

## **ГЛАВА I**

### **СТРУКТУРА РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ПРЕПАРАТ**

#### **ЧАСТЬ I**

##### **Общая документация**

###### **1. Административные данные.**

Этот раздел должен содержать следующие данные:

1.1. Заявление о регистрации (перерегистрации, внесении изменений);

1.2. Описание документов регистрационного досье;

1.3. Образцы ветеринарного лекарственного препарата от 3-х серий:

а) в первичной и, при необходимости, вторичной упаковке;

б) сертификаты (паспорта) качества представленных образцов;

в) стандартные (аналитические) образцы для контроля качества лекарственного средства с приложением аналитических паспортов.

###### **2. Краткая характеристика свойств ветеринарного лекарственного препарата.**

2.1. Инструкция по применению ветеринарного лекарственного препарата.

В этом разделе представляется проект инструкции по применению ветеринарного лекарственного препарата.

2.2. Макет этикетки и упаковки.

В этом разделе представляется макет этикетки, первичной упаковки и, при наличии, макет вторичной упаковки на русском языке.

Макет должен представлять собой плоское, полноцветное художественное изображение, в виде полноразмерной и точной копии этикетки и упаковки (при необходимости включая разрезы и места сгиба) так, чтобы было видно трехмерное изображение текста упаковки.

Допускается представление макетов этикетки и упаковки в черно-белом варианте с обязательством представить фактические макеты к моменту принятия решения о регистрации ветеринарного лекарственного препарата.

### 2.3. Сведения о регистрации ветеринарного лекарственного препарата.

В этом разделе представляются сведения о наличии регистрации ветеринарного лекарственного препарата в странах, не являющихся членами Союза. Если такая регистрация имеется, или ранее ветеринарный лекарственный препарат был зарегистрирован в государстве-члене, представляется копия (копии) документов, подтверждающих такую регистрацию.

## ЧАСТЬ II

### Физико-химическая, фармацевтическая и биологическая документация

В этом разделе представляется обоснование лекарственной формы ветеринарного лекарственного препарата, информация о производстве и контроле качества ветеринарного лекарственного препарата, а также должны быть описаны все аналитические испытательные процедуры, включая их достаточную детализацию, так, чтобы процедура в случае необходимости, могла быть воспроизведена.

#### 1. Характеристика лекарственного средства:

1.1. Химическая структура действующего вещества;

1.2. Физико-химические свойства действующего вещества и характеристики лекарственной формы, которые могут повлиять на безопасность, фармакокинетические параметры и эффективность;

1.3. Показания к применению;

1.4. Меры предосторожности и побочные эффекты.

#### 2. Состав ветеринарного лекарственного препарата:

2.1. Обоснование выбора лекарственной формы в зависимости от показаний к применению;

2.2. Обоснование выбора вспомогательных веществ (консервантов, антиоксидантов и др.);

### 2.3. Стереоизомеризм (при наличии);

Обсуждение возможных проблем, связанных со стереоизомеризмом, должно включать следующие пункты:

- соотношение стереоизомеров в различных сериях субстанции;
- токсикологический аспект (сравнение токсичности различных стереоизомеров);
- фармакологический аспект (какой стереоизомер обладает оптимальными фармакологическими характеристиками);
- фармакокинетический аспект (метаболизм различных стереоизомеров);
- клинический аспект.

2.4. Состав лекарственного средства должен быть представлен в следующем формате:

Наименование вещества	Количество	Назначение	Ссылка на НД
Действующее(ие) вещество(ва)			
Вспомогательное(ые) вещество (ва)			

2.5. Краткое описание первичной упаковки и, в случае наличия, вторичной упаковки:

2.5.1. Тип материала.

2.5.2. Качественный состав.

2.5.3. Метод укупорки.

2.5.4. Метод открывания.

### 3. Описание метода производства.

Представляется обоснование технологии производства ветеринарного лекарственного препарата, обеспечивающей стабильный выпуск безопасного, эффективного и качественного лекарственного средства.

### 3.1. Производственная формула.

В этом разделе приводится расчет рецептуры лекарственного средства с учетом оборудования, имеющегося на организации-производителе.

### 3.2. Производственный процесс.

В этом разделе приводится описание схемы технологического процесса

## 4. Контроль исходных материалов:

### 4.1. Действующее (ие) вещество (ва).

Представляется обоснование включения фармакопейных или нефармакопейных методов контроля действующего вещества.

#### 4.1.1. Спецификация и методы контроля.

##### 4.1.1.1. Действующее(ие) вещество(ва), описанные в фармакопее.

Необходимо указать Фармакопею и представить копию монографии на действующее вещество. Должно быть показано, что качество исходного материала находится в соответствии с требованиями монографии, упомянутой в досье.

