում նշված՝ խառնուկի նույնականացման շեմից, որպես ընդունելիության չափորոշիչ՝ հարկավոր է օգտագործել դեղագրքային հոդվածում սահմանված մակարդակը:

4. Խառնուկների որակավորում

160. Հարկավոր է, որպեսզի դիմումատուն ներկայացնի անվտանգության հարցեր ներառող հիմնավորում՝ խառնուկների ընդունելիության չափորոշիչների սահմանման համար:

161. Խառնուկը համարվում է որակավորված հետևյալ պայմաններից մեկի կամ մի քանիսի պահպանման դեպքում՝

ա) խառնուկի դիտվող մակարդակը և խառնուկի համար ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը չեն գերազանցում համեմատման պատրաստուկի մեջ բացահայտվող մակարդակը.

բ) խառնուկը ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կարևոր մետաբոլիտ է.

գ) խառնուկի դիտվող մակարդակը և խառնուկի համար ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը պատշաճորեն հիմնավորված են գիտական գրականության մեջ.

դ) խառնուկի դիտվող մակարդակը և խառնուկի համար ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը չեն գերազանցում թունայնության հետազոտություններում պատշաճորեն գնահատված մակարդակը:

162. Եթե առանձին խառնուկի կամ խառնուկների տրված պրոֆիլի թունայնությունը կարող է գնահատվել ընդունելի մոդելի օգտագործմամբ (օրինակ՝ քանակական կառուցվածքային ֆունկցիոնալ կախվածության վերլուծության օգնությամբ (QSAR Quantitative Structure-Activity Relationship)), այդ արդյունքները խառնուկների որակավորման համար չեն համարվում վերջնական:

Որակավորման շեմեր

163. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի առավելագույն օրական դոզայի վրա հիմնված՝ որակավորման առաջարկվող շեմերը ներկայացված են 1-ին աղյուսակում: Եթե որակավորման այդ շեմը գերազանցվել է, ապա հարկավոր է անցկացնել խառնուկի որակավորում: Որոշ դեպքերում խառնուկների որակավորման համար նպատակահարմար է բարձրացնել կամ իջեցնել որակավորման շեմերը: Օրինակ՝ եթե կան ապացույցներ, որ մոտ կառուցվածք ունեցող կամ դեղաթերապևտիկ դասի դեղապատրաստուկների որոշակի խմբերում խառնուկը նախկինում կապված է եղել պացիենտների շրջանում անցանկալի ռեակցիաների զարգացման հետ, ապա կարող է կարևոր լինել սահմանել որակավորման ավելի ցածր շեմ: և, ընդհակառակը, խառնուկի անվտանգության վերաբերյալ կասկածների բացակայության դեպքում կարող է նպատակահարմար լինել սահմանել որակավորման շեմի ավելի բարձր արժեք: Դեղապատրաստուկի այն գրանցման դոսյեի փորձաքննության շրջանակներում, որում որպես որակավորման շեմեր նշված են որակավորման այլ (այլընտրանքային) դեղագրքային շեմեր, եզրակացությունը կատարվում է փորձագիտական կազմակերպության կողմից՝ հաշվի առնելով այնպիսի հարցերի վերլուծությունը, ինչպիսիք են՝

ա) կիրառման համար ենթադրվող՝ պացիենտների պոպուլյացիա.

բ) դասի էֆեկտներ, որին պատկանում է դեղապատրաստուկը.

գ) նման քիմիական կառուցվածքն ունեցող ազդող նյութեր պարունակող դեղապատրաստուկների անվտանգության մասին նախորդող (նախկինում ստացված) տվյալներ:

Որակավորման ընթացակարգ

164. Լուծումների թիվ 3 սխեմայով նկարագրվում են խառնուկների որակավորման հետ կապված գործողությունները՝ 1-ին աղյուսակում բերված շեմային արժեքների գերազանցման դեպքում: Որոշ դեպքերում խառնուկի պարունակության իջեցումը՝ մինչև շեմային արժեքից ցածր մակարդակը, կարող է լինել գործողությունների ավելի պարզ եղանակ, քան անվտանգության մասին լրացուցիչ տվյալները ներկայացնելը: Որպես այս եղանակի այլընտրանք՝ գիտական գրականության մեջ կարող են ներկայացվել խառնուկի որակավորման համար բավարար տվյալներ:

165. Խառնուկի որակավորման համար բավարար համարվող հետազոտությունների անցկացումը կախված է լինելու մի շարք գործոններից, այդ թվում՝ պացիենտների պոպուլյացիայից, օրական դոզայից, ինչպես նաև դեղապատրաստուկի ընդունման եղանակից և տևողությունից: Նման հետազոտությունները կարող են անցկացվել հսկողության ենթակա խառնուկներ պարունակող ակտիվ դեղագործական բաղադրամասով, թեպետ թույլատրվում է անջատված խառնուկների օգտագործմամբ հետազոտությունների անցկացումը:

Լուծումների թիվ 3 սխեմա

Առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում խառնուկների նույնականացման և որակավորման մասով լուծումների ընդունում



Գերազանցու՞մ է արդյոք խառնուկի պարունակությունը նույնականացման շեմը:1

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Սահմանվա՞ծ է արդյոք կառուցվածքը:

Գործողություններ չեն կատարվում

Նվազեցվում են մինչև անվտանգ մակարդակ

Գործողություններ չեն կատարվում

Գործողություններ չեն կատարվում

Հայտնի՞ են արդյոք մարդու համար ռիսկերը:

Նվազեցնե՞լ մինչև նույնականացման շեմից ոչ ավելի (≤) մակարդակը:1

Գործողություններ չեն կատարում

Բա՞րձր է որակավորման շեմից:1

Նվազեցնել մինչև որակավորման շեմից ոչ ավելի (≤) մակարդակը:1

Բացահայտվու՞մ է արդյոք խառնուկը համեմատման պատրաստուկում նույնանման կոնցենտրացիայով, կամ որակավորվա՞ծ է արդյոք պատշաճորեն այլ ընդունելի մեթոդով:1

Դիտարկել պացիենտների պոպուլյացիան և դեղապատրաստուկի ընդունման տևողությունը, ինչպես նաև՝ հետևյալ հետազոտությունների անցկացման մասին հարցը՝

գենաթունայնության հետազոտություններ (կետային մուտացիա, քրոմոսոմային աբեռացիա)4.

ընդհանուր թունայնության հետազոտություններ (մեկ տեսակ, որպես կանոն, 14-90 օրվա ընթացքում)5.

թունայնության գնահատման այլ կոնկրետ վերջնակետեր (կախված իրավիճակից):

Նվազեցնել մինչև անվտանգ մակարդակ

Կա՞ արդյոք որևէ կլինիկապես կարևոր կողմնակի ազդեցություն:

Համարում են որակավորված

1 Ավելի ցածր շեմային արժեքները կարող են համարվել նպատակահարմար, եթե խառնուկը բարձր թունային է:

2 Օրինակ՝ թու՞յլ են տալիս արդյոք այդ խառնուկի կամ դրա կառուցվածքային դասի մասին անվտանգության տվյալները բացառել հետազոտվող խառնուկի ներգործությունը մարդու առողջության վրա այդ խառնուկի առկա կոնցենտրացիայի դեպքում:

3 Սույն պահանջների II բաժնում նոր բաղադրամասերի համար նույնանման սխեմայից տարբերությունն այն է, որ խառնուկը առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի համար համարվում է որակավորված, եթե պահպանվել է հետևյալ պայմաններից մեկը կամ մի քանիսը՝

դիտվող մակարդակը և խառնուկի համար ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը չեն գերազանցում համեմատման պատրաստուկի համար հիմնավորված պարունակության մակարդակը.

խառնուկը ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կարևոր մետաբոլիտ է.

դիտվող մակարդակը և խառնուկի համար ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը պատշաճորեն կերպով հիմնավորված են գիտական գրականության մեջ.

դիտվող մակարդակը և խառնուկի համար ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը չեն գերազանցում թունայնության հետազոտություններում պատշաճորեն գնահատված մակարդակը:

4 Եթե դա հիմնավորված է, ապա թույլատրվում է նվազագույն սքրինինգի անցկացում (օրինակ՝ գենաթունային պոտենցիալի որոշման համար): Գենաթունայնության սքրինինգի անցկացման նվազագույն ընդունելի ծավալը կետային մուտացիաների հայտնաբերման մեկ հետազոտությունը և քրոմոսոմային աբեռացիաների հայտնաբերման մեկ հետազոտությունն է (երկուսն էլ անցկացվում են in vitro պայմաններում):

5 Ընդհանուր թունայնության հետազոտության անցկացման անհրաժեշտության դեպքում հարկավոր է նախագծել մեկ կամ մի քանի հետազոտություն, որոնք թույլ կտան համեմատել չորակավորված և որակավորված նյութերը: Հետազոտության տևողությունը պետք է հիմնվի առկա տեղեկատվության վրա, և այն պետք է անցկացվի այն թեստ-համակարգերի տեսակների վրա, որոնք ամենայն հավանականությամբ թույլ են տալիս առավելագույնս մեծացնել խառնուկի թունայնության հայտնաբերման պոտենցիալը: Յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում կարող է նպատակահարմար համարվել մեկ դոզայով հետազոտությունների անցկացումը (հատկապես մեկանգամյա կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների մասով): Համարվում է, որ հետազոտության նվազագույն տևողությունը հավասար է 14 օրվան, իսկ առավելագույն տևողությունը կազմում է 90 օր:

Համեմատական վերլուծական հետազոտություններ

166. Առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում պարունակվող խառնուկը կարող է որակավորվել այդ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի վերլուծական բնութագրերի պրոֆիլը համեմատման պատրաստուկի պրոֆիլի հետ համեմատելու միջոցով՝ կայունության գնահատման համար հարմար միևնույն վալիդացված վերլուծական մեթոդիկայի օգտագործմամբ (օրինակ՝ ԲԱՀՔ մեթոդով համեմատական հետազոտություններ):

167. Առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում պարունակվող ցանկացած մասնագրված խառնուկ համարվում է որակավորված, եթե դրա պարունակությունը այդ բաղադրամասում համապատասխանում է մասնագրված խառնուկի պարունակությանը համեմատման պատրաստուկում:

Գիտական գրականության տվյալների և կարևոր մետաբոլիտների մասին տեղեկությունների օգտագործումը

168. Եթե մասնագրված նույնականացված խառնուկի պարունակությունը դեղամիջոցում պատշաճորեն հիմնավորվել է գիտական գրականության մեջ, ապա խառնուկի հետագա որակավորում չի պահանջվում: Բացի այդ՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կարևոր մետաբոլիտ համարվող խառնուկը սովորաբար համարվում է որակավորված:

Թունայնության հետազոտություններ

169. Թունայնության հետազոտությունները խառնուկների որակավորման առավել աշխատատար մեթոդ են: Նման հետազոտությունները հարկավոր է անցկացնել միայն այն ժամանակ, երբ անհնարին է խառնուկները որակավորել սույն պահանջների 166-168-րդ կետերում նկարագրված մեթոդներից մեկով: Թունայնության հետազոտություններն անցկացվում են փորձարարական համակարգում ընդհանուր թունային կամ գենաթունային ազդեցություն ունեցող միացությունների որոշման համար: Նման հետազոտությունները թույլատրվում են անցկացնել հսկողության ենթակա խառնուկներ պարունակող դեղապատրաստուկով կամ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասով, ինչպես նաև թույլատրվում է անցկացնել անջատված խառնուկների օգտագործմամբ հետազոտություններ:

VI. Առկա դեղապատրաստուկներում խառնուկները

1. Ընդհանուր դրույթներ

170. Սույն բաժնում դիտարկվում են քիմիական սինթեզի միջոցով ստացված առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերից արտադրված առկա դեղապատրաստուկներում խառնուկների մասին տեղեկացման, դրանց նույնականացման և որակավորմանը վերաբերող տեղեկատվությունը դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում ներկայացնելու մասին ցուցումները, այսինքն՝ այն խառնուկների մասին տվյալները, որոնք առկա դեղապատրաստուկների գրանցման և (կամ) դրանց գրանցման դոսյեներում փոփոխություններ կատարելու մասին դիմումները ներկայացնելիս դասակարգվում են որպես դեղապատրաստուկներում դեգրադացման արգասիքներ: Սույն բաժնում շարադրված պահանջների կատարումից հրաժարվելը պետք է հիմնավորվի դիմումատուի կողմից գրանցման դոսյեում համապատասխան հիմնավորումներ նշելու միջոցով:

171. Սույն բաժնում նաև դիտարկվում են առկա դեղապատրաստուկներում դեգրադացման արգասիքների (մասնավորապես, ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի դեգրադացման արգասիքների կամ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի՝ օժանդակ նյութերի և (կամ) փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի հետ փոխազդեցության արգասիքների) ընդունելիության չափորոշիչների սահմանման ցուցումները:

172. Առկա դեղապատրաստուկների համար կիրառելի են սույն պահանջների III բաժնի 2-4-րդ ենթաբաժիններում բերված ցուցումները:

2. Մասնագրում դեգրադացման արգասիքների նշումը

173. Առկա դեղապատրաստուկի մասնագիրը պետք է ներառի դեգրադացման այն արգասիքների ցանկը, որոնք, ինչպես ենթադրվում է, գոյանալու են այդ պատրաստուկի արդյունաբերական սերիաների արտադրության ընթացքում և առաջարկվող պայմաններում պահման ժամանակ: Դեգրադացման արգասիքների պրոֆիլի բնութագրման համար կարելի է օգտագործել կայունության հետազոտությունները, դեգրադացման ուղիների մասին գիտելիքները, դեղապատրաստուկի մշակման մասով հետազոտությունները, արտադրության առաջարկվող արդյունաբերական գործընթացով արտադրված սերիաների վերլուծության արդյունքները:

174. Դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում հարկավոր է բերել դեգրադացման արգասիքները առկա դեղապատրաստուկի մասնագրում ներառելու կամ դրանք մասնագրից հանելու հիմնավորումը: Անհրաժեշտ է, որպեսզի այդ հիմնավորման մեջ նշվի դեգրադացման այն արգասիքների պրոֆիլի բնութագիրը, որոնք դիտվում են՝

կայունության հետազոտություններում.

դեղապատրաստուկի դեղագործական մշակման և գրանցման դոսյեի համար տվյալների ստացման ընթացքում արտադրված ցանկացած սերիայում (սերիաներում):

175. Դեգրադացման մասնագրված արգասիքները կարող են լինել նույնականացված կամ չնույնականացված:

176. Մասնագրված նույնականացված դեգրադացման արգասիքները մասնագրում պետք է ներառվեն մասնագրված չնույնականացված դեգրադացման այն արգասիքների հետ մեկտեղ, որոնք գնահատվել են որպես 2-րդ աղյուսակում նշված նույնականացման շեմը գերազանցող մակարդակում (>) առկա դեգրադացման արգասիքներ: Հարկավոր է ապահովել, որպեսզի հայտնաբերման սահմանը և (կամ) վերլուծական մեթոդիկաների քանակական որոշման սահմանը համապատասխանի այն մակարդակին, որի հիման վրա ենթադրվում է իրականացնել բարձր ակտիվությամբ կամ թունային էֆեկտներ կամ անսպասելի դեղաբանական էֆեկտներ առաջացնելու ունակությամբ օժտված դեգրադացման արգասիքների հսկողությունը:

177. Դեղապատրաստուկի մասնագրում նշված դեգրադացման չնույնականացված արգասիքների համար հարկավոր է նշել կիրառված մեթոդիկան և արված ենթադրությունները՝ դեգրադացման այդ արգասիքների մակարդակը սահմանելիս: Մասնագրված չնույնականացված դեգրադացման արգասիքների անվանումները հարկավոր է ներկայացնել համապատասխան որակական վերլուծական նկարագրողական նշագրերի տեսքով (օրինակ՝ «չնույնականացված դեգրադացման արգասիք А», «պահման 0,9 հարաբերական ժամանակով չնույնականացված դեգրադացման արգասիք» նշագրերի տեսքով): Դեղապատրաստուկի մասնագրում հարկավոր է նաև ներառել դեգրադացման ցանկացած չմասնագրված արգասիքի համար նույնականացման շեմը չգերազանցող (≤) ընդունելիության ընդհանուր չափորոշիչը, ինչպես նաև խառնուկների գումարային պարունակության ընդունելիության չափորոշիչը:

178. Այսպիսով, առկա դեղապատրաստուկի մասնագրում հարկավոր է ներառել դեգրադացման հետևյալ արգասիքների ցանկը (եթե կիրառելի է)՝

ա) դեգրադացման յուրաքանչյուր մասնագրված նույնականացված արգասիք.

