

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Решению Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от _____ № _____

РУКОВОДСТВО
по установлению допустимых пределов воздействия
на здоровье с целью идентификации рисков при производстве
различных лекарственных средств на общих производственных
(технологических) линиях

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство применяется для анализа и оценки рисков, возможных при производстве разных, в том числе высокоактивных, лекарственных средств на одних и тех же общих производственных (технологических) линиях с учетом допустимых пределов воздействия на здоровье человека.

2. При производстве разных лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях существует потенциальная опасность перекрестной контаминации, производимых лекарственных средств.

3. Лекарственные средства применяются с целью положительного воздействия на организм пациента или животного, но в случае, если одно лекарственное средство в процессе совместного производства перекрестно контаминирует другое лекарственное средство его

необходимо рассматривать с точки зрения создаваемого им риска для пациента или животного. Следовательно, присутствие таких контаминантов необходимо контролировать в соответствии с риском, который они представляют. Риск определяется содержанием контаминирующего вещества, которое можно признать безопасным для всех популяций. С этой целью для идентификации возникающих рисков следует использовать допустимые пределы воздействия на здоровье, являющиеся производными безопасного порогового значения. Определение такого порогового значения (например, допустимой ежедневной экспозиции (PDE) или порога токсикологической угрозы (TTC)) должно быть результатом структурированной научной оценки всех доступных фармакологических и токсикологических данных, включая доклинические и клинические данные.

4. Инструменты подхода к идентификации рисков при производстве лекарственных средств с использованием общих производственных (технологических) линий, представленного в настоящем Руководстве, разработаны в соответствии с главами 3 и 5 Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила производственной практики) и основаны на использовании фармакологических и токсикологических данных – критериев оценки: допустимая ежедневная экспозиция (PDE), порог токсикологической угрозы (TTC), приемлемой ежедневной экспозиции (ADE), предельной экспозиции на рабочем месте (OEL) для анализа рисков и контроля экспозиции продуктов перекрестной контаминации для человека.

5. При достаточном обосновании для получения таких безопасных пороговых норм, указанных в пункте 4 настоящего Руководства, допустимо отклонение от основного подхода.

6. Во время производства лекарственных средств к случайной перекрестной контаминации приводят неконтролируемый выброс пыли, газов, паров, аэрозолей, генетического материала или организмов:

из активных фармацевтических субстанций, других исходных материалов, а также других видов продукции, обрабатываемых одновременно;

из остаточных загрязнений на оборудовании;

от одежды операторов.

Вследствие предполагаемого риска производство определенных классов лекарственных средств (включая определенные антибиотики, определенные гормоны, определенные цитотоксические вещества и определенные высокоактивные лекарственные средства) требуется проводить в специально отведенных или выделенных помещениях и оборудовании.

7. В фармацевтической промышленности для снижения риска контаминации необходимо использовать очистку как меру, способствующую снижению риска контаминации, и валидацию процесса очистки на основе применения допустимых для переноса пределов (норм) контаминирующих факторов в исследованиях валидации очистки. Для установления этих норм используют подходы, которые не учитывают доступные фармакологические и токсикологические данные. Следовательно, требуется индивидуальный подход к идентификации рисков и поддержанию мер по снижению рисков для всех классов фармацевтических субстанций.

8. Целью настоящего Руководства является представление подхода к анализу и оценке фармакологических и токсикологических данных отдельных активных фармацевтических субстанций и обеспечение возможности определения пороговых уровней (содержаний), указанных в Правилах производственной практики. Эти уровни допускаются использовать в качестве инструмента идентификации рисков, а также для обоснования предельных значений переноса остатков контаминанта в последующую продукцию, используемых при валидации очистки. Несмотря на то, что активные фармацевтические субстанции не рассматриваются в главах 3 и 5 Правил производственной практики, допускается в соответствующих случаях использовать общие принципы, изложенные в настоящем Руководстве, с целью получения порогового значения для идентификации рисков.