##### 4.1.1.2. Действующее(ие) вещество(ва), не описанные в фармакопее.

Необходимо указать нормативную документацию, четко идентифицирующую действующее вещество, а также описать:

а) внешний вид;

б) идентификационные тесты;

в) чистота (включая границы содержания суммарных, отдельных, неидентифицированных суммарных и неидентифицированных отдельных примесей);

г) контаминация микроорганизмами, продуктами их жизнедеятельности, пестицидами, солями тяжелых металлов, радиоактивными веществами, фумигантами и т.д. и методы ее определения (для действующих веществ растительного происхождения);

д) другие тесты.

#### 4.1.2. Научные данные о действующем веществе.

##### 4.1.2.1. Номенклатура

а) международные незапатентованные названия;

б) химическое название;

в) другие названия;

д) научное название растения (для действующих веществ растительного происхождения);

е) используемые части растения (для действующих веществ растительного происхождения).

#### 4.1.2.2. Описание действующего(их) вещества(в)

а) физическая форма;

б) структурная формула;

в) молекулярная формула;

г) относительная молекулярная масса;

д) хиральность;

е) макроскопическое и микроскопическое описание (для действующих веществ растительного происхождения);

ж) наличие токсических примесей (для действующих веществ растительного происхождения).

4.1.2.3. Химические свойства (для действующих веществ химического происхождения);

а) определение химической структуры (синтетический метод, элементарный анализ, масс-спектр, ядерно-магнитный резонанс и др.);

б) потенциальный изомеризм;

в) физико-химические характеристики (растворимость, полиморфизм, рКа, рН и др.);

#### 4.1.2.4. Сертификат анализа действующего(их) вещества (в).

### 4.2. Вспомогательное(ые) вещество(ва).

Представляется обоснование включения фармакопейных или нефармакопейных методов контроля вспомогательных веществ.

#### 4.2.1. Спецификация и методы контроля.

##### 4.2.1.1. Вспомогательное(ые) вещество(ва), описанные в фармакопее.

Необходимо указать Фармакопею и представить копию монографии на вспомогательное вещество. Должно быть показано, что качество исходного материала находится в соответствии с требованиями монографии, упомянутой в долье.

##### 4.2.1.2. Вспомогательное(ые) вещество(ва), не описанные в фармакопее.

Необходимо указать нормативную документацию, четко идентифицирующую вспомогательное вещество, а также описать:

- а) характеристики;
- б) идентификационные тесты;
- в) чистота (включая границы содержания суммарных, отдельных примесей, неидентифицированных суммарных и неидентифицированных отдельных примесей);
- г) анализ количественного содержания;
- д) другие тесты.

#### 4.2.2. Научные данные.

Представляется информация по вспомогательным веществам, ранее не используемым в составе лекарственного средства.

#### 4.3. Упаковка.

Представляется обсуждение влияния упаковочного материала на стабильность готового ветеринарного лекарственного препарата при хранении;

##### 4.3.1. Спецификация и методы контроля:

- а) тип материала;
- б) конструкция;
- в) спецификация качества и рутинные тесты.

##### 4.3.2. Научные данные

- а) обоснование выбора упаковочных материалов;
- б) сертификаты анализа упаковочных материалов и его результаты.

#### 4.4. Особые меры, касающиеся материалов животного происхождения.

Представляется обсуждение риска передачи агента, вызывающего трансмиссивную губкообразную энцефалопатию (ТГЭ), через готовую лекарственную форму при наличии в составе препарата белков животного происхождения.

### 5. Контроль промежуточного продукта.

Представляется описание методов контроля промежуточного продукта и обоснование выбора точек промежуточного контроля при производстве лекарственной формы.

#### 6. Контроль готового ветеринарного лекарственного препарата.

Представляется обоснование выбора методов контроля готовой лекарственной формы ветеринарного лекарственного препарата.

6.1. Спецификация готового лекарственного средства (основные характеристики, специфические стандарты).

6.2. Методы контроля.

#### 7. Стабильность.

В этом разделе представляется отчет по изучению стабильности лекарственного средства.

7.1. Стабильность действующего (их) и вспомогательного (ых) вещества (в).

Представляется обоснование срока годности готового ветеринарного лекарственного препарата с учетом срока годности действующих и вспомогательных веществ.

7.2. Стабильность готового ветеринарного лекарственного препарата.

Представляется обсуждение результатов изучения стабильности, а также предложенного срока годности и условий хранения ветеринарного лекарственного препарата.