բ) դեգրադացման յուրաքանչյուր մասնագրված չնույնականացված արգասիք.

գ) դեգրադացման ցանկացած չմասնագրված արգասիք, որի ընդունելիության չափորոշիչը կազմում է նույնականացման շեմի արժեքից ոչ ավելին (≤) (2-րդ աղյուսակին համապատասխան).

դ) դեգրադացման արգասիքների գումարային պարունակություն:

3. Դեգրադացման արգասիքների ընդունելիության   
չափորոշիչների սահմանում

179. Դեգրադացման արգասիքների ընդունելիության չափորոշիչը հարկավոր է սահմանել որակավորված մակարդակից ոչ բարձր: Դեգրադացման արգասիքի ընդունելիության չափորոշիչներ սահմանելիս նախևառաջ անհրաժեշտ է պարզել, թե արդյոք դեգրադացման արգասիքը նշված է Միության դեղագրքում, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերում կամ Դեղագրքերի ներդաշնակեցման հայեցակարգին համապատասխան դեղագրքերում: Եթե նշված մասնագրված նույնականացված դեգրադացման արգասիքի համար մասնավոր դեղագրքային հոդվածում նշված է պարունակության սահմանային արժեքը, ապա հարկավոր է սահմանել դեղագրքային սահմանված սահմանից ոչ բարձր ընդունելիության չափորոշիչ:

180. Եթե դեգրադացման արգասիքի մակարդակը գերազանցում է մասնավոր դեղագրքային հոդվածում նշված սահմանը, ապա հարկավոր է անցկացնել դեգրադացման այդ արգասիքի որակավորումը: Եթե պատշաճ որակավորումը իրականացվել է, ապա դիմումատուն իրավասու է դիմում ուղարկել Եվրասիական տնտեսական միության դեղագրքային կոմիտե՝ Միության դեղագրքի մասնավոր դեղագրքային հոդվածում դեգրադացման արգասիքի ընդունելիության չափորոշիչը վերանայելու մասին:

181. Եթե Միության դեղագրքում, անդամ պետությունների դեղագրքերում կամ Դեղագրքերի ներդաշնակեցման հայեցակարգին համապատասխան դեղագրքերում սահմանված չէ ընդունելիության չափորոշիչ՝ մասնագրում նշված դեգրադացման արգասիքի համար, ապա դեգրադացման այդ արգասիքը կարող է որակավորվել համեմատման պատրաստուկում դեգրադացման արգասիքի համապատասխան մակարդակի հետ համեմատության միջոցով. ընդունելիության չափորոշիչը պետք է համապատասխանի համեմատման պատրաստուկում որոշվող դեգրադացման արգասիքի մակարդակին: Որոշակի հանգամանքներում (օրինակ, եթե դեգրադացման արգասիքի նշանակալի խառնուկի մակարդակը ունակ է էական ազդեցություն ունենալ որակի այնպիսի ցուցանիշների վրա, ինչպես օրինակ՝ դեղապատրաստուկի ակտիվությունը) պահանջվում է սահմանել որակավորված մակարդակից ցածր ընդունելիության չափորոշիչ՝ երաշխավորելու համար դեղապատրաստուկի որակը: Այդ դեպքում հարկավոր է սահմանել դեգրադացման արգասիքների որակավորված մակարդակից ցածր ընդունելիության չափորոշիչ:

4. Դեգրադացման արգասիքների որակավորում

182. Հարկավոր է, որպեսզի դիմումատուն ներկայացնի անվտանգության հարցեր ներառող՝ դեգրադացման արգասիքների համար ընդունելիության չափորոշիչների սահմանման հիմնավորում:

183. Դեգրադացման մասնագրված նույնականացված արգասիքը համարվում է որակավորված, եթե այն բավարարում է հետևյալ պայմաններից մեկը կամ մի քանիսը՝

ա) դեգրադացման արգասիքի դիտվող մակարդակը և դեգրադացման արգասիքի համար ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը չեն գերազանցում համեմատման պատրաստուկի մեջ դիտվող դեգրադացման արգասիքի մակարդակը.

բ) դեգրադացման արգասիքն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կարևոր մետաբոլիտ է.

գ) դիտվող մակարդակը և դեգրադացման արգասիքի համար ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը հիմնավորված են գիտական գրականության մեջ.

դ) դիտվող մակարդակը և դեգրադացման արգասիքի համար ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը չեն գերազանցում այն մակարդակը, որը պատշաճորեն գնահատվել է թունաբանական հետազոտությունների անցկացման միջոցով:

184. Չնայած այն բանին, որ դեգրադացման առանձին արգասիքի կամ դեգրադացման արգասիքների տրված պրոֆիլի թունայնությունը կարող է գնահատվել ընդունելի մոդելի կիրառմամբ (օրինակ՝ քանակական կառուցվածքային ֆունկցիոնալ կախվածության վերլուծության օգնությամբ (QSAR)), նման արդյունքները դեգրադացման արգասիքների որակավորման համար վերջնական չեն համարվում:

Որակավորման շեմեր

185. Դեղապատրաստուկի առավելագույն օրական դեղաչափի վրա հիմնված՝ դեգրադացման արգասիքների համար որակավորման առաջարկվող շեմերը բերված են 2-րդ աղյուսակում: Եթե որակավորման այդ շեմերը գերազանցվել են, ապա հարկավոր է որակավորել դեգրադացման արգասիքների մակարդակները: Որոշ դեպքերում դեգրադացման արգասիքների որակավորման համար նպատակահարմար է բարձրացնել կամ իջեցնել որակավորման շեմերը: Օրինակ՝ եթե կա ապացույց, որ մոտ կառուցվածք ունեցող կամ դեղաթերապևտիկ դասի դեղապատրաստուկների որոշակի խմբերում դեգրադացման արգասիքը նախկինում կապված է եղել պացիենտների շրջանում անցանկալի ռեակցիաների զարգացման հետ, կարող է կարևոր լինել սահմանել որակավորման ավելի ցածր շեմ: և, ընդհակառակը, դեգրադացման արգասիքների անվտանգությանը վերաբերող կասկածների բացակայության դեպքում կարող է նպատակահարմար լինել դեգրադացման արգասիքների համար որակավորման շեմի ավելի բարձր արժեքի սահմանումը: Դեղապատրաստուկի գրանցման այն դոսյեի փորձաքննության շրջանակներում, որում՝ որպես դեգրադացման արգասիքների որակավորման շեմեր, նշված են որակավորման այլ (այլընտրանքային) շեմեր, քան 2-րդ աղյուսակում նշված շեմերն են, եզրակացությունը կատարվում է փորձագիտական կազմակերպության կողմից՝ հաշվի առնելով այնպիսի հարցերի վերլուծությունը, ինչպիսիք են՝

ա) կիրառման համար ենթադրվող՝ պացիենտների պոպուլյացիան.

բ) դասի էֆեկտները, որին պատկանում է դեղապատրաստուկը.

գ) նման քիմիական կառուցվածքի ազդող նյութեր պարունակող դեղապատրաստուկների անվտանգության մասին նախորդող (նախկինում ստացված) տվյալները:

Որակավորման անցկացման ընթացակարգ

Լուծումների թիվ 4 սխեմա

Առկա դեղապատրաստուկների համար դեգրադացման արգասիքների նույնականացման և որակավորման մասով լուծումների ընդունում

Գերազանցու՞մ է արդյոք դեգրադացման արգասիքի պարունակությունը նույնականացման շեմը1:

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Այո

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Ոչ

Գործողություններ չեն կատարվում

Նույնականացվա՞ծ է արդյոք կառուցվածքը:

Հայտնի՞ են արդյոք մարդու համար ռիսկերը:2

Նվազեցնել մինչև անվտանգ մակարդակ

Նվազեցնե՞լ մինչև նույնականացման շեմից ոչ ավելի (≤) մակարդակը:1

Հետագա գործողություններ չեն կատարում

Գերազանցու՞մ է արդյոք դեգրադացման արգասիքի պարունակությունը որակավորման շեմը:1

Գործողություններ չեն կատարվում

Գործողություններ չեն կատարվում

Հայտնաբերվու՞մ է արդյոք դեգրադացման արգասիք համեմատման պատրաստուկում նույն մակարդակում, թե՞ այն պատշաճորեն որակավորված է այլ ընդունելի մեթոդներով:3

Նվազեցնե՞լ մինչև որակավորման շեմից ոչ ավելի (≤) մակարդակը:1

Հաշվի առնելով պացիենտների պոպուլյացիան և դեղապատրաստուկի ընդունման տևողությունը՝ անհրաժեշտ է դիտարկել հետևյալ հետազոտությունների անցկացման մասին հարցը՝

գենաթունայնության հետազոտություններ (կետային մուտացիա, քրոմոսոմային աբեռացիա)4.

ընդհանուր թունայնության հետազոտություններ (մեկ տեսակ, որպես կանոն, 14-90 օրվա ընթացքում)5.

թունայնության գնահատման հետազոտության այլ սպեցիֆիկ վերջնակետեր (կախված իրավիճակից):

Նվազեցնել մինչև անվտանգ մակարդակ

Կա՞ արդյոք որևէ կլինիկապես կարևոր անցանկալի էֆեկտ:

Համարել որակավորված



Ծանոթագրություններ.

1 Ավելի ցածր շեմային արժեքները կարող են համարվել նպատակահարմար, եթե դեգրադացման արգասիքը բարձր թունային է:

2 Օրինակ՝ այդ դեգրադացման արգասիքի կամ դրա կառուցվածքային դասի մասին անվտանգության տվյալները արդյո՞ք թույլ են տալիս բացառել առկա կոնցենտրացիայի դեպքում մարդու առողջության վրա ներգործությունը:

3 Սույն պահանջների III բաժնում նկարագրված նոր դեղապատրաստուկների համար նույնանման սխեմայից տարբերությունն այն է, որ դեգրադացման արգասիքը դեղապատրաստուկի համար համարվում է որակավորված առկա, եթե պահպանվել է հետևյալ պայմաններից մեկը կամ մի քանիսը՝

առկա դեղապատրաստուկում դեգրադացման արգասիքի համար դիտվող մակարդակը և առաջարկվող ընդունելիության չափորոշիչը չեն գերազանցում համեմատման պատրաստուկի համար հիմնավորված մակարդակը.

դեգրադացման արգասիքը ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կարևոր մետաբոլիտ է.

դեգրադացման արգասիքի համար դիտվող մակարդակը և ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը պատշաճորեն հիմնավորված են գիտական գրականության մեջ.

դեգրադացման արգասիքի համար դիտվող մակարդակը և ընդունելիության առաջարկվող չափորոշիչը չեն գերազանցում թունայնության հետազոտություններում պատշաճորեն գնահատված մակարդակը:

4 Եթե դա հիմնավորված է, ապա թույլատրվում է նվազագույն սքրինինգի անցկացում (օրինակ՝ գենաթունային պոտենցիալի որոշման համար): Գենաթունայնության սքրինինգի անցկացման նվազագույն ընդունելի ծավալը կետային մուտացիաների հայտնաբերման մեկ հետազոտությունը և քրոմոսոմային աբեռացիաների հայտնաբերման մեկ հետազոտությունն է (երկու հետազոտությունն էլ անցկացվում են in vitro պայմաններում):

5 Ընդհանուր թունայնության հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտության դեպքում հարկավոր է նախագծել մեկ կամ մի քանի հետազոտություն, որոնք թույլ կտան համեմատել չորակավորված և որակավորված նյութերը: Հետազոտության տևողությունը պետք է հիմնվի առկա տեղեկատվության վրա, և այն պետք է անցկացվի այն թեստ-համակարգերի տեսակների վրա, որոնք թույլ են տալիս առավելագույն հավանականությամբ հասնել դեգրադացման արգասիքի թունայնության հայտնաբերման պոտենցիալի առավելագույն ավելացմանը: Յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում կարող է նպատակահարմար համարվել մեկ դոզայով հետազոտությունների անցկացումը (հատկապես մեկանգամյա կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների մասով): Համարվում է, որ հետազոտության նվազագույն տևողությունը հավասար է 14 օրվան, իսկ առավելագույն տևողությունը կազմում է 90 օր:

186. Լուծումների թիվ 4 սխեմայով նկարագրվում են առկա դեղապատրաստուկում դեգրադացման արգասիքների որակավորման հետ կապված գործողությունները՝ 2-րդ աղյուսակում բերված շեմային արժեքների գերազանցման դեպքում: Որոշ դեպքերում առկա դեղապատրաստուկում դեգրադացման արգասիքի պարունակության՝ շեմային արժեքից նվազեցումը (օրինակ՝ ավելի պաշտպանված փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի օգտագործումը կամ պահման այլ պայմաններ) կարող է լինել գործողությունների ամենապարզ եղանակը, քան լրացուցիչ տվյալների տրամադրումը: Եթե դեղամիջոցում դեգրադացման արգասիքի անվտանգ պարունակությունը պատշաճորեն հիմնավորվել է գիտական գրականության մեջ, ապա դեգրադացման արգասիքի հետագա որակավորում չի պահանջվում:

187. Դեգրադացման արգասիքի որակավորման համար անցկացվող հետազոտությունների ընդունելիությունը կախված է լինելու մի շարք գործոններից, այդ թվում՝ պացիենտների պոպուլյացիայից, օրական դեղաչափից, ինչպես նաև առկա դեղապատրաստուկի ընդունման եղանակից և տևողությունից: Նման հետազոտությունները թույլատրվում է անցկացնել հսկողության ենթակա դեգրադացման արգասիք պարունակող դեղապատրաստուկով, նաև թույլատրվում է անցկացնել դեգրադացման անջատված արգասիքների օգտագործմամբ հետազոտություններ:

Համեմատական վերլուծական հետազոտություններ

188. Առկա դեղապատրաստուկում պարունակվող դեգրադացման արգասիքը կարող է որակավորվել՝ առկա դեղապատրաստուկի վերլուծական պարամետրերը համեմատման պատրաստուկի համանման պարամետրերի հետ համեմատելու միջոցով՝ վալիդացված վերլուծական ընթացակարգի օգտագործմամբ (օրինակ՝ համեմատական ԲԱՀՔ հետազոտություն): Եթե համեմատման պատրաստուկի նմուշները նույն դեղաձևով հասանելի չեն, ապա վերլուծական բնութագրերի պրոֆիլը կարելի է համեմատել այլ դեղապատրաստուկի պրոֆիլի հետ՝ կիրառման նույն եղանակով (ներմուծման եղանակով) և նման բնութագրերով (օրինակ՝ համեմատել հաբը պատիճի հետ): Անհրաժեշտ է, որպեսզի համեմատական վերլուծական հետազոտությունների անցկացման միջոցով որակավորման դեպքում հաշվի առնվեն դեգրադացման արգասիքի առավելագույն օրական դոզան և այդ երկու պատրաստուկների կիրառման եղանակը (ներմուծման ուղին): Կոնկրետ դեղաձևի համար դեգրադացման արգասիքի որակավորման շեմը կարող է կիրառելի չլինել դեգրադացման այդ արգասիքը պարունակող բոլոր դեղապատրաստուկների համար, եթե դեղապատրաստուկների առավելագույն օրական դեղաչափերը կամ կիրառման եղանակները (ներմուծման ուղիները) տարբեր են: Հարկավոր է համեմատվող նմուշների օգտագործմամբ անցկացնել կայունության հետազոտություններ (օրինակ՝ նմուշներում դեգրադացման արգասիքների մակարդակների համեմատմամբ՝ կախված նմուշների տարիքից) դեգրադացման արգասիքների պրոֆիլների ադեկվատ համեմատման համար:

189. Առկա դեղապատրաստուկում պարունակվող դեգրադացման արգասիքը համարվում է որակավորված, եթե այդ դեղապատրաստուկում նույնականացված դեգրադացման արգասիքի քանակը համապատասխանում է համեմատման պատրաստուկում հայտնաբերվող մակարդակին:

Գիտական գրականության տվյալների և դեգրադացման արգասիքների՝ որպես կարևոր մետաբոլիտների մասին տեղեկությունների օգտագործումը

190. Եթե մասնագրված նույնականացված դեգրադացման արգասիքի մակարդակը հիմնավորված է գիտական գրականության մեջ, ապա հետագա որակավորում չի պահանջվում: Բացի այդ՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կարևոր մետաբոլիտ համարվող դեգրադացման արգասիքը, որպես կանոն, համարվում է որակավորված:

Թունայնության հետազոտություններ

191. Թունայնության հետազոտությունները դեգրադացման արգասիքների որակավորման առավել աշխատատար մեթոդ են: Նման հետազոտություններն անցկացվում են այն դեպքում, երբ դեգրադացման արգասիքները չեն կարող որակավորվել լուծումների թիվ 4 սխեմայի 5-րդ ծանոթագրության մեջ նշված ընթացակարգերից և ոչ մեկի օգնությամբ: Թունայնության հետազոտություններն անցկացվում են այն միացությունների հայտնաբերման համար, որոնք ընդհանուր թունային կամ գենաթունային ազդեցություն ունեն փորձարարական թեստ-համակարգերի վրա: Նման հետազոտությունները պետք է անցկացվեն կամ դեղապատրաստուկով կամ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասով, որոնք պարունակում են հսկողության ենթակա դեգրադացման արգասիքներ, կամ էլ դեղապատրաստուկից անջատված դեգրադացման արգասիքների (դեղագործական բաղադրամասի) օգտագործմամբ:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*[ստորագրություն]*

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 1

խառնուկների պարունակության գնահատման և հսկողության մասով դեղամիջոցների հետազոտությունների (փորձարկումների) անցկացմանը ներկայացվող պահանջների

ՑԱՆԿ

սույն պահանջների «Մնացորդային լուծիչներ» III բաժնում ներառված լուծիչների

| Լուծիչ | | Կառուցվածքային բանաձև | Դաս |
| --- | --- | --- | --- |
| ընդունված քիմիական անվանում | Անվանում՝ ըստ քիմիական անվանացանկի |
| Անիզոլ | Մետօքսիբենզոլ | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image1.jpeg | 3-րդ դաս |
| Ացետոն | 2-պրոպանոն,  Պրոպան-2-ոն | СН3СОСН3 | 3-րդ դաս |
| Ացետոնիտրիլ |  | CH3CN | 2-րդ դաս |
| Բենզոլ | Բենզեն | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image2.jpeg | 1-ին դաս |
| 1-բութանոլ | н-բութիլային սպիրտ  Բութան-1-ոլ | СН3(СН2)3ОН | 3-րդ դաս |
| 2-բութանոլ | վտոր-բութիլային սպիրտ,  Բութան-2-ոլ | СН3СН2СН(ОН)СН3 | 3-րդ դաս |
| Բութիլացետատ | Քացախաթթվի բութիլային եթեր | СН3СОО(СН2)3СН3 | 3-րդ դաս |
| տրետ-բութիլմեթիլային եթեր | 2-մետօքի-2-մեթիլպրոպան | (СН3)3СОСНз | 3-րդ դաս |
| Հեքսան | н-հեքսան | СН3(СН2)4СН3 | 2-րդ դաս |
| Հեպտան | н-հեպտան | СН3(СН2)5СН3 | 3-րդ դաս |
| N,N-դիմեթիլացետամիդ | ԴՄԱ | CH3CON(CH3)2 | 2-րդ դաս |
| Դիմեթիլսուլֆօքսիդ | Մեթիլսուլֆինիլմեթան,  Մեթիլսուլֆօքսիդ,  ԴՄՍՕ | (CH3)2SO | 3-րդ դաս |
| N,N-դիմեթիլֆորմամիդ | ԴՄՖԱ | HCON(CH3)2 | 2-րդ դաս |
| 1,2-դիմեթօքսիէթան | Էթիլենգլիկոլի դիմեթիլային եթեր,  Մոնոգլիմ,  Դիմեթիլցելոզոլվ | Н3СОСН2СН2ОСН3 | 2-րդ դաս |
| 1,4-դիօքսան | n-դիօքսան,  [1,4]դիօքսան | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image1.jpeg | 2-րդ դաս |
| Դիքլորմեթան | Մեթիլենքլորիդ | СН2Сl2 | 2-րդ դաս |
| 1,2-դիքլորէթան | սիմ-դիլորէթան,  Էթիլեն դիքլորիդ,  Էթիլեն քլորիդ | СН2СlСН2Сl | 2-րդ դաս |
| 1,1-դիքլորէթեն | 1,1-դիքլորէթիլեն,  Վինիլիդեն քլորիդ | Н2С=ССl2 | 1-ին դաս |
| 1,2-դիքլորէթեն | 1,2-դիքլորէթիլեն  Ացետիլեն դիքլորիդ | СlНС=СНСl | 1-ին դաս |
| Իզոբութիլացետատ | Քացախաթթվի իզոբութիլային եթեր | СН3СООСН2СН(СН3)2 | 3-րդ դաս |
| Իզոպրոպիլացետատ | Քացախաթթվի իզոպրոպիլային եթեր | СН3СООСН(СНЗ)2 | 3-րդ դաս |
| Քսիլոլ[[14]](#footnote-14)\* | Դիմեթիլբենզոլ | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image1.jpeg | 2-րդ դաս |
| Կումոլ | Իզոպրոպիլբենզոլ,  (1-մեթիլ)էթիլբենզոլ,  կումին | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image2.jpeg | 3-րդ դաս |
| Մեթանոլ | Մեթիլային սպիրտ | СН3ОН | 2-րդ դաս |
| Մեթիլացետատ | Քացախաթթվի մեթիլային եթեր | СН3СООСН3 | 3-րդ դաս |
| 3-մեթիլ-1-բութանոլ | Իզոամիլային սպիրտ,  Իզոպենտիլային սպիրտ,  3-մեթիլբութան-1-ոլ | (СН3)2СНСН2СН2ОН | 3-րդ դաս |
| Մեթիլբութիլկետոն | 2-հեքսանոն,  Հեքսան-2-ոն | СН3(СН2)3СОСН3 | 2-րդ դաս |
| Մեթիլիզոբութիլկետոն | 4-մեթիլպենտան-2-ոն,  4-մեթիլ-2-պենտանոն, ՄԻԲԿ | СН3СОСН2СН(СН3)2 | 2-րդ դաս |
| N-մեթիլպիրոլիդոն | 1-մեթիլպիրոլիդին-2-ոն,  1-մեթիլ-2-պիրոլիդինոն | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image1.jpeg | 2-րդ դաս |
| 2-մեթիլ-1-պրոպանոլ | Իզոբութիլային սպիրտ,  2-մեթիլպրոպան-1-ոլ | (СН3)2СНСН2ОН | 3-րդ դաս |
| Մեթիլցիկլոհեքսան | Ցիկլոհեքսիլմեթան | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image2.jpeg | 2-րդ դաս |
| Մեթիլէթիլկետոն | 2-բութանոն,  ՄԷԿ,  Բութան-2-ոն | СН3СН2СОСН3 | 3-րդ դաս |
| 2-մետօքսիէթանոլ | Մեթիլցելոզոլվ | CH3OCH2CH2OH | 2-րդ դաս |
| Մրջնաթթու | Մեթանային թթու | HCOOH | 3-րդ դաս |
| Նիտրոմեթան |  | CH3NՕ2 | 2-րդ դաս |
| Պենտան | n-պենտան | СН3(СН2)3СН3 | 3-րդ դաս |
| 1-պենտանոլ | Ամիլային սպիրտ,  Պենտան-1-ոլ,  Պենտիլային սպիրտ | СН3(СН2)3СН2ОН | 3-րդ դաս |
| Պիրիդին |  | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image1.jpeg | 2-րդ դաս |
| 1-պրոպանոլ | Պրոպան-1-ոլ,  Պրոպիլային սպիրտ | СН3СН2СН2ОН | 3-րդ դաս |
| 2-պրոպանոլ | Պրոպան-2-ոլ,  Իզոպրոպիլային սպիրտ | (СН3)2СНОН | 3-րդ դաս |
| Պրոպիլացետատ | Քացախաթթվի պրոպիլային եթեր | СН3СООСН2СН2СН3 | 3-րդ դաս |
| Սուլֆոլան | Տետրահիդրոտիոֆեն 1,1-դիօքսիդ | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image2.jpeg | 2-րդ դաս |
| Տետրահիդրոֆուրան | Տետրահիդրոֆուրան,  Օքսացիկլոպենտան | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image3.jpeg | 2-րդ դաս |
| Տետրալին | 1,2,3,4-տետրահիդրո-նավթալին | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image4.jpeg | 2-րդ դաս |
| Տոլուոլ | Մեթիլբենզոլ | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image5.jpeg | 2-րդ դաս |
| 1,1,1-տրիքլորէթան | Մեթիլքլորոֆորմ | CH3CCl3 | 1-ին դաս |
| 1,1,2-տրիքլորէթիլեն | Տրիքլորէթիլեն | НСlС=ССl2 | 2-րդ դաս |
| Տետրաքլորմեթան | Ածխածնի տետրաքլորիդ, Ածխածին քառաքլորային | ССl4 | 1-ին դաս |
| Տրիէթիլամին | N,N-Դիէթիլէթանամին  ՏԷԱ | N(CH2CH3)3 | 3-րդ դաս |
| Քացախաթթու | էթանաթթու | СН3СООН | 3-րդ դաս |
| Ֆորմամիդ | Մեթանամիդ | HCONH2 | 2-րդ դաս |
| Քլորբենզոլ |  | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image1.jpeg | 2-րդ դաս |
| Քլորոֆորմ | Տրիքլորմեթան | СНСl3 | 2-րդ դաս |
| Ցիկլոհեքսան | Հեքսամեթիլեն | C:\Users\mikhail.LOCAL\Desktop\media\image2.jpeg | 2-րդ դաս |
| Էթանոլ | Էթիլային սպիրտ | СН3СН2ОН | 3-րդ դաս |
| Էթիլացետատ | Քացախաթթվի էթիլային եթեր | СН3СООСН2СН3 | 3-րդ դաս |
| Էթիլենգլիկոլ | 1,2-դիհիդրօքսիէթան,  1,2-էթանդիոլ | НОСН2СН2ОН | 2-րդ դաս |
| Էթիլային եթեր | Դիէթիլային եթեր,  Էտօքսիէթան,  1,1'-օքսիբիսէթան | СН3СН2ОСН2СН3 | 3-րդ դաս |
| Էթիլֆորմիատ | Մրջնաթթվի էթիլային եթեր | НСООСН2СН3 | 3-րդ դաս |
| 2-էտօքսիէթանոլ | Ցելոզոլվ | СН3СН2ОСН2СН2ОН | 2-րդ դաս |

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 2

Խառնուկների պարունակության գնահատման և հսկողության մասով դեղամիջոցների հետազոտությունների (փորձարկումների) անցկացմանը ներկայացվող պահանջների

ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

մնացորդային լուծիչների մասին լրացուցիչ   
տեղեկատվության ներկայացման

1. Շրջակա միջավայրի վրա օրգանական ցնդող լուծիչների ազդեցության մասին տեղեկատվություն

Դեղագործական արտադրության մեջ օգտագործվող մնացորդային օրգանական ցնդող լուծիչների մասին տեղեկատվությունը նախապատրաստելիս դեղապատրաստուկներ և ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր արտադրողն իրավասու է օգտագործել Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության փաստաթղթերում («Շրջակա միջավայրի առողջության չափորոշիչներ» (Environmental Health Criteria, ЕНС)) սահմանված կամ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության Քիմիական անվտանգության միջազգային ծրագրի (International Programme on Chemical Safety, IPCS) շրջանակներում սահմանված՝ շրջակա միջավայրի վրա ներգործության ընդունելի մակարդակների շեմային արժեքները: Դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում շրջակա միջավայրի վրա օրգանական ցնդող լուծիչների ազդեցության մասին տեղեկատվությունը նշելու հիմնական նպատակն է մարդու առողջության և շրջակա միջավայրի պաշտպանությունը՝ երկարատև ներգործության արդյունքում քիմիական միացությունների հնարավոր բացասական ազդեցությունից: Ներգործության առավելագույն, անվտանգ թույլատրելի նորմերի գնահատման համար օգտագործվող մեթոդները սովորաբար հիմնվում են երկարաժամկետ հետազոտությունների վրա: Եթե երկարաժամկետ փորձարկումների տվյալներն անհասանելի են, ապա թույլատրվում է օգտագործել մոտեցման ձևափոխմամբ կարճաժամկետ փորձարկումների տվյալները (օրինակ՝ ավելի բարձր ձևափոխող գործոնների օգտագործումը): Սույն պահանջների IV բաժնում նկարագրված մոտեցումը վերաբերում է նախևառաջ մնացորդային լուծիչների երկարատև ներգործությանը կամ դրանց ներգործությանը մարդու կյանքի ամբողջ ընթացքում՝ օդի, պարենի, խմելու ջրի և այլ աղբյուրների միջոցով:

2. Դեղամիջոցներում մնացորդային լուծիչների   
մասին տեղեկատվությունը

Մարդու վրա մնացորդային լուծիչների ներգործության թույլատրելի նորմերը սահմանելիս դեղամիջոցն արտադրողը պետք է ունենա որոշ նկատառումներ՝ ելնելով այն մնացորդային լուծիչների տեսակից, որոնք օգտագործվում են դեղամիջոցների սինթեզի և պատրաստման ընթացքում, ավելի կոնկրետ՝

ա) հիվանդությունների բուժման համար կամ վարակի կամ հիվանդության առաջացումը կանխելու նպատակով նախատեսված դեղապատրաստուկները որպես պրոֆիլակտիկ միջոցներ օգտագործում է ոչ ամբողջ բնակչությունը, այլ միայն պացիենտները՝ մարդիկ, որոնք համապատասխանաբար դասվում են ռիսկի խմբերին.

բ) պացիենտի կյանքի տևողության վրա ներգործության մասին ենթադրությունը պարտադիր չէ, որ վերաբերի դեղամիջոցների մեծ մասին, սակայն կարող է դիտարկվել որպես աշխատանքային վարկած, որն ուղղված է նվազեցնելու մարդու առողջության համար ռիսկը.

գ) մնացորդային լուծիչները դեղագործական արտադրության անխուսափելի բաղադրիչներ են և հաճախ կազմում են դեղամիջոցների ու օժանդակ նյութերի մի մասը.