II. Область применения

9. Область применения настоящего Руководства состоит в обеспечении безопасности пациентов и целевых животных, подвергающихся воздействию остаточных количеств действующих веществ (контаминантов) посредством лекарственных препаратов, а также потребителей, потенциально подвергаемых влиянию остаточных количеств действующих веществ, присутствующих в продуктах питания животного происхождения в результате лечения продуктивных животных ветеринарными лекарственными препаратами, в которых содержатся остаточные количества действующих веществ. Настоящее Руководство устанавливает подход к получению научно обоснованного порогового значения для отдельных действующих веществ, подлежащего применению для идентификации рисков. С целью достижения единого подхода в рамках всей фармацевтической

отрасли в настоящем Руководстве описывается способ представления данных, которые лежат в основе установления порогового значения.

III. Определения

10. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«действующее вещество» – активная фармацевтическая субстанция, входящая в состав лекарственного средства;

«доза, не оказывающая явного нежелательного эффекта» (No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL) – наибольшая концентрация или количество вещества, не проявившее в эксперименте нежелательное влияние на морфологию, функциональную способность, рост, развитие или продолжительность жизни организма-мишени, отличимое от нормальных (контрольных) организмов того же вида и линии в заданных условиях экспозиции (мг активной фармацевтической субстанции на 1 кг массы тела).

«допустимая ежедневная экспозиция» (Permitted Daily Exposure, PDE) – максимально допустимая доза конкретного вещества, которая не вызовет негативных последствий при воздействии этой дозы ежедневно в течение всей жизни человека.

«наименьшая доза, оказывающая явный нежелательный эффект» (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL) – наименьшая доза вещества, проявившая в эксперименте нежелательное влияние на морфологию, функциональную способность, рост, развитие или продолжительность жизни организма-мишени, отличимое от нормальных (контрольных) организмов того же вида и линии в заданных условиях экспозиции;

«порог токсикологической угрозы» (Threshold of Toxicological Concern, TTC) – генотоксический уровень экспозиции примеси, который приводит к теоретическому канцерогенному риску, равному 1 дополнительному случаю рака у 100 000 пациентов при пожизненной экспозиции.

IV. Определение пределов воздействия на здоровье (health based exposure limits)

1. Расчет допустимой ежедневной экспозиции (PDE)

11. Процедура, описанная в настоящем Руководстве, для определения пределов допустимого воздействия на здоровье по остаточным количествам действующего вещества основывается на методе установления допустимой ежедневной экспозиции (PDE). PDE представляет собой специфичную для вещества дозу, для которой нежелательный эффект не возникает, если индивид на протяжении всей жизни подвергается ежедневной экспозиции в дозе, равной ей или ниже нее.

Установление PDE предусматривает:

- а) выявление опасностей путем анализа всех значимых данных;
- б) определение «критических эффектов»;
- в) установление дозы, не оказывающей явного нежелательного эффекта (NOAEL), в отношении явлений, признанных критическими эффектами;
- г) использование ряда поправочных коэффициентов для учета различных видов неопределенности.

PDE рассчитывается по формуле:

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

где

NOAEL – доза, не оказывающая явного нежелательного эффекта;

F1 – коэффициент для поправки на экстраполяцию между видами животных;

F2 – коэффициент для учета межиндивидуальной вариабельности;

F3 – коэффициент, учитывающий исследования токсичности с многократным дозированием короткой продолжительности, то есть менее 4 недель;

F4 – коэффициент, который применяется в случаях тяжелой токсичности (например, негенотоксической канцерогенности, нейротоксичности или тератогенности);

F5 – переменный коэффициент, применяющийся, если доза, не оказывающая эффекта, не установлена.

12. Для ветеринарных лекарственных средств, используется PDE-подход установления допустимых пределов воздействия на здоровье животного на основе установления предельных значений контаминирующих факторов у разных целевых видов животных. Не требуется использовать значения ветеринарных пределов воздействия на здоровье для установления пределов воздействия на здоровье человека экспозиций контаминирующих факторов.

13. Следовательно, необходимым подходом является определение PDE на основании данных об экспозиции у человека. Тогда допустимая степень контаминации рассчитывается на основании PDE для человека, даже если контаминируемое лекарственное средство является ветеринарным лекарственным средством. Такой подход согласуется с подходом, в котором PDE используются для расчета предельного

содержания остаточных растворителей, применяемого к ветеринарным лекарственным средствам.