#### 8. Другая информация.

### **ЧАСТЬ III**

#### **Документация по безопасности и остаточным количествам**

В этом разделе представляется обсуждение потенциального риска для человека и окружающей среды, возникающего в результате применения ветеринарного лекарственного препарата. В контексте безопасности для человека необходимо учитывать возможность негативного влияния на персонал, контактирующий с обработанными животными, и на потребителей животноводческой продукции.

## 1. Документация по безопасности.

### 1.1 Описание действующего(их) вещества(в).

1.1.1. Международное незапатентованное название (INN).

1.1.2. Название, определенное Международным Сообществом Прикладной Химии (IUPAC).

1.1.3. Название, определенное классификацией CAS.

1.1.4. Классификация.

- терапевтическая
- фармакологическая

1.1.5. Синонимы и аббревиатуры.

1.1.6. Структурная формула.

1.1.7. Молекулярная формула.

1.1.8. Относительная молекулярная масса.

1.1.9. Содержание примесей.

1.1.10. Качественный и количественный состав примесей.

1.1.11. Физические свойства.

- внешний вид;
- точка плавления;
- точка кипения;
- давление пара;
- pH;
- растворимость в воде, г/л с указанием температуры;
- растворимость в органических растворителях, г/л с указанием температуры;
- коэффициент рефракции;
- оптическое вращение.

### 1.2. Описание лекарственного средства.

1.2.1. Состав.

### 1.3. Показания к применению.

### 1.4. Фармакологические данные:

В этом разделе представляются данные по фармакологии, относящиеся к оценке безопасности лекарственного средства.

1.4.1. Фармакодинамика – должны быть проанализированы результаты изучения фармакодинамики.

1.4.1.1. Данные о специфическом фармакологическом действии.

1.4.1.2. Данные по общей фармакологии.

1.4.1.3. Данные о взаимодействии с другими лекарственными средствами.

1.4.2. Фармакокинетика – должны быть проанализированы исследования по абсорбции, биотрансформации, экскреции и метаболизму. На основании результатов изучения фармакокинетики должны быть обоснованы дозы, интервалы между дозами.

1.5. Токсикологические данные – должны быть проанализированы результаты токсикологических исследований и сделаны рекомендации по безопасности применения ветеринарного лекарственного препарата;.

В этом разделе представляются данные по токсикологии, относящиеся к оценке безопасности лекарственного средства.

1.5.1. Токсичность после однократного введения (острая токсичность).

1.5.2. Токсичность после многократного введения (субхроническая, хроническая токсичность).

1.5.3. Переносимость на рекомендованных видах животных.

1.5.4. Репродуктивная токсичность.

1.5.4.1. Влияние на репродуктивную функцию.

1.5.4.2. Эмбриотоксичность / фетотоксичность, включая тератогенность.

1.5.5. Мутагенность – должны быть проанализированы данные о способности действующего(их) вещества(в), вспомогательного(ых) вещества(в) и их метаболитов вызывать изменения в генетическом материале.

1.5.6. Канцерогенность – представляется обсуждение оценки потенциальной канцерогенности действующего(их) и вспомогательного(ых) вещества(в), а также метаболитов. Где необходимо, механизм канцерогенного действия должен быть обсужден для установления порога его развития.

1.5.7. Иммунотоксичность.

1.5.8. Другая информация.

В этом разделе представляются все другие данные, относящиеся к оценке безопасности лекарственного средства.

1.5.8.1. Специальные исследования (иммуотоксичность, нейротоксичность, сенсibiliзирующее действие, местно-раздражающее действие).

1.5.8.2. Данные применения лекарственного средства людям (в том случае, действующее вещество лекарственного средства разрешено к применению в медицине).

1.5.8.3. Микробиологические исследования (влияние на флору пищеварительного тракта).

- Исследования в организме человека.
- Исследования в организме животных.
- Исследования *in vitro*.

1.5.8.4. Метаболиты, примеси.

1.6. Безопасность при применении.

В этом разделе представляется обсуждение безопасности ветеринарного лекарственного препарата для персонала, участвующего в обработке животных и, следовательно, имеющего контакт с лекарственным средством. Необходимо отметить возможность нанесения вреда человеку и соотнести эти данные с токсичностью препарата, а также прокомментировать результаты исследований с учетом специфических групп пользователей, например, безопасность для беременных женщин, кормящих матерей, а также отметить такие характеристики, как воспламеняемость, летучесть, окисляемость и т.д.

1.6.1. Оценка воздействия на людей, работающих с препаратом (с учетом лекарственной формы и способа введения лекарственного средства):

- кожно-раздражающее действие;
- раздражение глаз;
- ингаляционная токсичность;
- известные побочные эффекты при применении аналогов;
- путь и длительность воздействия, а именно: распыление аэрозоля или дуста (включая информацию о размер частиц); контакт с кожными покровами (включая купание животных и общение с ними после обработки); прием пищи; случайная самоинъекция.