դ) մնացորդային լուծիչները չպետք է գերազանցեն առաջարկվող կոնցենտրացիաները՝ բացի բացառիկ հանգամանքներից.

ե) թունաբանական հետազոտությունների տվյալները, որոնք օգտագործվում են մնացորդային լուծիչների ընդունելի կոնցենտրացիաների որոշման համար, պետք է փաստաթղթերով հաստատվեն (արձանագրվեն)՝ հետազոտությունների համապատասխան արձանագրությունների օգտագործմամբ:

*[ստորագրություն]*

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 3

Խառնուկների պարունակության գնահատման և հսկողության մասով դեղամիջոցների հետազոտությունների (փորձարկումների) անցկացմանը ներկայացվող պահանջների

**ՄԵԹՈԴՆԵՐ**

Մնացորդային լուծիչների թույլատրելի օրական   
ներգործության սահմանման

1-ին դասի քաղցկեղածին լուծիչների ռիսկի աստիճանի գնահատման համար օգտագործում են Գեյլոր-Կոդելի (Gaylor-Kodell) մեթոդը: Մնացորդային լուծիչների թույլատրելի օրական ներգործության որոշման համար մաթեմատիկական մոդելների օգտագործմամբ արտարկումը հարկավոր է կիրառել միայն այն դեպքերում, երբ կան լուծիչների քաղցկեղածնության մասին հավաստի տվյալներ: 1-ին դասի լուծիչների համար ներգործության սահմանները կարող են որոշվել անվտանգության գործակցի բարձր արժեքի օգտագործմամբ (օրինակ՝ 10 000-ից մինչև 100 000-ը) առավելագույն չազդող դեղաչափը որոշելու համար (no-observed-effect level, NOEL): Այդ լուծիչների հայտնաբերումը և քանակական որոշումը հարկավոր է անցկացնել վալիդացված վերլուծական մեթոդիկաներով:

Սույն պահանջների IV բաժնում 2-րդ դասի լուծիչների համար ներգործության սահմանները սահմանվել են լուծիչների թույլատրելի օրական ներգործության արժեքների հաշվարկման միջոցով՝ դեղամիջոցներում ներգործության թույլատրելի նորմերի որոշման ընդունված մեթոդիկաների և մարդու առողջությանն առնչվող քիմիական նյութերի ռիսկի գնահատման համար Քիմիական անվտանգության միջազգային ծրագրով (IPCS) ընդունված մեթոդների համաձայն: Հաշվարկման մեթոդը նկարագրված է ստորև՝ թույլատրելի օրական ներգործության արժեքները սահմանելու ընթացակարգի պարզաբանման համար: Սույն պահանջների 6-րդ աղյուսակում բերված լուծիչների թույլատրելի օրական ներգործության արժեքների օգտագործման դեպքում տվյալ հաշվարկները կատարել և ներկայացնել չի պահանջվում:

Թույլատրելի օրական ներգործության արժեքը հիմնականում ստանում են NOEL-ի հիման վրա: Եթե NOEL-ի արժեքները հայտնի չեն, ապա կարող են օգտագործվել LOEL-ի արժեքները: Կենդանիների առնչությամբ ստացված տվյալները մարդու վրա արտարկման համար՝ որպես անվտանգության օգտագործվող գործակիցների արժեքներ, թույլատրվում է օգտագործել «անորոշության գործակիցների» արժեքները, որոնք կիրառվում են Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության փաստաթղթերում («Շրջակա միջավայրի առողջության չափորոշիչներ» (Environmental Health Criteria, ЕНС)): Անկախ դեղապատրաստուկի ներմուծման ուղուց՝ բոլոր հաշվարկներում ընդունվում է նյութի 100 % համակարգային ներգործության մասին ենթադրությունը:

Կենդանիների վրա անցկացվող հետազոտություններում թույլատրելի օրական ներգործության արժեքները հաշվարկում են՝ ելնելով առավելագույն չազդող դեղաչափից (NOEL) կամ նվազագույն ազդող դեղաչափից (LOEL) ըստ 1-ին բանաձևի՝

(1)

որտեղ՝

ԹՕՆ-ը՝ թույլատրելի օրական ներգործությունն է (մկգ/օր)

NOEL-ը՝ առավելագույն չազդող դեղաչափը (մգ/կգxօր)

m-ը՝ «միջին մարդու» մարմնի զանգվածը (կգ)

Fn-ը՝ անվտանգության գործակիցները:

F1-ը՝ տեսակների միջև արտարկման հաշվարկի համար անվտանգության գործակից՝

F1 = 1՝ մարդու մասնակցությամբ հետազոտություններում ստացված տվյալների համար.

F1 = 5՝ առնետների վրա անցկացված հետազոտություններում ստացված տվյալները մարդու վրա արտարկելու համար.

F1 = 12՝ մկների վրա անցկացված հետազոտություններում ստացված տվյալները մարդու վրա արտարկելու համար.

F1 =2,5՝ ճագարների վրա անցկացված հետազոտություններում ստացված տվյալները մարդու վրա արտարկելու համար.

F1 = 2՝ շների վրա անցկացված հետազոտություններից ստացված տվյալները մարդու վրա արտարկելու համար.

F1 = 3՝ կապիկների վրա անցկացված հետազոտություններից ստացված տվյալները մարդու վրա արտարկելու համար.

F1 = 10՝ այլ կենդանիների վրա անցկացված հետազոտություններում ստացված տվյալները մարդու վրա արտարկելու համար:

F1-ը հաշվարկում են որպես մարմնի մակերևույթի մակերեսի և կենդանու համապատասխան տեսակի ու մարդու մարմնի զանգվածի քանորդ, կամ որպես աղյուսակում նշված ֆիզիոլոգիական այլ պարամետրերի և կենդանու համապատասխան տեսակի ու մարդու մարմնի զանգվածի քանորդ:

(2)

որտեղ՝

Sկ-ն՝ համապատասխան կենդանու մարմնի մակերևույթի մակերեսն է (մ2).

mկ-ն՝ համապատասխան կենդանու մարմնի զանգվածը (կգ).

Sմ-ն՝ «միջին մարդու» մարմնի մակերևույթի մակերեսը (մ2).

mմ-ն՝ «միջին մարդու» մարմնի զանգվածը (կգ):

Մարմնի մակերևույթի մակերեսը հաշվարկվում է ըստ 3-րդ բանաձևի:

S=k×m0,67 (3)

որտեղ՝

m-ն՝ մարմնի զանգվածն է.

k-ն՝ հաստատունը, որի արժեքն ընդունված է 10-ին հավասար:

2-րդ և 3-րդ բանաձևերով հաշվարկման համար օգտագործվող մարմնի զանգվածի արժեքները բերված են աղյուսակում:

Աղյուսակ

2-րդ և 3-րդ բանաձևերով հաշվարկներում օգտագործվող արժեքներ

| Ֆիզիոլոգիական ցուցանիշ | Արժեք |
| --- | --- |
| Առնետի զանգված | 425 գ |
| Հղի առնետի զանգված | 330 գ |
| Մկան զանգված | 28 գ |
| Հղի մկան զանգված | 30 գ |
| Ծովախոզուկի զանգված | 500 գ |
| Մակակա-ռեզուսի զանգված | 2,5 կգ |
| Ճագարի կամ էգ ճագարի զանգված (հղի կամ ոչ հղի) | 4 կգ |
| Որսկան շան (բիգլ) զանգված | 11,5 կգ |
| Առնետի շնչառական ծավալ | 290 լ/օր |
| Մկան շնչառական ծավալ | 43 լ/օր |
| Ճագարի շնչառական ծավալ | 1 440 լ/օր |
| Ծովախոզուկի շնչառական ծավալ | 430 լ/օր |
| Մարդու շնչառական ծավալ | 28 800 լ/օր |
| Շան շնչառական ծավալ | 9 000 լ/օր |
| Կապիկի շնչառական ծավալ | 1 150 լ/օր |
| Մկան՝ ջրի սպառումը | 5 մլ/օր |
| Առնետի՝ ջրի սպառումը | 30 մլ/օր |
| Առնետի՝ սննդի սպառումը | 30 գ/օր |

F2՝ տեսակների անհատական փոփոխականությունը հաշվի առնող՝ 10-ին հավասար գործակից: 10-ին հավասար գործակցի արժեքը, եթե այլ բան չի հիմնավորվել, ապա կիրառում են բոլոր օրգանական լուծիչների համար:

F3՝ տվյալների կարևորության գործակից՝ կախված թունայնության հետազոտությունների տևողությունից՝

F3 = 1՝ այն հետազոտությունների համար, որոնք տևում են առնվազն կենդանիների կյանքի տևողության կեսին հավասար ժամանակաշրջանի ընթացքում (1 տարի՝ կրծողների և ճագարների համար, 7 տարի՝ շների, կատուների և կապիկների համար):

F3 = 1՝ ռեպրոդուկտիվ թունայնության հետազոտությունների համար, որոնք ընդգրկում են օրգանոգենեզի ամբողջ շրջանը:

F3 = 2՝ կրծողների վրա 6 ամսվա կամ ոչ կրծողների վրա 3,5 տարվա ընթացքում անցկացվող թունայնության հետազոտությունների համար:

F3 = 5՝ կրծողների վրա 3 ամսվա կամ ոչ կրծողների վրա 2 տարվա ընթացքում անցկացվող թունայնության հետազոտությունների համար:

F3 = 10՝ ավելի կարճ տևողությամբ, քան F3 = 5 արժեքների համար նշված դեպքերում անցկացվող թունայնության հետազոտությունների համար:

Թունայնության բոլոր միջանկյալ հետազոտությունների համար անհրաժեշտ է օգտագործել ավելի բարձր գործակից (օրինակ՝ կրծողների վրա անցկացվող 9-ամսյա փորձարկումների համար օգտագործվում է 2-ին հավասար գործակից):

F4՝ գործակից, որը կարող է կիրառվել լուծիչի բարձր թունայնության, օրինակ՝ ոչ գենաթունային քաղցկեղածնության, նեյրոթունայնության կամ տերատոգենության դեպքում: Ռեպրոդուկտիվ թունայնության հետազոտություններում ստացված տվյալների հաշվառման համար օգտագործվում են հետևյալ գործակիցները՝

F4 = 1՝ մոր օրգանիզմի վրա ներգործության հետ կապված սաղմնային թունայնության դեպքում.

F4 = 5՝ մոր օրգանիզմի վրա ներգործության հետ չկապված սաղմնային թունայնության համար.

F4 = 5՝ մոր օրգանիզմի վրա ներգործության հետ կապված տերատոգեն էֆեկտի համար.

F4 = 10՝ մոր օրգանիզմի վրա ներգործության հետ չկապված տերատոգեն էֆեկտի համար.

F5՝ փոփոխական գործակից, որը հարկավոր է կիրառել, եթե NOEL չի սահմանվել: Եթե հասանելի են միայն LOEL մակարդակի տվյալները, ապա, կախված թունայնության մակարդակից, թույլատրվում է օգտագործել տվյալ գործակցի արժեքը՝ ընդհուպ մինչև 10-ը:

Տվյալ հաշվարկներում ցանկացած սեռի մեծահասակ «միջին մարդու» մարմնի զանգվածն ընդունվում է 50 կգ-ին հավասար: Այս համեմատաբար ցածր զանգվածն ապահովում է 60-70 կգ ստանդարտ զանգված ունեցող մարդու նկատմամբ անվտանգության լրացուցիչ գործակից: Քանի որ մեծահասակ պացիենտները կարող են ունենալ 50 կգ-ից ցածր մարմնի զանգված, ապա այդ դեպքերում թույլատրելի օրական ներգործությունը որոշելիս թույլատրվում է օգտագործել այլ հիմնավորված գործակիցներ: Եթե լուծիչ պարունակող դեղամիջոցը նախատեսված է մանկաբուժության մեջ կիրառելու համար, ապա անհրաժեշտ է մարմնի ավելի ցածր զանգվածի մասով ճշգրտում կատարել:

Որպես հաշվարկների կիրառման օրինակ՝ ստորև բերված է մկների վրա ացետոնիտրիլի թունայնության 13-շաբաթյա այն հետազոտությունների արդյունքներով թույլատրելի օրական ներգործության մակարդակի գնահատականը, որոնց ընթացքում չեն հայտնաբերվել լուրջ թունաբանական ռեակցիաներ: Ացետոնիտրիլի համար NOEL արժեքը կազմում է 50,7 մգ/(կգ × օր): Ացետոնիտրիլի համար թույլատրելի օրական ներգործությունը հաշվարկվում է հետևյալ կերպ՝

Հաշվարկի տվյալ օրինակում՝

F1 = 12, ապահովելու համար մարդու վրա՝ մկների վրա անցկացված հետազոտություններում ստացված տվյալների արտարկումը.

F2 = 10, թույլ է տալիս հաշվի առնել անհատական փոփոխականությունը.

F3 = 5, քանի որ փորձարկումների տևողությունը կազմել է միայն 13 շաբաթ.

F4 = 1, քանի որ չի պարզվել ացետոնիտրիլի լուրջ թունայնությունը.

F5 = 1, քանի որ որոշվել է էֆեկտ չառաջացնող ներգործության մակարդակը:

Թունայնության շնչառման հետազոտություններում օգտագործվող գազերի կոնցենտրացիաների վերահաշվարկի համար ppm-ից մգ/լ-ով կամ մգ/մ3 անհրաժեշտ է օգտագործել իդեալական գազի վիճակի հավասարումը՝

որտեղ՝

р-ն՝ գազի ճնշումն է (մթն).

V-ն՝ գազի ծավալը (լ).

m-ն՝ նյութի զանգվածը (մգ).

М-ն՝ նյութի մոլային զանգվածը (մգ/մոլ).

R-ը՝ ունիվերսալ գազային հաստատունը .