14. При определении предельных значений необходимо учитывать вводимую дозу, которая будет зависеть от массы тела используемого вида животного. В целях содействия этому PDE необходимо рассчитывать на основе дозы в виде «мг/кг массы тела» (то есть, используя коэффициент поправки на массу, равный 1), а не на основе дозы для животного в целом. Если информация о последующем лекарственном средстве, подлежащем производству, выражается суточной дозой для пациента, а не в мг/кг массы тела, в отношении лекарственных средств для медицинского применения следует использовать стандартную массу тела, равную 50 кг. В отношении лекарственных средств для ветеринарного применения дозы выражаются на основании мг/кг массы тела. Если это невозможно, следует исходить из стандартной массы, равной 1 кг, поскольку она будет отражать нижнюю границу масс тела животных.

15. Если лекарственное средство, которое может подвергнуться контаминации остаточным количеством действующего вещества, является ветеринарным лекарственным средством, вводимым продуктивным животным, используемое предельное значение переноса должно учитывать как безопасность релевантного вида животного, так и безопасность потребителей. В связи с этим необходимо подтвердить, с помощью сценария наихудшей экспозиции, что ни релевантный вид животного, ни потребитель не подвергнутся экспозиции остаточным количеством действующего вещества, превышающим PDE.

16. Допускается использовать подходы, альтернативные NOAEL, такие как ориентировочная доза (Benchmark dose).

17. При обосновании, основанном на научных данных, для установления пределов воздействия на здоровье допускается использовать другие подходы.

Требования, предъявляемые к данным для выявления опасностей

18. Выявление опасностей – это качественная оценка индивидуальных свойств вещества, способных вызывать нежелательные эффекты. С целью выявления опасностей необходимо провести анализ всех доступных данных у животных и человека для каждого вещества.

К данным для выявления опасностей относятся:

доклинические фармакодинамические данные;

исследования токсичности с многократным дозированием;

исследования канцерогенности;

исследования генотоксичности *in vitro* и *in vivo*;

исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности,

а также

клинические данные (терапевтические и нежелательные эффекты).

Доступность данных о действующем веществе будет варьировать от стадии разработки и показания к применению. Если комплекс данных неполный, выявленные пробелы потребуют критической оценки с позиций их влияния на установление надежных пределов допустимого воздействия на здоровье.

Идентификация критических эффектов

19. К критическим эффектам относится наиболее чувствительный вид нежелательного эффекта, выявленного в доклинических токсикологических исследованиях, при отсутствии доказательства

(например, по результатам исследований *in vitro*, фармакодинамических данных и т. д.), что такие сведения незначимы для человека или целевых животных. К критическому эффекту также относится всякий фармакологический и нежелательный эффект.

Установление значения NOAEL

20. Для всех выявленных критических эффектов необходимо установить дозу, не оказывающую явного нежелательного эффекта (NOAEL).

21. Если критический эффект отмечается в нескольких исследованиях на животных, NOAEL, регистрируемую при наименьшей дозе, следует использовать для расчета значения PDE.

22. Если NOAEL неизвестна, допускается использовать наименьшую дозу, оказывающую явный нежелательный эффект (LOAEL).

23. NOAEL, основанная на клинических фармакодинамических эффектах, должна соответствовать высшей испытанной дозе, признанной терапевтически неэффективной.

Использование поправочных коэффициентов

24. PDE рассчитывают путем деления значения NOAEL для критического эффекта на разные поправочные коэффициенты (также называемые коэффициентами безопасности, неопределенности, оценки или поправочными коэффициентами) для учета различных видов неопределенности и для обеспечения экстраполяции на достоверную и надежную дозу, не вызывающую эффекта у человека или релевантного вида животного.

25. Поправочные коэффициенты F1 – F5 учитывают следующие источники неопределенности:

F1 – коэффициент (значения которого находятся в диапазоне 2–12) для поправки на экстраполяцию между видами животных.

F2 – коэффициент, равный 10, для учета межиндивидуальной variability.

F3 – коэффициент, равный 10, учитывающий исследования токсичности с многократным дозированием короткой продолжительности, то есть менее 4 недель.