- частота контакта персонала с лекарственным средством.

#### 1.6.2. Оценка рисков, связанных с применением лекарственного средства:

- противопоказания
- способ применения
- защитная одежда
- меры предосторожности при применении
- информация, позволяющая оценить степень риска.

#### 1.7. Оценка риска для окружающей среды.

В этом разделе представляется обсуждение возможности возникновения риска для живых организмов при попадании ветеринарного лекарственного препарата в окружающую среду, в том числе в почву, воду, атмосферу.

### 2. Документация по остаточным количествам.

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению сроков выведения остаточных количеств действующего (их) вещества (в), а при необходимости вспомогательного вещества и их метаболитов из организма животных или с продуктами животноводства на видах животных, которым будет рекомендовано лекарственное средство.

#### 2.1. Фармакокинетика.

Представляются результаты изучения фармакокинетики лекарственного средства (абсорбция, распределение, биотрансформация, экскреция в организме животных) при рекомендуемом пути введения и в рекомендуемой дозе.

2.2. Отчет по изучению и обоснованию сроков выведения остаточных количеств лекарственного средства из организма животных в динамике, включая определение остаточных количеств лекарственного средства в молоке, яйцах, меде. Количество исследуемых образцов должно быть как минимум достаточным для статистической обработки полученных данных.

#### 2.3. Максимальные допустимые уровни (далее - МДУ).

Представляется обоснование МДУ ветеринарного лекарственного препарата в животноводческой продукции и периода ожидания для аналогичных лекарственных форм.

#### 2.4. Аналитический метод.

Представляется обсуждение методики определения остаточных количеств, ее метрологические характеристики, включая чувствительность метода и степень извлечения.

## **ЧАСТЬ IV**

### **Документация по эффективности**

#### **1. Введение.**

Представляется обсуждение цели изучения эффективности, показаний к применению ветеринарного лекарственного препарата.

#### **2. Клинические и доклинические исследования. Переносимость.**

##### **2.1. Клиническая фармакология.**

2.1.1. Фармакодинамика. В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по специфической активности лекарственного средства (антимикробное, противопаразитарное, противовоспалительное действие и др.).

2.1.2. Фармакокинетика. Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции действующего(их) вещества(в) после применения лекарственного средства рекомендуемым видам животных в рекомендуемых дозах. Количество исследуемых образцов должно быть как минимум достаточным для статистической обработки данных.

В форме таблиц и/или графиков должны быть представлены результаты определения основных фармакокинетических показателей.

Должен быть указан метод статистической обработки данных.

Должен быть описан аналитический метод, с обоснованием и описанием метрологических характеристик, включая чувствительность метода и степень извлечения.

##### **2.2. Изучение токсичности.**

2.2.1. Изучение токсичности лекарственного средства при однократном введении на лабораторных животных. В этом разделе представляются отчеты с

приложением первичных материалов по изучению токсичности лекарственного средства при однократном введении (острая токсичность) лабораторным животным.

2.2.2. Изучение переносимости. В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению переносимости лекарственного средства на видах животных, которым рекомендован препарат (на сельскохозяйственной птице изучают токсичность при однократном введении).

2.2.3. Изучение токсичности лекарственного средства при многократном введении. В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению токсичности лекарственного средства при многократном введении (субхроническая токсичность) на лабораторных животных и видах животных, которым рекомендован препарат.

2.2.4. Изучение репродуктивной токсичности лекарственного средства. В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению репродуктивной токсичности.

2.2.5. Изучение мутагенного действия лекарственного средства. В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению мутагенной активности лекарственного средства.

2.2.6. Изучение канцерогенного действия лекарственного средства. В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению канцерогенной активности лекарственного средства.

2.2.7. Изучение иммунотоксичности лекарственного средства. В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению иммунотоксичности лекарственного средства.

2.2.8. Изучение сенсibiliзирующего действия лекарственного средства. В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению сенсibiliзирующего действия лекарственного средства.

2.2.9. Изучение местнораздражающего действия лекарственного средства. В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению сенсibiliзирующего действия лекарственного средства.

### 3. Данные о биоэквивалентности.

Представляется обсуждение результатов изучения биоэквивалентности и обоснование выбора референс-препарата. Данные по изучению биоэквивалентности в форме отчета с приложением первичных материалов могут быть представлены в случае, если предлагаемое лекарственное средство является аналогом уже зарегистрированного ранее в России лекарственного средства.

#### 4. Исследования по резистентности.

Для известных антибактериальных лекарственных средств должны быть представлены данные о возможном возникновении устойчивых штаммов микроорганизмов в процессе применения лекарственного средства.