Т-ն՝ ջերմաստիճանը նորմալ պայմաններում (Կ):

Որպես հաշվարկի կիրառման օրինակ՝ ստորև բերված է տետրաքլորմեթանի 300×10-6 մասնական ճնշմամբ գազային խառնուրդի ռեպրոդուկտիվ թունայնության հետազոտությունների գնահատումը՝ առնետների մոտ շնչառման դեպքում՝

Մգ/մ3-ի վերածելու համար օգտագործվում է 1000 լ = 1 մ3 հարաբերակցությունը:

*[ստորագրություն]*

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 4

Խառնուկների պարունակության գնահատման և հսկողության մասով դեղամիջոցների հետազոտությունների (փորձարկումների) անցկացմանը ներկայացվող պահանջների

ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում 1-ին դասի և 2-րդ դասի մնացորդային լուծիչների մասնագրերի կազմման

1. 1-ին դասի լուծիչների մասնագրեր

1-ին դասի լուծիչները չպետք է օգտագործվեն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի, օժանդակ նյութերի և դեղապատրաստուկների արտադրության մեջ՝ դրանց անընդունելի թունայնության կամ շրջակա միջավայրի վրա վնասակար ներգործության պատճառով: Սակայն, եթե դրանց օգտագործումն անխուսափելի է էական թերապևտիկ արդյունքով դեղապատրաստուկի արտադրության համար, ապա դրանց կոնցենտրացիաները ենթակա են սահմանափակման՝ Միության դեղագրքի պահանջներով սահմանված սահմանային կոնցենտրացիաներին համապատասխան, եթե չկա այլ հիմնավորում:

Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի արտադրության ընթացքում 1-ին դասի լուծիչի օգտագործումը թույլատրվում է հիմնավորել՝ ելնելով ընթացիկ գիտատեխնիկական գիտելիքներից և արտադրական այն գործընթացի փուլից, որում կիրառվում է այդ լուծիչը: Օրինակ՝ 1-ին դասի լուծիչի օգտագործումն անխուսափելի է կոնկրետ քիմիական ռեակցիայի համար կամ մաքրության ցանկալի պրոֆիլը կարելի է ստանալ՝ օգտագործելով միայն 1-ին դասի լուծիչ: Եթե 1-ին դասի լուծիչն օգտագործվում է արտադրական գործընթացի ավելի վաղ փուլում, և այդ լուծիչի բացակայությունն ապացուցված է համապատասխան միջանկյալ արգասիքում, ապա նման մոտեցումը կարող է ընդունելի լինել (օրինակ՝ Ֆրիդել-Քրաֆտսի քիմիական ռեակցիա):

Միջանկյալ արգասիքում կամ պատրաստի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում 1-ին դասի լուծիչի առավելագույն թույլատրելի սահմանային պարունակությունը՝ անկախ այն բանից, օգտագործվում է այն որպես լուծիչ, ելանյութ, առկա է կողմնակի արգասիքի տեսքով կամ առկա է լուծիչում, պետք է համապատասխանի սույն պահանջների IV բաժնում նշված թույլատրելի նորմերին, եթե չկա այլ հիմնավորում (օրինակ՝ տվյալ լուծիչի այլ նորմի համար «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության վերագնահատում):

2. Որպես ելանյութեր օգտագործվող 1-ին դասի լուծիչներ

Որպես ելանյութեր թույլատրվում է օգտագործել 1-ին դասի որոշ լուծիչներ, ինչպես օրինակ՝ բենզոլ և 1,2-դիքլորէթան, եթե դրանից հնարավոր չէ խուսափել:

Որպես ելանյութ բենզոլի օգտագործումն անխուսափելի է, եթե բենզոլը ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կառուցվածքային տարր է:

Բենզոլը որպես ելանյութ սովորաբար օգտագործվում է քիմիական սինթեզի ամենավաղ փուլերում՝ նախքան հիմնական ելանյութն ստանալը: Այդ մոտեցման դեպքում բենզոլը չի հիշատակվում արտադրական գործընթացի նկարագրության մեջ, որն սկսում են հիմնական ելանյութից: Եթե արտադրողներից մեկը գրանցման դոսյեում նկարագրում է արտադրության ավելի ուշ փուլում տեղի ունեցած՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սինթեզի ուղին (սկսած հիմնական ելանյութից), իսկ երկրորդ արտադրողի կողմից սինթեզի գործընթացների նկարագրությունն սկսվում է ավելի վաղ փուլերից (հիմնական ելանյութի ստացման փուլերից՝ սկսած բենզոլից կամ 1-ին դասի այլ լուծիչից) արտադրական գործընթացից բենզոլը (1-ին դասի այլ լուծիչ) հեռացնելու պահանջը չի կիրառվում այդ արտադրողի նկատմամբ:

Որպես ելանյութեր՝ 1-ին դասի լուծիչներ օգտագործելիս դրանք ենթակա են պարբերական հսկողության կամ միջանկյալ արգասիքում, կամ պատրաստի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում:

3. Խառնուկների տեսքով առկա 1-ին դասի լուծիչներ

Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում բենզոլը կարող է լինել քիմիական ռեակցիայի կողմնակի արգասիք (օրինակ՝ Գրինյարի ռեակցիան, երբ ավելցուկով օգտագործվող մագնեզիումում հալոիդֆենիլը հիդրոլիզվում է բենզոլի ստացմամբ) կամ կարող է առաջանալ այլ լուծիչից, օրինակ՝ տոլուոլից կամ ացետոնից, որում բենզոլը հայտնի տեխնոլոգիական խառնուկ է:

Եթե 1-ին դասի լուծիչը կարող է առկա լինել այլ լուծիչում (օրինակ՝ բենզոլ պարունակող տոլուոլում կամ ացետոնում), այդ լուծիչի համար սովորական թեստի անցկացում միջանկյալ արգասիքի կամ պատրաստի դեղագործական բաղադրամասի վրա չի պահանջվում, եթե՝

լուծիչ-նախաձեռնողի սահմանային պարունակությունն այնպիսին է, որ 1-ին դասի լուծիչն առկա է լինելու ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում սույն պահանջներում սահմանված սահմանային պարունակությունից ցածր կոնցենտրացիայով՝ հաշվի առնելով 1-ին դասի լուծիչով աղտոտման առավելագույն հավանական մակարդակը: Եթե կիրառվում է տվյալ չափորոշիչը, ապա արտադրողը պետք է հաշվի առնի և գնահատի երկու լուծիչների ցնդելիությունը չորացման ընթացքում.

վալիդացված մեթոդի օգնությամբ ապացուցվել է, որ 1-ին դասի լուծիչի կոնցենտրացիան կազմում է միջանկյալ նյութում կամ պատրաստի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում սահմանված սահմանային պարունակության 30 %-ից ոչ ավելին: Հաստատող տվյալները պետք է ներկայացվեն 6 հաջորդական փորձնական խմբաքանակներով կամ արդյունաբերական մասշտաբի 3 հաջորդական խմբաքանակներով.

օգտագործվող լուծիչ-նախաձեռնողի մասնագիրը ներառում է պարբերաբար անցկացվող փորձարկում և 1-ին դասի լուծիչի պարունակության համար սահմանված սահման:

4. 2-րդ դասի լուծիչների մասնագրեր

Որպես ելանյութեր կամ լուծիչներ 2-րդ դասի լուծիչների օգտագործումը ենթակա է պարբերական հսկողության՝ միջանկյալ արգասիքում կամ պատրաստի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում՝ կախված քիմիական սինթեզի փուլից (փուլերից), որում դրանք օգտագործվում են:

Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում 2-րդ դասի լուծիչների համար սահմանված սահմանային պարունակությունը պետք է համապատասխանի սույն պահանջների IV բաժնի պահանջներին:

5. Քիմիական սինթեզի վերջին փուլում օգտագործվող   
2-րդ դասի լուծիչներ

Քիմիական սինթեզի վերջին փուլում 2-րդ դասի լուծիչ օգտագործելիս այն պատրաստի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում ենթակա է պարբերական հսկողության:

6. Քիմիական սինթեզի վերջին փուլից առաջ օգտագործվող՝   
2-րդ դասի լուծիչներ

Սինթեզի վերջին փուլից առաջ օգտագործվող՝ 2-րդ դասի լուծիչները չեն ներառվում ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մասնագրում, եթե համապատասխան միջանկյալ արգասիքի կամ պատրաստի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի հետ կապված ապացուցվել է, որ 2-րդ դասի լուծիչների պարունակությունը չի գերազանցում սույն պահանջների IV բաժնում նշված կոնցենտրացիայի թույլատրելի սահմանի 10 %-ը (օրինակ՝ ացետոնիտրիլի համար՝ 41 ppm): Փորձարկման ժամանակ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում 2-րդ դասի լուծիչների սահմանային պարունակությունը պետք է համապատասխանի սույն պահանջների դրույթներին:

Պատրաստի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում կամ միջանկյալ արգասիքում 2-րդ դասի լուծիչների համար սովորական փորձարկման անցկացումից հրաժարումը հիմնավորելու համար՝ նշված լուծիչների սահմանային պարունակության որոշման արդյունքները պետք է ներկայացվեն միջանկյալ արգասիքի կամ պատրաստի դեղագործական բաղադրամասի 6 հաջորդական փորձնական սերիաների կամ արդյունաբերական մասշտաբի 3 հաջորդական սերիաների հիման վրա:

7. Արտադրության գործընթացների փոփոխությունները

Արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս, որի ժամանակ ի սկզբանե հաստատված է եղել, որ 1-ին դասի կամ 2-րդ դասի լուծիչի կոնցենտրացիան գտնվում է սովորական փորձարկման համար սահմանված սահմանային պարունակությունից ցածր, հարկավոր է, որպեսզի արտադրողը դիտարկի լուծիչների կոնցենտրացիայի վրա այդ փոփոխության ազդեցությունը և անհրաժեշտության դեպքում կրկնի ստուգումը:

*[ստորագրություն]*

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 5

Խառնուկների պարունակության գնահատման և հսկողության մասով դեղամիջոցների հետազոտությունների (փորձարկումների) անցկացմանը ներկայացվող պահանջների

ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

պատրաստի դեղապատրաստուկներ արտադրելիս օգտագործվող մնացորդային լուծիչների մասնագրերի կազմման

1. Պատրաստի դեղապատրաստուկ արտադրելիս օրգանական լուծիչների օգտագործման հիմնավորում

Դեղապատրաստուկներ արտադրելիս օրգանական լուծիչները կարող են օգտագործվել տարբեր պատճառներով, օրինակ՝

որպես հատիկավորման լուծիչ՝ հաբեր արտադրելիս.

հաբերը պատելու համար նախատեսված լուծույթի մեջ ներառվելու համար.

վերմաշկային սպեղանիների արտադրության ժամանակ օգտագործվող հարակցանյութերի համար՝ որպես լուծիչ.

իմպլանտների արտադրության մեջ օգտագործվող պոլիմերների համար՝ որպես լուծիչ:

Պատրաստի դեղապատրաստուկների արտադրության մեջ օգտագործվող լուծիչների հիմնավորումը և ընտրությունը պետք է ներառվեն դեղագործական մշակումների մասով փաստաթղթերում: Օրինակ՝ որպես հատիկավորման և (կամ) հաբերի պատման համար նախատեսված լուծույթի պատրաստման համար լուծիչ՝ կարող է առաջարկվել էթանոլ, եթե կապացուցվի, որ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը շատ զգայուն է խոնավության նկատմամբ: Օրգանական լուծիչների կիրառումից նույնպես չպետք է խուսափել՝ որոշակի պոլիմերների պատրաստուկը արտադրության մեջ դնելու անհրաժեշտության դեպքում: 1-ին դասի լուծիչի օգտագործումը պատրաստի դեղապատրաստուկ արտադրելիս չի թույլատրվում:

2. Օրգանական լուծիչների օգտագործմամբ պատրաստի դեղապատրաստուկի մասնագրերն այն արտադրելիս

Պատրաստի դեղապատրաստուկների արտադրության ժամանակ օգտագործվող անօրգանական մնացորդային լուծիչների թեստը պետք է ներառվի այդ պատրաստուկի մասնագրում: Արտադրության գործընթացի վալիդացման արդյունքները բավարար հիմք չեն՝ մնացորդային լուծիչների փորձարկումը պատրաստի դեղապատրաստուկների մասնագրում ներառելուց հրաժարման համար, սակայն դրանք կարելի է օգտագործել այդ փորձարկումների անցկացման հաճախականության հիմնավորման համար:

< 0,5 % ընդունելիության չափորոշչով չորացման դեպքում զանգվածի կորստի ռուտինային փորձարկումները թույլատրելի են միայն 3-րդ դասի լուծիչներն օգտագործելիս, եթե փորձարկումն անցնում է համապատասխան լուծիչի (լուծիչների) որոշման պատշաճ վալիդացում: Այն դեպքերում, երբ 3-րդ դասի մնացորդային լուծիչների կոնցենտրացիան հնարավոր չէ նվազեցնել մինչ այդ մակարդակը (կամ) 2-րդ դասի լուծիչների արտադրության մեջ օգտագործելիս, հարկավոր է օգտագործել հատուկ (քրոմատագրման) եղանակներ:

*[ստորագրություն]*

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 6

Խառնուկների պարունակության գնահատման և հսկողության մասով դեղամիջոցների հետազոտությունների (փորձարկումների) անցկացմանը ներկայացվող պահանջների

**ՕՐԻՆԱԿՆԵՐ**

տարրերի խառնուկների թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման համար կատարվող հաշվարկների

Տարրերի խառնուկների կազմում տարրերի մեծամասնության ներգործության թույլատրելի մակարդակը որոշվում է դեղապատրաստուկների համար սահմանված՝ ներգործության սահմանների որոշման ընթացակարգերի և Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության Քիմիական անվտանգության միջազգային ծրագրով առաջարկվող (IPCS)՝ քիմիական նյութերի ներգործության հետ կապված՝ մարդու առողջության համար ռիսկերի գնահատման մեթոդիկայի հիման վրա թույլատրելի օրական ներգործության արժեքների հաշվարկման օգնությամբ: Ստորև բերված են թույլատրելի օրական ներգործության արժեքի սահմանման համար հաշվարկների օրինակները: Եթե թույլատրելի օրական ներգործության ստացման համար օգտագործվում է ռիսկի նվազագույն մակարդակ (MRL), ապա չի պահանջվում հաշվի առնել լրացուցիչ ձևափոխող գործոնները, քանի որ դրանք արդեն օգտագործվել են դրա հաշվարկման ժամանակ: Եզակի քաղցկեղածին ռիսկի ցուցանիշները կիրառվում են ռիսկի 1:100 000 մակարդակի օգտագործմամբ թույլատրելի օրական ներգործության սահմանման համար: Ներմուծման շնչառման ուղու համար թույլատրելի օրական ներգործության մակարդակները կարող են ստացվել աշխատատեղում ներգործության սահմանների օգտագործմամբ, ձևափոխող գործոնների կիրառմամբ և շնչառական համակարգի վրա խառնուկների ցանկացած սպեցիֆիկ ներգործություն հաշվի առնելով:

Թույլատրելի օրական ներգործությունը հաշվարկում են սույն պահանջների թիվ 3 հավելվածում բերված 1-ին բանաձևով՝ ելնելով տեսանելի անցանկալի էֆեկտ չունեցող դեղաչափից (NOAEL) կամ ակնհայտ անցանկալի էֆեկտ ունեցող նվազագույն դեղաչափից (LOAEL), որոնց արժեքները սահմանվել են կենդանիների վրա անցկացված առավել արդիական հետազոտությունների արդյունքներով:

Թույլատրելի օրական ներգործությունը նախընտրելի է հաշվարկել NOAEL-ի օգտագործմամբ: Եթե չի ստացվել NOAEL արժեք, ապա թույլատրվում է օգտագործել LOAEL արժեք: Թույլատրվում է սույն ձեռնարկում սահմանված՝ կենդանիների վրա ստացված տվյալների՝ մարդու վրա արտարկման համար անվտանգության գործակիցների արժեքների փոխարեն օգտագործել Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության փաստաթղթերով սահմանված («Շրջակա միջավայրի առողջության չափորոշիչներ» (Environmental Health Criteria, ЕНС)) «անորոշության գործակիցների» համանման արժեքները կամ «ԱՄՆ դեղագրքային ֆորումի» հրատարակություններում սահմանված «ուղղիչ գործակիցները»:

F1-F4 ձևափոխող գործոնների արժեքները համապատասխանում են սույն պահանջների թիվ 3 հավելվածում նշված արժեքներին: F2 ձևափոխող գործոնի արժեքն ընդունվում է 10-ին հավասար՝ ընդհանուր առմամբ տարրերի բոլոր խառնուկների համար:

F5 ձևափոխող գործոնի համար ընդունվում են հետևյալ արժեքները՝

F5 = 1՝ պատրաստուկի առավելագույն չազդող դեղաչափի համար (NOEL).

F5 = 1-5՝ եթե որոշված է տեսանելի անցանկալի էֆեկտներ չունեցող՝ դեղապատրաստուկի դեղաչափը (NOAEL).

F5 = 5-10՝ եթե որոշված է դեղապատրաստուկի նվազագույն ազդող դեղաչափը (LOEL).