F4 – коэффициент (1–10), который применяется в случаях тяжелой токсичности, например, негенотоксической канцерогенности, нейротоксичности или тератогенности.

F5 – переменный коэффициент, применяющийся, если доза, не вызывающая эффекта, не установлена. Если известна только LOEL, в зависимости от тяжести токсичности используют коэффициент вплоть до 10.

26. Использование дополнительных поправочных коэффициентов для учета остаточной неопределенности, не охваченной вышеприведенными коэффициентами, допустимо, если они обоснованы литературными данными и представлен достаточный анализ, обосновывающий их применение, например, при отсутствии данных о репродуктивной и онтогенетической токсичности (подраздел 4 раздела V настоящего Руководства).

27. Использование и выбор поправочных коэффициентов должны быть обоснованы. Допускается руководствоваться указаниями по выбору поправочных коэффициентов F1 и F4, приведенными опубликованных научных руководствах, при этом следует приводить библиографическую ссылку на такие руководства.

28. При расчете PDE на основе человеческих конечных точек допустимо ограничение использования коэффициента F2 и потенциально коэффициента F5. При достаточном научном обосновании могут использоваться иные поправочные коэффициенты, отличающиеся от значений, установленных по умолчанию для поправочных коэффициентов, приведенных выше.

Выбор окончательного значения PDE

29. Если обнаружено несколько критических эффектов, приводящих к расчету нескольких значений PDE, необходимо, представив соответствующее обоснование, выбрать наиболее подходящую PDE для использования ее при валидации процесса очистки. По умолчанию используется минимальное из полученных значений PDE.

2. Использование клинических данных

30. Целью определения пределов допустимого воздействия на здоровье является обеспечение безопасности человека, поэтому особое значение имеет надлежащее качество клинических данных. Нежелательные фармакодинамические эффекты у пациентов, вызванные контаминацией действующими веществами, могут представлять опасность, поэтому при установлении критического эффекта необходимо учитывать клинические фармакологические данные. Необходимо учитывать, в какой степени рассматриваемое действующее вещество было связано с развитием критического нежелательного эффекта в клинических условиях.

31. Если наиболее критический эффект, определенный для установления пределов воздействия на здоровье, основывается на

фармакологических и (или) токсикологических эффектах, выявленных у человека, а не у животных, использование формулы для расчета PDE может быть некорректным, поэтому для достижения этой цели допустима оценка специфичных для вещества клинических данных.

Экстраполяция на другие пути введения

32. Несмотря на то, что значение PDE, рассчитываемое для действующего вещества (контаминанта) основывается на исследованиях с целевым клиническим путем введения, действующее вещество или лекарственное средство, производимые на одних и тех же общих производственных (технологических) линиях вслед за предыдущим, могут быть предназначены для иного пути введения. Изменение пути введения может изменить биодоступность, поэтому если имеют место явные различия (например, различия $> 40\%$) в биодоступности, свойственной для данного пути введения, для экстраполяции с одного пути на другой необходимо использовать поправочные коэффициенты. Поскольку биодоступность между видами животных может варьировать, поправочные коэффициенты для экстраполяции с одного пути на другой должны предпочтительно основываться на данных полученных у человека или, в отношении ветеринарных лекарственных средств, на данных полученных у релевантного вида животного.

33. Если данные о биодоступности у человека или релевантного вида животного для других путей введения отсутствуют, и ожидается, что смена пути введения может привести к повышенной системной экспозиции контаминанта (например, с перорального на ингаляционный), допускается провести консервативную экстраполяцию, исходя из 100% биодоступности контаминанта. Например, в случае экстраполяции с перорального пути на

ингаляционный, PDE, полученную на основании пероральных данных, можно скорректировать, умножая ее на следующий поправочный коэффициент:

Поправочный коэффициент для пересчета данных полученных для перорального пути, на ингаляционный путь (для которого респирабельная абсорбция составляет 100%):

$$\text{Поправочный коэффициент} = \frac{\text{пероральная абсорбция, \%}}{100 \%}$$

Если данные о биодоступности у человека или релевантного вида животного для других путей отсутствуют и ожидается, что системная экспозиция контаминанта будет ниже при пути, с помощью которого вводится контаминированное действующее вещество (лекарственное средство), при расчете PDE нет необходимости использовать поправочный коэффициент. Экстраполяцию с одного пути на другой следует осуществлять в индивидуальном порядке.