Для новых лекарственных средств должен быть представлен отчет по изучению скорости возникновения устойчивых штаммов микроорганизмов под воздействием антибактериального лекарственного средства.

#### 5. Результаты изучения эффективности.

В этом разделе досье материалы представляются в форме отчетов с приложением актов.

Изучение эффективности проводится на видах животных, которым рекомендован препарат, в рекомендуемых дозах, при заболеваниях, предусмотренных инструкцией по применению лекарственного средства.

#### 6. Другая информация.

## ГЛАВА II

### СТРУКТУРА РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ПРЕПАРАТ

#### ЧАСТЬ I – ОБЩАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

##### 1. Административные данные.

##### 1.1. Перечень основных административных данных.

Этот раздел должен содержать следующие данные:

- 1) Заявление о регистрации (перерегистрации, внесении изменений).
- 2) Опись документов регистрационного досье.
- 3) Образцы иммунологического лекарственного средства от 3-х серий:
  - в первичной и, при необходимости, вторичной упаковке;
  - сертификаты анализа представленных образцов;
  - стандартные (аналитические) образцы для контроля качества иммунологического лекарственного средства с приложением аналитических паспортов.

##### 1.2. Краткая характеристика свойств иммунологического лекарственного препарата.

##### 1.2.1. Инструкция по применению иммунологического лекарственного препарата.

В этом разделе представляется проект инструкции по применению иммунологического лекарственного средства.

##### 1.2.2. Макет этикетки и упаковки.

В этом разделе представляется макет этикетки, первичной упаковки и, при наличии, макет вторичной упаковки на русском языке.

Макет – плоское, полноцветное художественное изображение, представляющее собой полноразмерную и точную копию этикетки и упаковки (при необходимости включая разрезы и места сгиба) так, чтобы было видно трехмерное изображение текста ярлыка.

Допускается представление макетов этикетки и упаковки в черно-белом варианте с обязательством представить фактические макеты к моменту принятия решения о регистрации иммунологического лекарственного препарата.

### 1.2.3. Сведения о регистрации иммунологического лекарственного препарата.

В этом разделе представляются сведения о регистрации иммунологического лекарственного препарата в других странах. Если иммунологический лекарственный препарат ранее был зарегистрирован в государстве-члене (государствах-членах) Евразийского экономического союза, необходимо представить копию (копии) регистрационного удостоверения (регистрационных удостоверений).

## 2. Физико-химическая, биологическая и микробиологическая документация.

В этом разделе представляется обоснование формы иммунологического лекарственного средства, а также обсуждение информации, касающейся производства и контроля качества иммунологического лекарственного средства.

### 2.1.1. Характеристика иммунологического лекарственного средства.

#### а) Тип иммунологического лекарственного средства:

- лекарственное средство, содержащее новый антиген;
- лекарственное средство, подобное уже имеющемуся на рынке;
- лекарственное средство, содержащее новую комбинацию известных антигенов;
- лекарственное средство, полученное с использованием новых технологий.

#### б) Название иммунологического лекарственного средства:

- название иммунологического лекарственного средства, включая международное не составляющее авторскую собственность название (я) действующего вещества (в).

#### в) Лекарственная форма:

- лекарственная форма (включая способ введения), содержание действующего вещества, коммерческая упаковка.

#### г) Показания к применению:

#### д) Меры предосторожности и побочные эффекты.

### 2.1.2. Состав.

а) Обсуждение выбора штамма организма(антигена, антител и др.), используемого в составе иммунологического лекарственного средства.

б) Обоснование выбора вспомогательных веществ.

Представляется обоснование выбора консервантов и данные по их влиянию на стабильность иммунологического лекарственного средства при хранении и после вскрытия первичной упаковки..

### 2.1.3. Метод производства

Представляется обоснование технологии производства иммунологического лекарственного средства, обеспечивающей стабильный выпуск безопасного и качественного иммунологического лекарственного средства.

### 2.1.4. Контроль исходных материалов.

а) Действующее (ие) вещество (ва).

Представляется обоснование включения фармакопейных или нефармакопейных методов контроля действующего вещества.

б) Вспомогательное (ые) вещество (ва).

Представляется обоснование включения фармакопейных или нефармакопейных методов контроля вспомогательных веществ.

в) Упаковка.

Представляется обсуждение влияния упаковочного материала на стабильность готового иммунологического лекарственного средства при хранении.

г) Особые меры, касающиеся материалов животного происхождения.

Представляется обсуждение риска передачи агента, вызывающего трансмиссивную губкообразную энцефалопатию (ТГЭ), через готовую лекарственную форму при наличии в составе препарата белков животного происхождения.