F5 = 10՝ եթե որոշված է ակնհայտ անցանկալի էֆեկտների զարգացմանը հանգեցնող՝ դեղապատրաստուկի նվազագույն դեղաչափը:

Բերանի միջոցով ներմուծման ուղու համար թույլատրելի օրական ներգործության մակարդակի սահմանման նպատակով տարրերի մեծ մասի համար օգտագործվում են NOAEL և F5=l արժեքները, քանի որ նախկինում կատարված հետազոտություններում չի ֆիքսվել տարբերությունը NOAEL-ի և NOEL-ի միջև, իսկ թույլատրելի օրական ներգործության մակարդակի որոշման համար ընտրված դեղաչափն ընդունելիս թունայնությունը չի համարվել «անցանկալի»:

Թույլատրելի օրական ներգործության մակարդակի հաշվարկներում ցանկացած սեռի մեծահասակ «միջին մարդու» մարմնի զանգվածն ընդունվում է 50 կգ-ին հավասար: Այս համեմատաբար ցածր զանգվածն ապահովում է 60-70 կգ ստանդարտ զանգվածով մարդու նկատմամբ անվտանգության լրացուցիչ գործակից: Քանի որ որոշակի դեպքերում մեծահասակ պացիենտները կարող են ունենալ 50 կգ-ից ցածր մարմնի զանգված, այդ դեպքերում թույլատրելի օրական ներգործությունը որոշելիս թույլատրվում է օգտագործել այլ հիմնավորված գործակիցներ: Այսպիսով, կապարի թույլատրելի օրական ներգործությունը սահմանելիս օգտագործվել են մանկաբուժական պոպուլյացիայից ստացված տվյալները, քանի որ համարվում է, որ երեխաներն առավել զգայուն են այդ տարրի նկատմամբ: Այսպիսով, տվյալ թույլատրելի օրական ներգործությունը համարվում է երեխաների համար նախատեսված դեղապատրաստուկների համար համապատասխանող:

Որպես հաշվարկի կիրառման օրինակ՝ ստորև բերված է 90-օրյա ներգործության դեպքում կամավորների վրա կոբալտի թունայնության հետազոտությունների արդյունքներով թույլատրելի օրական ներգործության մակարդակի գնահատումը: NOAEL-ը կոբալտային պոլիցիտեմիայի դեպքում կազմում է 1 մգ/օր: Այդ հետազոտության ժամանակ կոբալտի թույլատրելի օրական ներգործությունը հաշվարկվում է հետևյալ կերպ՝

Այս օրինակում՝

F1 = 1, քանի որ հետազոտությունն անցկացվել է մարդու մասնակցությամբ.

F2 = 10, քանի որ մարդկանց մոտ հատկանիշի անհատական փոփոխականությունը բարձր է.

F3 = 2, քանի որ հետազոտությունը տևել է 90 օր.

F4 = 1, քանի որ չի հայտնաբերվել ծանր թունայնություն.

F5 = 1, քանի որ սահմանվել է NOAEL-ի մեծությունը:

*[ստորագրություն]*

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 7

Խառնուկների պարունակության գնահատման և հսկողության մասով դեղամիջոցների հետազոտությունների (փորձարկումների) անցկացմանը ներկայացվող պահանջների

ԱՐԺԵՔՆԵՐ

տարրերի խառնուկների թույլատրելի օրական   
ներգործության համար սահմանված

Աղյուսակ 1

Տարրերի խառնուկների թույլատրելի օրական ներգործություն[[15]](#footnote-15)

| Տարր | Դաս[[16]](#footnote-16) | Բերանի միջոցով ներմուծման ուղու դեպքում թույլատրելի օրական ներգործություն, մկգ/օր | Ներմուծման պարենտերալ ուղու դեպքում թույլատրելի օրական ներգործություն, մկգ/օր | Ներմուծման շնչառման ուղու դեպքում թույլատրելի օրական ներգործություն, մկգ/օր |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Կադմիում (Cd) | 1 | 5 | 2 | 3 |
| Կապար (Рb) | 1 | 5 | 5 | 5 |
| Արսեն (As) | 1 | 15 | 15 | 2 |
| Սնդիկ (Hg) | 1 | 30 | 3 | 1 |
| Կոբալտ (Со) | 2А | 50 | 5 | 3 |
| Վանադիում (V) | 2А | 100 | 10 | 1 |
| Նիկել (Ni) | 2А | 200 | 20 | 5 |
| Թալիում | 2В | 8 | 8 | 8 |
| Ոսկի (Аu) | 2В | 100 | 100 | 1 |
| Պալադիում (Pd) | 2В | 100 | 10 | 1 |
| Իրիդիում (lr) | 2В | 100 | 10 | 1 |
| Օսմիում (Os) | 2В | 100 | 10 | 1 |
| Ռոդիում (Rh) | 2В | 100 | 10 | 1 |
| Ռուբիդիում (Ru) | 2В | 100 | 10 | 1 |
| Սելեն (Se) | 2В | 150 | 80 | 130 |
| Արծաթ (Ag) | 2В | 150 | 10 | 7 |
| Պլատին (Pt) | 2В | 100 | 10 | 1 |
| Լիթիում (Li) | 3 | 550 | 250 | 25 |
| Ծարիր (Sb) | 3 | 1 200 | 90 | 20 |
| Բարիում (Ва) | 3 | 1 400 | 700 | 300 |
| Մոլիբդեն (Мо) | 3 | 3 000 | 1 500 | 10 |
| Պղինձ (Сu) | 3 | 3 000 | 300 | 30 |
| Անագ (Sn) | 3 | 6 000 | 600 | 60 |
| Քրոմ (Сr) | 3 | 11 000 | 1 100 | 3 |

2-րդ աղյուսակում բերված արժեքները մեկ գրամին բաժին ընկնող միկրոգրամներով արտահայտված՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերում, օժանդակ նյութերում և դեղապատրաստուկներում տարրերի խառնուկների թույլատրելի կոնցենտրացիաներն են: Թույլատրելի կոնցենտրացիայի այդ սահմանային արժեքները նախատեսված են սույն պահանջների թիվ 8 հավելվածում նկարագրված 1-ին տարբերակի ընտրության ժամանակ օգտագործելու համար, այն դեղամիջոցներում տարրերի խառնուկների պարունակության գնահատման համար, որոնց օրական դեղաչափը 10 գրամից ավելի չէ: 2-րդ աղյուսակը հիմնված է 1-ին աղյուսակում պարունակվող տվյալների վրա:

Աղյուսակ 2

1-ին տարբերակի համար տարրերի խառնուկների   
թույլատրելի կոնցենտրացիաներ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Տարր | Դաս | Բերանի միջոցով ներմուծման ուղու համար թույլատրելի կոնցենտրացիա, մկգ/գ | Ներմուծման պարենտերալ ուղու համար թույլատրելի կոնցենտրացիա, մկգ/գ | Ներմուծման շնչառման ուղու համար թույլատրելի կոնցենտրացիա, մկգ/գ |
| Cd | 1 | 0,5 | 0,2 | 0,3 |
| Pb | 1 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| As | 1 | 1,5 | 1,5 | 0,2 |
| Hg | 1 | 3 | 0,3 | 0,1 |
| Со | 2A | 5 | 0,5 | 0,3 |
| V | 2A | 10 | 1 | 0,1 |
| Ni | 2A | 20 | 2 | 0,5 |
| Tl | 2B | 0,8 | 0,8 | 0,8 |
| Au | 2B | 10 | 10 | 0,1 |
| Pd | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Ir | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Os | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Rh | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Ru | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Se | 2B | 15 | 8 | 13 |
| Ag | 2B | 15 | 1 | 0,7 |
| Pt | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Li | 3 | 55 | 25 | 2,5 |
| Sb | 3 | 120 | 9 | 2 |
| Ba | 3 | 140 | 70 | 30 |
| Mo | 3 | 300 | 150 | 1 |
| Сu | 3 | 300 | 30 | 3 |
| Sn | 3 | 600 | 60 | 6 |
| Сr | 3 | 1 100 | 110 | 0,3 |

*[ստորագրություն]*

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 8

Խառնուկների պարունակության գնահատման և հսկողության մասով դեղամիջոցների հետազոտությունների (փորձարկումների) անցկացմանը ներկայացվող պահանջների

**ՕՐԻՆԱԿՆԵՐ**

խառնուկների մակարդակները որոշելիս և դրանց ներգործության ռիսկերը գնահատելիս կատարվող հաշվարկների

1. Թույլատրելի օրական ներգործության՝ տարրերի խառնուկների թույլատրելի կոնցենտրացիա կերպափոխվելու օրինակներ

Տարբերակ 1. 10 գ-ից ոչ ավելի ամենօրյա կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների տարբեր բաղադրյալ բաղադրիչներից տարրերի խառնուկների կոնցենտրացիայի թույլատրված ընդհանուր սահմաններ:

Այս օրինակի համար դիտարկենք 9 բաղադրիչ պարունակող 2,5 գ առավելագույն օրական դեղաչափով ներքին ընդունման համար նախատեսված պինդ դեղապատրաստուկ (մեկ ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս և 8 օժանդակ նյութ՝ 1-ին աղյուսակին համապատասխան): Քանի որ այդ դեղապատրաստուկի օրական դեղաչափը չի գերազանցում առավելագույնը (10 գրամ), ապա կարելի է օգտվել սույն պահանջների թիվ 7 հավելվածի 2-րդ աղյուսակում բերված՝ տարրերի խառնուկների կոնցենտրացիայի արժեքներից: Հաշվի առնելով այն, որ 1-ին տարբերակում որոշված է խառնուկների ընդհանուր թույլատրելի կոնցենտրացիան, բոլոր 9 բաղադրիչները կարող են առկա լինել դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ՝ ցանկացած համամասնությամբ: Դեղապատրաստուկի սինթեզման ժամանակ օգտագործվում են Pd և Ni հիմքով կատալիզատորներ, ինչպես նաև, ելնելով ռիսկերի գնահատումից պահանջվում է ուշադրություն դարձնել Pb, As, Cd, Hg և V-ին: Դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ տարրերի խառնուկներից յուրաքանչյուրի առավելագույն օրական դոզան բերված է 2-րդ աղյուսակում: Ընդ որում, ենթադրվում է, որ տարրի յուրաքանչյուր խառնուկ առկա է դրանում սույն պահանջների թիվ 7 հավելվածի 2-րդ աղյուսակում նշված կոնցենտրացիայով: Տարրի խառնուկի առավելագույն հնարավոր օրական դոզան որոշվում է՝ ելնելով դեղապատրաստուկի փաստացի օրական ընդունվող դեղաչափից և սույն պահանջների թիվ 7 հավելվածի 2-րդ աղյուսակում նշված տարրի այդ խառնուկի կոնցենտրացիայի սահմանից (կոնցենտրացիան բազմապատկվում է 2,5 գրամ կազմող՝ դեղապատրաստուկի փաստացի օրական սպառումով): Տարրերի խառնուկներից յուրաքանչյուրի համար առավելագույն օրական դոզան 2-րդ աղյուսակի առանձին սյունակներում ներկայացված արժեքների հանրագումարը չէ:

Այդ հաշվարկը ցույց է տալիս, որ իրենց պարունակությամբ տարրերի խառնուկներից ոչ մեկը չի գերազանցում այդ խառնուկների թույլատրելի օրական ներգործությունը: Այսպիսով, եթե այդ կոնցենտրացիաները չեն գերազանցվել բաղադրիչներից ոչ մեկում, ապա երաշխավորվում է, որ դեղապատրաստուկում խառնուկների առավելագույն օրական սպառումը դուրս չի գալիս թույլատրելի օրական ներգործության սահմաններից՝ տարրերի նույնականացված խառնուկներից յուրաքանչյուրի մասով:

Աղյուսակ 1

Դեղապատրաստուկի բաղադրիչների առավելագույն օրական սպառում

| Բաղադրիչ | Օրական սպառում, գ |
| --- | --- |
| Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս | 0,200 |
| Միկրոբյուրեղային ցելյուլոզ | 1,100 |
| Լակտոզ | 0,450 |
| Կալցիումի ֆոսֆատ | 0,350 |
| Կրոսպովիդոն | 0,265 |
| Մագնեզիումի ստեարատ | 0,035 |
| Հիդրօքսիպրոպիլմեթիլցելյուլոզ | 0,060 |
| Տիտանի դիօքսիդ | 0,025 |
| Երկաթի օքսիդ | 0,015 |
| Դեղապատրաստուկ | 2,500 |

Աղյուսակ 2

Սույն պահանջների թիվ 7 հավելվածի 2-րդ աղյուսակում բերված թույլատրելի կոնցենտրացիաների, տարրերի խառնուկների հաշվարկման օրինակ (ելնելով 10 գրամ դեղապատրաստուկի միատարր կոնցենտրացիայից և օրական դեղաչափից)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ներգործության բաղադրիչ կամ մակարդակ | Առավելագույն թույլատրելի կոնցենտրացիա, մկգ/գ | | | | | | |
| Рb | As | Cd | Hg | Pd | V | Ni |
| Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 3 | 10 | 10 | 20 |
| Միկրոբյուրեղային ցելյուլոզ | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 3 | 10 | 10 | 20 |
| Լակտոզ | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 3 | 10 | 10 | 20 |
| Կալցիումի ֆոսֆատ | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 3 | 10 | 10 | 20 |
| Կրոսպովիդոն | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 3 | 10 | 10 | 20 |
| Մագնեզիումի ստեարատ | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 3 | 10 | 10 | 20 |
| Հիդրօքսիպրոպիլմեթիլցելյուլոզ | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 3 | 10 | 10 | 20 |
| Տիտանի դիօքսիդ | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 3 | 10 | 10 | 20 |
| Երկաթի օքսիդ | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 3 | 10 | 10 | 20 |
| Առավելագույն օրական սպառում (մկգ) | 1,25 | 3,75 | 1,25 | 7,5 | 25 | 25 | 50 |
| Թույլատրելի օրական ներգործություն (մկգ/օր) | 5 | 15 | 5 | 30 | 100 | 100 | 200 |

Տարբերակ 2ա. Կոնկրետ դեղաչափերով ամենօրյա կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների տարբեր բաղադրիչներից տարրերի խառնուկների կոնցենտրացիայի թույլատրված ընդհանուր սահմաններ:

Այս օրինակի համար դիտարկենք 9 բաղադրիչ պարունակող 2,5 գ առավելագույն օրական դեղաչափով ներքին ընդունման համար նախատեսված պինդ դեղապատրաստուկ (մեկ ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս և 8 օժանդակ նյութ՝ 1-ին աղյուսակին համապատասխան), որը դիտարկվել է 1-ին տարբերակի համար: Հաշվի առնելով այն, որ 2ա տարբերակում որոշված է խառնուկների ընդհանուր թույլատրելի կոնցենտրացիան, բոլոր 9 բաղադրիչները կարող են առկա լինել դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ՝ ցանկացած համամասնությամբ: Դեղապատրաստուկի սինթեզման ժամանակ օգտագործվում են Pd և Ni հիմքով կատալիզատորներ, ինչպես նաև, ելնելով ռիսկերի գնահատումից, պահանջվում է ուշադրություն դարձնել Pb, As, Cd, Hg և V-ին: Ռիսկերի գնահատման ընթացքում նույնականացված տարրերի խառնուկներից յուրաքանչյուրի առավելագույն կոնցենտրացիան կարող է հաշվարկվել սույն պահանջների թիվ 7 հավելվածի 1-ին աղյուսակում նշված՝ թույլատրելի օրական ներգործության արժեքների և 74-րդ կետում բերված բանաձևի օգնությամբ:

Տարրի խառնուկի առավելագույն հնարավոր օրական դոզան որոշվում է՝ ելնելով դեղապատրաստուկի փաստացի օրական ընդունվող դեղաչափից և 3-րդ աղյուսակում նշված տարրի այդ խառնուկի կոնցենտրացիայի սահմանից (կոնցենտրացիան բազմապատկվում է 2,5 գրամ կազմող դեղապատրաստուկի փաստացի օրական սպառումով): Տարրերի խառնուկներից յուրաքանչյուրի համար առավելագույն օրական դոզան 3-րդ աղյուսակի առանձին սյունակներում ներկայացված արժեքների հանրագումարը չէ:

Այդ հաշվարկը նաև ցույց է տալիս, որ տարրերի խառնուկներից ոչ մեկը պարունակությամբ չի գերազանցում թույլատրելի օրական ներգործությունը: Այսպիսով, քանի որ այդ կոնցենտրացիաները չեն գերազանցվել բաղադրիչներից ոչ մեկում, երաշխավորվում է, որ դեղապատրաստուկում խառնուկների առավելագույն օրական սպառումը դուրս չի գալիս թույլատրելի օրական ներգործության սահմաններից՝ տարրերի նույնականացված խառնուկներից յուրաքանչյուրի մասով:

1-ին տարբերակի համար նշված՝ կոնցենտրացիայի սահմանների հետ համեմատած՝ 2ա տարբերակում թույլատրելի կոնցենտրացիայի քառապատիկ ավելացումը բացատրվում է՝ հաշվարկների համար օգտագործելով համապատասխանաբար 10 և 2,5 գ դեղապատրաստուկի օրական դեղաչափերը:

Աղյուսակ 3

Կոնկրետ օրական դեղաչափերով ամենօրյա կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկում տարրերի խառնուկների միատարր կոնցենտրացիաների պայմանով առավելագույն թույլատրելի կոնցենտրացիաների հաշվարկի օրինակ

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ներգործության բաղադրիչ կամ մակարդակ | Առավելագույն թույլատրելի կոնցենտրացիա, մկգ/գ | | | | | | |
| Рb | As | Cd | Hg | Pd | V | Ni |
| Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս | 2 | 6 | 2 | 12 | 40 | 40 | 80 |
| Միկրոբյուրեղային ցելյուլոզ | 2 | 6 | 2 | 12 | 40 | 40 | 80 |
| Լակտոզ | 2 | 6 | 2 | 12 | 40 | 40 | 80 |
| Կալցիումի ֆոսֆատ | 2 | 6 | 2 | 12 | 40 | 40 | 80 |
| Կրոսպովիդոն | 2 | 6 | 2 | 12 | 40 | 40 | 80 |
| Մագնեզիումի ստեարատ | 2 | 6 | 2 | 12 | 40 | 40 | 80 |
| Հիդրօքսիպրոպիլմեթիլցելյուլոզ | 2 | 6 | 2 | 12 | 40 | 40 | 80 |
| Տիտանի դիօքսիդ | 2 | 6 | 2 | 12 | 40 | 40 | 80 |
| Երկաթի օքսիդ | 2 | 6 | 2 | 12 | 40 | 40 | 80 |
| Առավելագույն ամենօրյա սպառում (մկգ) | 5 | 15 | 5 | 30 | 100 | 100 | 200 |
| Թույլատրելի օրական ներգործություն, մկգ/օր | 5 | 15 | 5 | 30 | 100 | 100 | 200 |

Տարբերակ 2բ. Կոնկրետ դեղաչափերով ամենօրյա կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկի տարբեր բաղադրիչներից տարրերի խառնուկների կոնցենտրացիայի թույլատրված սահմաններ:

Այս օրինակի համար դիտարկենք 9 բաղադրիչ պարունակող 2,5 գ առավելագույն օրական դեղաչափով ներքին ընդունման համար նախատեսված նույն պինդ դեղապատրաստուկը (մեկ ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս և 8 օժանդակ նյութ՝ 1-ին աղյուսակին համապատասխան), որը դիտարկվել է 1-ին և 2ա տարբերակների համար: Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի քիմիական սինթեզի ժամանակ օգտագործվում են Pd և Ni հիմքով կատալիզատորներ, ինչպես նաև, ելնելով ռիսկերի գնահատումից, պահանջվում է ուշադրություն դարձնել Pb, As, Cd, Hg և V-ին: 2բ տարբերակի օգտագործման դեպքում դիտարկվում են դեղապատրաստուկի բաղադրությունը և դրա բաղադրիչներում տարրերի յուրաքանչյուր խառնուկի պարունակության մասին լրացուցիչ տեղեկությունները: 4-րդ աղյուսակում, որպես օրինակ, բերված են տարրերի այն խառնուկների մասին տվյալները, որոնք կարող են սույն պահանջների 112-115 կետերում նկարագրված աղբյուրներից հայտնվել դեղապատրաստուկի մեջ:

Աղյուսակ 4

Դեղապատրաստուկի բաղադրիչներում տարրերի խառնուկների կոնցենտրացիան (մկգ/գ) նշելու օրինակ

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Դեղապատրաստուկի բաղադրիչ | Կոնցենտրացիա (մկգ/գ) | | | | | | |
| Рb | As | Cd | Hg | Pd | V | Ni |
| Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս | <LoQ[[17]](#footnote-17)\* | 0,5 | <LoQ | <LoQ | 20 | <LoQ | 50 |
| Միկրոբյուրեղային ցելյուլոզ | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | [[18]](#footnote-18)\*\* | <LoQ | <LoQ |
| Լակտոզ | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | \*\* | <LoQ | <LoQ |
| Կալցիումի ֆոսֆատ | 1 | 1 | 1 | 1 | \*\* | 10 | 5 |
| Կրոսպովիդոն | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | \*\* | <LoQ | <LoQ |
| Մագնեզիումի ստեարատ | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | \*\* | <LoQ | 0.5 |
| Հիդրօքսիպրոպիլմեթիլցելյուլոզ | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | \*\* | <LoQ | <LoQ |
| Տիտանի դիօքսիդ | 20 | 1 | 1 | 1 | \*\* | 1 | <LoQ |
| Երկաթի օքսիդ | 10 | 10 | 10 | 10 | \*\* | 2 000 | 50 |

Օգտագործելով 4-րդ աղյուսակում ներկայացված տեղեկատվությունը՝ դեղապատրաստուկի բաղադրիչներից յուրաքանչյուրում տարրի յուրաքանչյուր խառնուկի համար կարելի է գնահատել հնարավոր կոնցենտրացիաների տարբեր համակցությունները: 5-րդ աղյուսակում ցույց է տրված այդպիսի կոնցենտրացիաների համակցություններից մեկի օրինակը: Օրինակում կապարը հայտնաբերվել է տիտանի երկօքսիդում՝ բարձր կոնցենտրացիայով, սակայն թույլատրելի օրական ներգործությունը չի գերազանցվել դեղապատրաստուկի մեջ դրա փոքր չափաբաժնի և այլ բաղադրիչներում կապարի ցածր կոնցենտրացիաների շնորհիվ: Օգտագործելով այդ կոնցենտրացիաները և բաղադրիչների տոկոսային հարաբերակցությունը՝ կարելի է սույն պահանջների 139-րդ կետում նշված բանաձևի օգնությամբ որոշել տարրերի խառնուկների պարունակությունը դեղապատրաստուկում և համեմատել թույլատրելի օրական ներգործության սահմանված արժեքի հետ: 5-րդ աղյուսակում բերված կոնցենտրացիաները կիրառելի են միայն 1-ին աղյուսակում բերված բաղադրիչների համամասնությունների համար:

Աղյուսակ 5

Դեղապատրաստուկի բաղադրիչներում տարրերի խառնուկների հնարավոր կոնցենտրացիաները նշելու օրինակ

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Դեղապատրաստուկի բաղադրիչ | Կոնցենտրացիա (մկգ/գ) | | | | | | |
| Рb | As | Cd | Hg | Pd | V | Ni |
| Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս | <LoQ[[19]](#footnote-19)\* | 5 | <LoQ | <LoQ | 500 | <LoQ | 750 |
| Միկրոբյուրեղային ցելյուլոզ | 0,5 | 5 | 1 | 5 | [[20]](#footnote-20)\*\* | <LoQ | <LoQ |
| Լակտոզ | 0,5 | 5 | 1 | 5 | \*\* | <LoQ | <LoQ |
| Կալցիումի ֆոսֆատ | 5 | 5 | 5 | 35 | \*\* | 70 | 80 |
| Կրոսպովիդոն | 0,5 | 5 | 1 | 5 | \*\* | <LoQ | <LoQ |
| Մագնեզիումի ստեարատ | 5 | 10 | 5 | 125 | \*\* | <LoQ | 100 |
| Հիդրօքսիպրոպիլմեթիլցելյուլոզ | 2,5 | 5 | 1 | 5 | \*\* | <LoQ | <LoQ |
| Տիտանի դիօքսիդ | 50 | 40 | 10 | 35 | \*\* | 20 | <LoQ |
| Երկաթի օքսիդ | 50 | 100 | 50 | 200 | \*\* | 5000 | 1200 |

Տարբերակ 3. Պատրաստի պատրաստուկի վերլուծություն: Այս օրինակի համար դիտարկենք 9 բաղադրիչ պարունակող 2,5 գ առավելագույն օրական դեղաչափով ներքին ընդունման համար նախատեսված նույն պինդ դեղապատրաստուկը (մեկ ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս և 8 օժանդակ նյութ՝ 1-ին աղյուսակին համապատասխան), որը դիտարկվել է 1-ին, 2ա և 2բ տարբերակների համար: Դեղապատրաստուկի սինթեզման ժամանակ օգտագործվում են Pd և Ni հիմքով կատալիզատորներ, ինչպես նաև, ելնելով ռիսկերի գնահատումից, պահանջվում է ուշադրություն դարձնել Pb, As, Cd, Hg և V-ին: Դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ տարրերի խառնուկներից յուրաքանչյուրի առավելագույն կոնցենտրացիան կարելի է հաշվարկել՝ սույն պահանջների 139-րդ կետում բերված բանաձևում տեղադրելով դեղապատրաստուկի օրական սպառումը և տարրերի խառնուկի թույլատրելի օրական ներգործությունը: Տարրերի յուրաքանչյուր խառնուկի ընդհանուր զանգվածը չպետք է գերազանցի թույլատրելի օրական ներգործությունը:

Աղյուսակ 6

Խառնուկների կոնցենտրացիաների հաշվարկի օրինակ պատրաստի այն դեղապատրաստուկի համար, որի ամենօրյա օրական դեղաչափը կազմում է 2,5 գ

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ցուցանիշ | Խառնուկի տեսակ | | | | | | |
| Рb | As | Cd | Hg | Pd | V | Ni |
| Դեղապատրաստուկի 1 գ-ում խառնուկի առավելագույն կոնցենտրացիա (մկգ/գ) | 2 | 6 | 2 | 12 | 40 | 40 | 80 |
| Առավելագույն ամենօրյա սպառում (մկգ) | 5 | 15 | 5 | 30 | 100 | 100 | 200 |

Տարրերի խառնուկի հետ կապված ռիսկերի գնահատման օրինակ

Այս օրինակը բերվում է՝ ցուցադրելու համար տարրերի խառնուկի հետ կապված ռիսկերի գնահատման գործընթացը, այլ ոչ թե որպես ռիսկերի գնահատման վերաբերյալ փաստաթղթերի ձևակերպման եղանակի շաբլոն: Թույլատրվում է ռիսկերի գնահատման և դրա փաստաթղթային ձևակերպման նկատմամբ տարբեր մոտեցումների կիրառում:

Տվյալ դեպքում ռիսկերի գնահատումը դիտարկվում է սույն հավելվածում նկարագրված՝ ներքին ընդունման համար նախատեսված դեղապատրաստուկի օրինակով: Գնահատվում է 9 բաղադրիչ պարունակող 2,5 գրամ առավելագույն օրական դեղաչափով՝ ներքին ընդունման համար նախատեսված պինդ դեղապատրաստուկը (1 ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս և 8 օժանդակ նյութ): Դեղապատրաստուկի սինթեզավորման համար օգտագործվում են Pd և Ni հիմքով կատալիզատորներ:

Դիմումատուն կատարում է ռիսկերի գնահատում՝ սկսած տարրերի հնարավոր խառնուկների նույնականացումից և սույն պահանջների V բաժնի 4-րդ ենթաբաժնում նկարագրված գործընթացին հետևելով: Քանի որ դիմումատուն ուներ դեղամիջոցում օգտագործվող օժանդակ նյութերի մասին նախնական (պատմական) տվյալների սահմանափակ քանակ, որոշվել է, որ գնահատման փուլը ներառելու է 1-ին դասի տարրեր (As, Cd, Hg, Pb): Ստորև բերված աղյուսակում ցուցադրված է գնահատման նույնականացման փուլի արդյունքների ամփոփումը:

Աղյուսակ 7

Տարրերի հնարավոր խառնուկների նույնականացում

| Բաղադրիչ | Տարրերի հնարավոր խառնուկներ | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| տարրերի կանխամտածված ավելացված խառնուկներ | տարրերի հնարավոր խառնուկներ, որոնք լայնորեն տարածված են բնության մեջ և (կամ) կարող են առկա լինել օժանդակ նյութերում | արտադրական սարքավորումների հետ փոխազդեցության հետ կապված տարրերի հնարավոր խառնուկներ | փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի նյութերի հետ փոխազդեցության հետ կապված տարրերի հնարավոր խառնուկներ |
| Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս | Pd, Ni | As | Ni | ոչ |
| Միկրոբյուրեղային ցելյուլոզ | ոչ | As, Cd, Hg, Pb | Ոչ | ոչ |
| Լակտոզ | ոչ | As, Cd, Hg, Pb | Ոչ | ոչ |
| Կալցիումի ֆոսֆատ | ոչ | As, Cd, Hg, Pb | V, Ni | ոչ |
| Կրոսպովիդոն | ոչ | As, Cd, Hg, Pb | Ոչ | ոչ |
| Մագնեզիումի ստեարատ | ոչ | As, Cd, Hg, Pb | Ni | ոչ |
| Հիդրօքսիպրոպիլմեթիլցելյուլոզ | ոչ | As, Cd, Hg, Pb | Ոչ | ոչ |
| Տիտանի դիօքսիդ | ոչ | As, Cd, Hg, Pb | V | ոչ |
| Երկաթի օքսիդ | ոչ | As, Cd, Hg, Pb | V, Ni | ոչ |

Գնահատելիս նույնականացվել են լրացուցիչ վերլուծություն պահանջող տարրերի յոթ հնարավոր խառնուկները: Որոշակի տարրերի երեք խառնուկ հայտնաբերվել են միանգամից մի քանի բաղադրիչներում: Դիմումատուն շարունակել է մատակարարներից և հրապարակված տվյալներից և գիտաբժշկական գրականության տվյալներից տեղեկատվության հավաքման եղանակով ռիսկերի գնահատումը: Ռիսկերի գնահատման ընթացքում ստացված՝ առանձին բաղադրիչների համար տվյալները ներկայացված են 8-րդ աղյուսակում: Օրգանիզմում ամեն օր ստացվող տարրերի խառնուկների գումարային զանգվածները հաշվարկվում են բաղադրիչի ամենօրյա սպառումը տարրերի խառնուկների կոնցենտրացիայով բազմապատկմամբ:

Ռիսկերի գնահատման մեջ հաջորդ քայլը ստուգիչ շեմային արժեքի հետ դեղապատրաստուկի մեջ տարրերի խառնուկների չափված կամ կանխատեսված պարունակության համեմատումն է՝ 8-րդ աղյուսակում պարունակվող տեղեկատվության օգտագործմամբ, և համապատասխան գործողությունների ընտրությունը:

Աղյուսակ 8

Տարրերի խառնուկների գնահատում (դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ տարրերի բոլոր խառնուկների ընդհանուր օրական ստացման մեջ խառնուկներից յուրաքանչյուրի օրական ստացման գնահատում)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Բաղադրիչ | Օրական ստացում, գ | Չափված կոնցենտրացիա (մկգ/գ) | | | | | | | Տարրերի խառնուկների օրական ստացման գումարային զանգված, մկգ | | | | | | |
| Рb | As | Cd | Hg | Pd | V | Ni | Рb | As | Cd | Hg | Pd | V | Ni |
| Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս | 0,2 | <LoQ[[21]](#footnote-21)\* | 0,5 | <LoQ | <LoQ | 20 | <LoQ | 50 | 0 | 0,1 | 0 | 0 | 4 | 0 | 10 |
| Միկրոբյուրեղային ցելյուլոզ | 1,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | [[22]](#footnote-22)\*\* | <LoQ | <LoQ | 0,11 | 0,11 | 0,11 | 0,11 | 0 | 0 | 0 |
| Լակտոզ | 0,45 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | \*\* | <LoQ | <LoQ | 0,045 | 0,045 | 0,045 | 0,045 | 0 | 0 | 0 |
| Կալցիումի ֆոսֆատ | 0,35 | 1 | 1 | 1 | 1 | \*\* | 10 | 5 | 0,35 | 0,35 | 0,35 | 0,35 | 0 | 3,5 | 1,75 |
| Կրոսպովիդոն | 0,265 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | \*\* | <LoQ | <LoQ | 0,0265 | 0,0265 | 0,0265 | 0,0265 | 0 | 0 | 0 |
| Մագնեզիումի ստեարատ | 0,035 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | \*\* | <LoQ | 0,5 | 0,0175 | 0,0175 | 0,0175 | 0,0175 | 0 | 0 | 0,0175 |
| Հիդրօքսիպրոպիլմեթիլցելյուլոզ | 0,06 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | \*\* | <LoQ | <LoQ | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0 | 0 | 0 |
| Տիտանի դիօքսիդ | 0,025 | 20 | 1 | 1 | 1 | \*\* | 1 | <LoQ | 0,5 | 0,025 | 0,025 | 0,025 | 0 | 0,025 | 0 |
| Երկաթի օքսիդ | 0,015 | 10 | 10 | 10 | 10 | \*\* | 400 | 50 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0 | 6 | 0,75 |
| ԸՆԴԱՄԵՆԸ | 2,5 գ | - | - | - | - | - | - | - | 1,2 | 0,8 | 0,7 | 0,7 | 4 | 9,5 | 12,5 |

Աղյուսակ 9

Ռիսկերի գնահատման օրինակ: Տվյալների մուտքագրման նկարագրություն

| Տարր | Կանխամտածված ավելացված խառնուկներ (եթե օգտագործվում են արտադրության ընթացքում)[[23]](#footnote-23) | Բնության մեջ տարածված և (կամ) օժանդակ նյութերում առկա տարրերի խառնուկներ[[24]](#footnote-24) | Արտադրական սարքավորումների հետ փոխազդեցությունից խառնուկներ[[25]](#footnote-25) | Փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի հետ փոխազդեցությունից խառնուկներ[[26]](#footnote-26) | Տարրի խառնուկի գումարային քանակություն, մկգ[[27]](#footnote-27) | Տարրի խառնուկի մասնաբաժնի ընդունելի փոփոխականություն[[28]](#footnote-28) | Ստուգիչ շեմային արժեք[[29]](#footnote-29) | Ազդեցություն[[30]](#footnote-30) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| As | ոչ | խառնուկը դիտվում է բոլոր օժանդակ նյութերում և ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում | ոչ | ոչ | 0,8 | այո | 4,5 | հսկողության լրացուցիչ միջոցներ չեն պահանջվում |
| Cd | ոչ | խառնուկը դիտվում է բոլոր օժանդակ նյութերում | ոչ | ոչ | 0,7 | այո | 1,5 | հսկողության լրացուցիչ միջոցներ չեն պահանջվում |
| Hg | ոչ | խառնուկը դիտվում է բոլոր օժանդակ նյութերում | ոչ | ոչ | 0,7 | այո | 9 | հսկողության լրացուցիչ միջոցներ չեն պահանջվում |
| Pb | ոչ | խառնուկը դիտվում է բոլոր օժանդակ նյութերում | ոչ | ոչ | 1,2 | այո | 1,5 | հսկողության լրացուցիչ միջոցներ չեն պահանջվում |
| Pd | ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կատալիզատոր | ոչ | ոչ | ոչ | 4,0 | այո | 30 | հսկողության լրացուցիչ միջոցներ չեն պահանջվում |
| Ni | ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կատալիզատոր | դիտվում է 3 օժանդակ նյութում | ոչ | ոչ | 12,5 | այո | 60 | հսկողության լրացուցիչ միջոցներ չեն պահանջվում |
| V | ոչ | դիտվում է 3 օժանդակ նյութում | ոչ | ոչ | 9,5 | այո | 30 | հսկողության լրացուցիչ միջոցներ չեն պահանջվում |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Օրական ներմուծվող ազդող նյութի (ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի) առավելագույն քանակը: [↑](#footnote-ref-1)
2. Ավելի բարձր շեմերը պետք է գիտականորեն հիմնավորվեն: [↑](#footnote-ref-2)
3. Ավելի ցածր շեմերը կարող են լինել ընդունելի, եթե խառնուկը բարձր թունային է: [↑](#footnote-ref-3)
4. Եթե նույնականացումից հետո որոշվել է, որ զգայունության գործակիցն էականորեն տարբերվում է սկզբնական վարկածից, ապա հարկավոր է կրկնակի չափել առկա խառնուկի փաստացի քանակը և վերանայել դրա որակավորման շեմը: [↑](#footnote-ref-4)
5. Եթե նույնականացումից հետո որոշվել է, որ զգայունության գործակիցն էականորեն տարբերվում է սկզբնական վարկածից, ապա հարկավոր է կրկնակի չափել առկա խառնուկի փաստացի քանակը և վերանայել դրա որակավորման շեմը: [↑](#footnote-ref-5)
6. Ստուգելու համար՝ գերազանցվել է արդյոք շեմը, հաղորդվող արդյունքը պետք է գնահատվի հետևյալ կերպ՝ հաշվի առնելով շեմային արժեքները՝ երբ շեմը նկարագրված է տոկոսներով, ստացված արդյունքը կլորացվում է մինչև նույն տասնորդական նշանը, ինչ շեմային արժեքը, որը պետք է անմիջականորեն համեմատվի շեմի հետ: Երբ շեմային արժեքը նշվում է ընդհանուր օրական ստացման տեսքով, ստացված արդյունքը նույնպես պետք է արտահայտվի ընդհանուր օրական ստացման տեսքով և կլորացվի մինչև նույն տասնորդական նշանը, ինչ շեմային արժեքը, այնուհետև անհրաժեշտ է այն համեմատել շեմային արժեքի հետ: Օրինակ՝ 0,12 % մակարդակում խառնուկի քանակությունը համապատասխանում է ընդհանուր օրական 0,96 մգ ստացմանը (բացարձակ քանակություն), որն այնուհետև կլորացվում է մինչև 1,0 մգ, ինչից հետևում է, որ ընդհանուր օրական ստացման տեսքով արտահայտված որակավորման շեմը (1,0 մգ) չի գերազանցվել: [↑](#footnote-ref-6)
7. Օրական ներմուծվող (ընդունվող) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի (ազդող նյութի) քանակը: [↑](#footnote-ref-7)
8. Դեգրադացման արգասիքների համար շեմային արժեքներն արտահայտված են կամ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի պարունակության տոկոսներով կամ դեգրադացման արգասիքի ընդհանուր օրական ստացման (ԸՕՍ) տեսքով: Ավելի ցածր շեմային արժեքները կիրառելի են, եթե դեգրադացման արգասիքը բարձր թունային է: Ավելի բարձր շեմային արժեքները պետք է գիտականորեն հիմնավորվեն: [↑](#footnote-ref-8)
9. Ընդհանուր օրական ստացում: [↑](#footnote-ref-9)
10. Եթե նույնականացումից հետո որոշվի, որ արձագանքման գործակիցն էականորեն տարբերվում է սկզբնական ենթադրություններից, ապա հարկավոր է կրկնակի չափել դեգրադացման առկա արգասիքի փաստացի քանակը և վերանայել դրա որակավորման շեմը: [↑](#footnote-ref-10)
11. Եթե նույնականացումից հետո որոշվի, որ արձագանքման գործակիցն էականորեն տարբերվում է սկզբնական ենթադրություններից, ապա հարկավոր է կրկնակի չափել դեգրադացման առկա արգասիքի փաստացի քանակը և վերանայել դրա որակավորման շեմը: [↑](#footnote-ref-11)
12. Ստուգելու համար՝ գերազանցվել է արդյոք շեմային արժեքը, գրանցվող արդյունքը պետք է գնահատվի հետևյալ կերպ՝ հաշվի առնելով շեմային արժեքները՝ եթե շեմը նշվում է տոկոսներով, ստացված արդյունքը կլորացվում է մինչև նույն տասնորդական նշանը, ինչ շեմային արժեքը, որը պետք է անմիջականորեն համեմատվի շեմի հետ: Եթե շեմային արժեքը նշվում է ընդհանուր օրական ստացման տեսքով, ապա ստացված արդյունքը նույնպես պետք է արտահայտվի ընդհանուր օրական ստացման տեսքով և կլորացվի մինչև նույն տասնորդական նշանը, ինչ շեմային արժեքն է, դրանից հետո այն համեմատվում է շեմային արժեքի հետ: Օրինակ՝ 0,18 % մակարդակում դեգրադացման արգասիքի քանակությունը համապատասխանում է 3,4 մգ խառնուկի ընդհանուր օրական ստացմանը (բացարձակ քանակություն), որն այնուհետև կլորացվում է մինչև 3 մգ, ինչից հետևում է, որ ընդհանուր օրական ստացման տեսքով արտահայտված որակավորման շեմը (3 մգ) չի գերազանցվել: [↑](#footnote-ref-12)
13. \* Նշված նորմաները կիրառելի են քսիլոլի նկատմամբ, 60 % м-քսիլոլի, 14 % n-քսիլոլի, 9 % о-քսիլոլի և 17 % էթիլբենզոլի խառնուրդ է: [↑](#footnote-ref-13)
14. \* Նշված դասակարգումը կիրառելի է քսիլոլի նկատմամբ, որը 60 % м-քսիլոլի, 14 % n-քսիլոլի, 9 % о-քսիլոլի և 17 % էթիլբենզոլի խառնուրդ է: [↑](#footnote-ref-14)
15. Թույլատրելի օրական ներգործությունը (մկգ/օր) սահմանված է անվտանգության մասին առկա տվյալների հիման վրա և կիրառվում է նոր դեղապատրաստուկների նկատմամբ: Տվյալ աղյուսակում թույլատրելի օրական ներգործությունը կլորացված է մինչև 1 կամ 2 նշանակալի թվանշանները՝ գործնականում կիրառման հարմարության համար: 10-ից պակաս թույլատրելի օրական ներգործության արժեքներն ունեն 1 նշանակալի թվանշան և կլորացվում են մինչև մոտակա ամբողջ թիվը: 10-ից բարձր թույլատրելի օրական ներգործության արժեքները կլորացված են մինչև 1 կամ 2 նշանակալի թվանշանները՝ սահմանված կարգով: Այս աղյուսակում կիրառվող կլորացման կանոնները թույլատրվում է օգտագործել կիրառման այլ եղանակների համար հաշվարկված՝ թույլատրելի օրական ներգործության արժեքների նկատմամբ: [↑](#footnote-ref-15)
16. Տարրերի նշված դասերը համապատասխանում են սույն պահանջների V բաժնի 3-րդ ենթաբաժնում բերված դասակարգմանը: [↑](#footnote-ref-16)
17. \* LoQ՝ հայտնաբերման սահմանից ցածր: [↑](#footnote-ref-17)
18. \*\* Ռիսկերի գնահատման ընթացքում պարզվել է, որ Pd-ն տարրի հնարավոր խառնուկ չէ, քանակական արդյունքը չի ստացվել: [↑](#footnote-ref-18)
19. \* LoQ՝ հայտնաբերման սահմանից ցածր: [↑](#footnote-ref-19)
20. \*\* Ռիսկերի գնահատման ընթացքում պարզվել է, որ Pd-ն տարրի հնարավոր խառնուկ չէ, քանակական արդյունքը չի ստացվել: [↑](#footnote-ref-20)
21. \* LoQ՝ հայտնաբերման սահմանից ցածր: [↑](#footnote-ref-21)
22. \*\* Ռիսկերի գնահատման ընթացքում պարզվել է, որ Pd-ն տարրի հնարավոր խառնուկ չէ, քանակական արդյունքը չի ստացվել: [↑](#footnote-ref-22)
23. Դեղապատրաստուկի բաղադրիչների ստուգումը դրա արտադրության ժամանակ կանխամտածված ավելացված ցանկացած տարրի խառնուկների առկայության մասով (հիմնական աղբյուրն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասն է)։ Նշվում են գնահատման ընթացքում հետագա դիտարկման համար օգտագործվող բաղադրիչների տարրերի խառնուկները: [↑](#footnote-ref-23)
24. Տարրերի ցանկացած հնարավոր խառնուկի կամ դեղապատրաստուկի արտադրման մեջ օգտագործվող օժանդակ նյութերի հետ կապված խառնուկների նույնականացում: Գրի է առնվում տարրերի խառնուկների աղբյուրը (աղբյուրները)՝ գնահատման ընթացքում հետագա դիտարկման համար: [↑](#footnote-ref-24)
25. Տարրերի ցանկացած այն խառնուկի նույնականացում, որը հաստատ կամ ենթադրաբար հայտնվում է դեղապատրաստուկի մեջ արտադրական սարքավորումների հետ փոխազդելիս: Գրի են առնվում տարրերի կոնկրետ խառնուկները գնահատման ընթացքում հետագա դիտարկման համար: [↑](#footnote-ref-25)
26. Տարրերի ցանկացած այն խառնուկի նույնականացում, որը հաստատ կամ ենթադրաբար հայտնվում է դեղապատրաստուկի մեջ փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգի նյութերի հետ փոխազդելիս: Գրի են առնվում տարրերի կոնկրետ խառնուկները՝ գնահատման ընթացքում հետագա դիտարկման համար: [↑](#footnote-ref-26)
27. Տարբեր բաղադրիչներից խառնուկի քանակության գումարման միջոցով հաշվարկվում է դեղապատրաստուկի մեջ տարրի հնարավոր խառնուկի ընդհանուր քանակությունը: [↑](#footnote-ref-27)
28. Գնահատվում է տարրերի խառնուկների պարունակության փոփոխականությունը դեղապատրաստուկի բաղադրիչներում: [↑](#footnote-ref-28)
29. Տարրի յուրաքանչյուր նույնականացված հնարավոր խառնուկի համար ներմուծվում է ստուգիչ սահմանային պարունակություն: Եթե փոփոխականությունը հայտնի է և գտնվում է թույլատրելի սահմաններում, ապա կարելի է կիրառել ստուգիչ սահմանային պարունակություն (սահմանված որպես թույլատրելի օրական ներգործության 30 %)՝ տարրի յուրաքանչյուր խառնուկի համար: [↑](#footnote-ref-29)
30. Ձեռնարկված միջոցների նկարագրությունը չի բերվում, եթե 6-րդ սյունակի համապատասխան տողում ստացված արժեքը ցածր է կամ հավասար 8-րդ սյունակի նույն տողում ստուգիչ սահմանային պարունակությանը: Եթե նյութն ունի բարձր փոփոխականություն կամ գերազանցվել է ստուգիչ սահմանային պարունակությունը, ապա անհրաժեշտ է տարրի համապատասխան խառնուկը վերցնել հսկողության տակ: [↑](#footnote-ref-30)