V. Особые случаи

1. Действующие вещества, обладающие генотоксическим потенциалом

34. Экспозиция генотоксичных действующих веществ, не имеющих различимого порога, несет риск воздействия на здоровье человека. Вместе с тем предварительно заданный уровень допустимого риска для беспороговых генотоксикантов в форме порога токсикологической угрозы (ТТС), составляет 1,5 мкг/индивид/сут. ТТС представляет собой величину экспозиции генотоксичной примеси, приводящую к теоретическому канцерогенному риску, равному 1 дополнительному случаю рака у 100 000 пациентов при пожизненной экспозиции. Принимая во внимание, что продолжительность

экспозиции остаточных действующих веществ будет гораздо более ограничена (например, поскольку на практике степень переноса остаточных действующих веществ будет снижаться от серии к серии), предельные значения, основанные на максимальной экспозиции, равной 1,5 мкг/индивид/сут, в этом случае не будут превышать теоретический канцерогенный риск, равный 1×10^{-6} . Следовательно, в случае беспороговых остаточных действующих веществ допускается применять предельную дозу, равную 1,5 мкг/индивид/сут.

35. Если лекарственное средство, потенциально контаминированное остаточным действующим веществом, является ветеринарным лекарственным средством, следует использовать тот же ТТС, но выражать его «на кг массы тела» (то есть, ТТС составляет 0,03 мкг/кг массы тела/день). Когда контаминированная продукция предназначена для введения продуктивным животным, применяемый предел переноса должен учитывать как соображения безопасности для животных, так и соображения безопасности для потребителей. Поэтому следует продемонстрировать, исходя из наихудших сценариев экспозиции, что ни релевантный вид животного, ни потребитель не будут подвергаться экспозиции остаточных уровней действующего вещества, превышающих ТТС.

36. Для генотоксичных действующих веществ в случае достаточного количества данных об их канцерогенности следует применять оценки риска для конкретных соединений вместо ТТС.

37. Для генотоксичных действующих веществ с достаточными доказательствами порогового механизма безопасные значения экспозиции могут быть установлены с использованием подхода PDE без заметного риска генотоксичности.

2. Действующие вещества с высокосенсибилизирующим потенциалом

38. У людей с имеющейся восприимчивостью могут развиваться лекарственные иммуноопосредованные реакции гиперчувствительности. Наблюдаемые реакции могут варьировать от легких случаев до потенциально летальных анафилактических реакций.

39. Как указано в пункте 3.6 главы 3 Правил производственной практики, необходимо предусматривать выделенные помещения и оборудование для производства активных фармацевтических субстанций и лекарственных средств, обладающих высоким сенсибилизирующим потенциалом, научные данные о которых свидетельствуют об отсутствии приемлемой величины экспозиции или риска, возникающего при работе с лекарственным средством на площадке. Это применимо в том случае, когда указанный риск невозможно в достаточной степени контролировать с помощью организационных или технических мер. Классификация действующего вещества или лекарственного средства, обладающего высоким сенсибилизирующим потенциалом, должна учитывать, проявляет ли вещество высокую частоту сенсибилизации у человека, или вероятность возникновения высокой частоты сенсибилизации у человека основана на данных, полученных с использованием животных, либо других валидированных испытаний. Необходимо также учитывать тяжесть этих реакций, включая их в оценку весомости доказательств.

3. Терапевтические макромолекулы и пептиды

40. Терапевтические макромолекулы и пептиды подвержены деградации и денатурации, под воздействием экстремальных значений pH и (или) нагревания, и способны терять фармакологическую

активность. Очистка биофармацевтического производственного оборудования выполняется в условиях, когда поверхности оборудования подвержены воздействию экстремальных значений pH и (или) высоких температур, что будет приводить к деградации и инаktivации белковых препаратов. В связи с этим может не потребоваться определение пределов воздействия на здоровье с использованием PDE для сохраняющего активность действующего вещества.