### 2.1.5. Контроль промежуточного продукта.

Представляется обоснование выбора точек промежуточного контроля при производстве лекарственной формы.

### 2.1.6. Контроль готового продукта.

Представляется обоснование выбора методов контроля готовой лекарственной формы.

#### 2.1.7. Стабильность.

- а) Обсуждение стабильности антигена в готовой лекарственной форме
- б) Стабильность готового иммунологического лекарственного средства.

Представляется обсуждение результатов изучения стабильности, а также предложенного срока и условий хранения.

#### 2.1.8. Оценка степени риска для окружающей среды.

Необходимо дать оценку безопасности иммунологического лекарственного средства для других видов животных и объектов окружающей среды. Особо следует обратить внимание на изучение возможности распространения антигенов или организмов, содержащихся в иммунологическом лекарственном средстве, восстановления вирулентности и других факторов, которые могут влиять на безопасное использование иммунологического лекарственного средства.

#### 2.1.9. Другая информация.

### 3. Документация по безопасности.

В этом разделе представляется обсуждение потенциального риска для человека и окружающей среды, возникшего в результате применения иммунологического лекарственного средства.

3.1. Данные по безопасности для каждого вида животных, для которых предназначено иммунологическое лекарственное средство.

3.2. Выполнение требований обращения с иммунологическими лекарственными средствами в соответствии с Законодательством.

3.3. Токсичность для животных.

3.4. Уровень безопасности для оператора.

3.5. Оценка риска для окружающей среды, которые может возникнуть от антигена или же содержащихся (в лекарственном средстве) организмов, включая и генетически модифицированные.

#### 4. Документация по эффективности.

4.1. Должны быть обсуждены результаты изучения иммуногенности лекарственного средства, в том числе антигенной активности и другие проведенные исследования.

4.2. Должны быть обсуждены данные по изучению эффективности иммунологического лекарственного средства в отношении видов животных, которым оно рекомендовано, и показания к применению.

### **ЧАСТЬ II – ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ.**

В этой части должны быть описаны все аналитические испытательные процедуры, включая их достаточную детализацию, так, чтобы процедура в случае необходимости, могла быть воспроизведена.

#### 1. Состав иммунологического лекарственного средства.

Детали относительно состава иммунологического лекарственного средства должны быть представлены в следующем формате:

Наименование вещества	Количество	Назначение	Ссылка на НД
Действующее(ие) вещество(ва)			
Вспомогательное(ые) вещество(ва)			

1.2. Краткое описание первичной упаковки и, в случае наличия, вторичной упаковки.

1.2.1. Тип материала.

1.2.2. Качественный состав.

1.2.3. Метод укупорки.

1.2.4. Метод открывания.

## 2. Описание метода производства.

### 2.1. Производственная формула.

Приводится расчет рецептуры с учетом имеющегося оборудования на данной организации-производителе.

### 2.2. Производственный процесс.

Приводится описание схемы технологического процесса, в том числе с указанием исходных материалов, производственных операций, контрольных процедур

## 3. Контроль исходных материалов.

### 3.1. Исходный материал биологического происхождения.

3.1.1. Название нормативной документации, свода правил и положений, и т.д., четко идентифицирующих исходный материал.

### 3.1.2. Данные об иммунологическом лекарственном средстве:

а) сведения об источнике;  
б) наименование, происхождение всех и история всех пассажей посевных материалов (т.е. клеток, вирусов, бактерий);

в) подготовка и описание главного посевного материала;

г) контроль и тесты, проведенные на главном посевном материале;

д) подготовка и описание рабочей партии посевного материала;

е) контроль и тесты, выполненные на рабочей партии посевного материала;

ж) условия хранения главного и рабочего посевного материала;

### 3.1.3. Назначение исходного материала биологического происхождения.

3.1.4. Идентификация и характеристики исходного материала биологического происхождения.

### 3.1.5. Текущий контроль:

а) инфекционная активность;

б) отсутствие контаминации микроорганизмами для живых вакцин;

в) степень очистки для инактивированных вакцин;

г) полнота инактивации для инактивированных вакцин.

3.1.6 Вакцины, произведенные посредством рекомбинированной DNA (ДНК) технологии:

а) исходные материалы:

- интересующий ген: название, происхождение, стратегия изоляции;
- описание стартового штамма (ов) или клеточной колонии (ний): название, происхождение, предыстория, идентификация, характеристики, потенциальные микробные и/или вирусные загрязнители;

б) подготовка продуцирующего штамма или клеточной колонии:

- построение экспрессивного вектора: название, происхождение, функция репликона, промотера, усилителя и других элементов регуляции, гены, используемые для селекции, другие рамки считывания, способ привнесения в продуцирующий штамм;

- данные по синтезу и клонированию;

в) описание продуцирующего штамма или клеточной колонии:

- биологические свойства различных элементов, найденных в готовом продукте, и детали добавленного выраженного гена (ов), возникновение клеточного вектора (интегрированного или экстрахромосомного), номер копии;

г) конструктивное или управляемое выражение;

д) генетическая стабильность:

- конструктивная стабильность,

- сегрегационная стабильность,

- стабильность до и после максимального уровня изменения, используемого для полномасштабного производства. Там, где для производства используется постоянная культура, необходимо показать генетическую стабильность.

### 3.2. Исходные материалы небиологического происхождения.

#### 3.2.1. Название исходного материала:

а) торговое название;

б) научные синонимы.

#### 3.2.2. Описание и функция исходного материала.

#### 3.2.3. Методы идентификации.

#### 3.2.4. Чистота.

#### 3.2.5. Сроки годности.

#### 3.2.6. Контроль исходных материалов.

### 3.3. Подготовка питательной среды.

3.3.1. Исходный материал для подготовки питательной среды.

3.3.2. Количественный состав среды.

3.3.3. Метод подготовки, включая процедуру стерилизации.

3.3.4. Контроль качества приготовленной среды.

#### 4. Контроль промежуточного продукта.

В этом разделе представляется описание методов контроля промежуточного продукта.

#### 5. Контроль готового продукта.

5.1. Спецификация готового продукта (основные характеристики, специфические стандарты).

5.2. Методы контроля действующих и, при необходимости, вспомогательных веществ.

#### 6. Стабильность.

В этом разделе представляется отчет по изучению стабильности иммунологического лекарственного средства.

#### 7. Специальные меры по предотвращению распространения возбудителей болезней животных.

В этом разделе представляется отчет по принимаемым специальным мерам по предотвращению распространения возбудителей болезней животных.

#### 8. Данные по вероятной опасности для окружающей среды иммунологических лекарственных средств, содержащих генетически модифицированные микроорганизмы.

В этом разделе представляется отчет, содержащий данные по вероятной опасности для окружающей среды иммунологических лекарственных средств, содержащих генетически модифицированные микроорганизмы.

## **ЧАСТЬ III – ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ.**

1. В части III досье должен быть описан потенциальный риск для человека и окружающей среды, возникающий при использовании иммунологического лекарственного средства. В контексте безопасности для человека необходимо учитывать возможное негативное влияние на персонал, контактирующий с обработанными животными.

2. Для оценки потенциального риска, который представляет вакцина для окружающей среды, особенно живых рДНК-и плазмидных ДНК-вакцин, необходимо оценить способность каждой вакцины распространяться и контактировать с животными-мишенями и не мишенями, а также сохраняться в окружающей среде.

3. Для живых вакцин необходимо оценить возможность повышения вирулентности, при переносе антигена от одного животного к другому. Как правило, после пяти пассажей на животных (для птиц их должно быть больше) вакцинный микроорганизм должен сохранять приемлемый уровень вирулентности.

4. Исследования по безопасности должны включать исследования по безопасности единичной дозы, передозировки или повторных единичных доз.

5. Для оценки безопасности животноводческой продукции после применения иммунологических лекарственных средств, должны быть представлены отчеты по изучению сроков выведения остаточных количеств компонентов вакцин и возможных их метаболитов из организма животных. На основании исследований должны быть установлены сроки, обосновывающие возможность безопасного использования животноводческой продукции, полученной от привитых животных.

## **ЧАСТЬ IV - ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ**

В этой части досье представляются отчеты по изучению специфической активности и эффективности иммунологического лекарственного средства

Оценка эффективности проводится на видах животных, которым рекомендуется лекарственное средство, с использованием рекомендованных доз и методов введения.

### **1. Требования к изучению вакцин.**

### 1.1. Изучение антигенной активности

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению антигенной активности лекарственного средства.

### 1.2. Изучение иммуногенной активности.

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению иммуногенной активности лекарственного средства.

### 1.3. Оценка иммунизирующей дозы и способа введения вакцины.

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов, обосновывающие выбор иммунизирующей дозы и метода аппликации вакцины.

### 1.4. Изучение интерференции.

В случае, если вакцина содержит два или более антигенных компонентов, необходимо представить отчеты с приложением первичных материалов, подтверждающих, что между отдельными компонентами отсутствует интерференция, то есть подавление иммунологической активности одним антигеном другого.

### 1.5. Изучение эффективности

В этом разделе представляются отчеты о результатах комиссионных испытаний вакцины (в случаях, если не могут быть выполнены полноценные лабораторные исследования оценки эффективности вакцины) с приложением официальных актов.