41. При наличии других потенциальных путей перекрестной контаминации, возникающие риски следует анализировать в индивидуальном порядке.

4. Недостаточность данных о репродуктивной и онтогенетической токсичности

42. В целях обеспечения защиты всех популяций, присутствие остаточного действующего вещества необходимо сократить до значения, которое не будет представлять риск влияния на репродуктивные и онтогенетические параметры. Вместе с тем на ранней фазе разработки доклинические данные для оценки потенциала нового действующего вещества вызывать репродуктивную и онтогенетическую токсичность могут быть еще не получены. В отношении зарегистрированных лекарственных препаратов может иметь место отсутствие научных сведений об их репродуктивной и онтогенетической токсичности, например, сведений о потенциальной способности применяемых у мужчин лекарственных препаратов вызывать нежелательное влияние на эмбрио-фетальное развитие потомства. В этом случае при достаточном обосновании для расчета PDE допускается использовать NOAEL, полученную при долгосрочном

или среднесрочном исследовании с применением дополнительного поправочного коэффициента (например, равного 10). При наличии соответствующих результатов исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности родственных соединений, допускается использовать класс-специфичный профиль для выявления опасности неиспытанного контаминанта путем применения метода аналогий.

4. Исследуемые лекарственные препараты

43. В отношении исследуемых лекарственных препаратов, находящихся на ранней стадии разработки (I–II фаза), оценка PDE может быть затруднена в связи с ограниченностью данных. В таких случаях для установления пределов воздействия на здоровье при достаточном обосновании допускается прибегнуть к альтернативному подходу, используя деление на категории определенных значений по умолчанию, например, на основе низкой (высокой) прогнозируемой фармакологической активности, низкой (высокой) токсичности, генотоксичности (канцерогенности), аналогичному многоуровневому подходам на основе порога токсикологической угрозы.

44. Поскольку большинство предельных по умолчанию значений определяются продолжительностью экспозиции при многократном применении, иногда обосновано повышенное предельное значение, если лекарственное средство производится на одном оборудовании с другим лекарственным средством, предназначенным для краткосрочных клинических исследований.

45. По мере получения новых фармакологических и токсикологических данных, для определения пределов воздействия на здоровье необходимо рассчитывать специфичные для соединения предельные значения в соответствии с вышеизложенным.

6. Представление данных о стратегии определения PDE

46. Идентификация «критических эффектов» при установлении PDE, как описано в разделе 4 настоящего Руководства, должна быть основана на всестороннем литературном поиске, включая руководства и статьи, а также поиске в электронных научных базах данных. Стратегию поиска и его результаты необходимо документировать. После анализа специалистом компания обязана представить обсуждение критических конечных точек, вызывающих опасение, и свое обоснование выбора конечных точек и дозы, которые будут использоваться для расчета PDE.

47. Опорные исследования на животных и у человека, использованные для расчета PDE, должны прослеживаться до оригинального источника и подвергаться анализу на предмет их качества (дизайн исследования, описание результатов, правильность документирования и т.д.). Стратегия расчета PDE должна содержать понятное основание выбора поправочных коэффициентов, использованных для получения PDE. В целях представления обзора для фармацевтических инспекторов титульная страница каждого подготовленного документа по стратегии расчета PDE должна представлять собой резюме процесса оценки, согласно приложению к настоящему Руководству.

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Руководству
по установлению допустимых пределов
воздействия на здоровье с целью
идентификации рисков при
производстве различных
лекарственных средств
на одной производственной
(технологической) линии

СТРАТЕГИЯ определения PDE

Название компании

Адрес компании

Имя и подпись специалиста

Дата

Дата проведения оценки

Химическое название (названия)

Идентифицированные опасности

	ДА	НЕТ	НЕИЗВЕСТНО
Генотоксикант	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Репродуктивный/онтогенетический токсикант	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Канцероген	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Высокосенсибилизирующий потенциал	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Обоснование для расчета PDE

Обоснование выбора «ведущего» критического эффекта, используемого для расчета окончательного PDE NOAEL и использованные поправочные коэффициенты, на основании которых рассчитан PDE.

Ссылка

Публикация (публикации), использованная при определении критического эффекта и дозы

Резюме биографии специалиста