Эффективность должна быть продемонстрирована с использованием статистически значимых исследований на видах животных, которым предназначена вакцина, и, возраст которых меньше, чем у особей, для которых рекомендована вакцина. Эффективность вакцины должна быть подтверждена для каждого режима вакцинации, прописанного в инструкции к данному продукту, включая исследования с момента вакцинации до окончания декларированного срока защитного действия вакцины. При оценке эффективности должна использоваться серия вакцины минимальным количеством антигена, предусмотренного нормативной документацией. Исследования должны проводиться на фоне контроля, по возможности, с участием серонегативных животных.

## 2. Требования к изучению сывороток и иммуноглобулинов.

### 2.1. Изучение специфической активности

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению лечебной и профилактической активности сывороток и иммуноглобулинов путем определения противои инфекционного действия в серологических реакциях и при оценке эффективности в условиях хозяйств и клиник.

## 2.2. Изучение продолжительности иммунитета.

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению продолжительности пассивного иммунитета после применения сыворотки или иммуноглобулина.

## 3. Требования к изучению бактериофагов.

### 3.1. Изучение литической активности бактериофагов

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению способности фагов лизировать гомологичные бактерии

### 3.2. Изучение эффективности

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по оценке лечебной и профилактической эффективности фагов.

## 4. Требования к изучению пробиотиков.

### 4.1. Изучение специфических свойств штаммов микроорганизмов.

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по ферментной и кислотообразующей активности, продукции перекиси, продукции бактериоцинов, а также об адгезивных и антогонистических свойствах штаммов.

### 4.2. Изучение безопасности.

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по безопасности пробиотика и влиянии его на физиологическое состояние животных.

### 4.3. Изучение влияния пробиотика на микробиотопы организма.

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов о влиянии пробиотика на микробиотопы различных систем организма.

## 5. Требования к изучению аллергенов.

### 5.1. Изучение специфичности

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению специфичности аллергена

#### 5.2. Изучение активности

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению активности алергена.

### 6. Требования к изучению диагностических средств (диагностикумов) in vivo.

#### 6.1. Изучение специфичности

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по оценке специфичности диагностикума.

#### 6.2. Изучение активности

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по оценке активности диагностикума.

#### 6.3. Изучение воспроизводимости и сходимости результатов реакций.

В этом разделе представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению постоянства результатов анализа, получаемых при исследовании одного материала с использованием как минимум трех серий диагностикума в нескольких лабораториях.

## ГЛАВА III

### ФОРМА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НА ВЕТЕРИНАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

1. Регистрационное досье представляют в двух экземплярах на русском или английском языках, отпечатанными машинописным (компьютерным) способом на одной стороне белой бумаги формата А4 через полтора межстрочных интервала. Минимальная высота шрифта 2,5 мм.

Заявление, инструкция по применению, нормативная документация, этикетка должны быть представлены на русском языке.

2. Страницы отчета нумеруют арабскими цифрами. Титульный лист включают в общую нумерацию отчета. Страницы отчетов должны быть переплетены или сброшюрованы.

3. Разделы отчета должны иметь порядковую нумерацию в пределах всего отчета и обозначаться арабскими цифрами с точкой в конце, введение и заключение не нумеруются.

4. Иллюстрации (таблицы, схемы, графики, фотографии), которые расположены на отдельных страницах отчета, включают в общую нумерацию страниц.

Иллюстрации (кроме таблиц и фото) обозначают словом «Рис.» и нумеруют последовательно арабскими цифрами.

Таблицы нумеруют последовательно арабскими цифрами. Каждая иллюстрация должна иметь заголовок. На все иллюстрации должны быть ссылки в тексте.

Пояснения значения символов и числовых коэффициентов следует приводить непосредственно под формулой в той же последовательности, в которой они даны в формуле. Значение каждого символа и числового коэффициента следует давать с новой строки.

Однозначно определяемые величины (параметры) следует обозначать едиными терминами в символах.

5. Ссылки в тексте на литературные источники допускается приводить в подстрочном примечании или указывать порядковый номер по списку источников. Список должен содержать перечень источников, использованных при выполнении

отчета. Источники следует располагать в порядке появления ссылок в тексте отчета или в алфавитном порядке.

6. Оглавление должно включать наименование всех разделов, подразделов и пунктов (если они имеют наименование), включая приложения, с указанием номеров страниц, на которых размещается начало материала раздела (подраздела пункта).

7. В отчетах отражают весь фактический материал с указанием места и времени проведения исследований, с представлением данных по каждому отдельному животному, образцу и рассчитанными средними величинами с обязательной статистической обработкой результатов. Отчеты подписываются всеми исполнителями, с указанием их должности, места работы и ученого звания, и утверждаются руководителем организации, проводившей испытания.