

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 20

к Правилам регулирования  
обращения ветеринарных  
лекарственных средств  
на таможенной территории  
Евразийского экономического союза

### **ТРЕБОВАНИЯ к объёму экспериментальных исследований ветеринарных лекарственных средств**

Проведение доклинических и клинических исследований ставит своей целью получить полные данные по безопасности и эффективности применения ветеринарных лекарственных средств для включения в регистрационное досье ветеринарного лекарственного препарата.

Объем необходимых исследований для решения вопроса о возможности использования ветеринарного лекарственного препарата зависит от его состава, лекарственной формы, назначения и способа применения.

#### **I. Доклинические исследования фармацевтических ветеринарных лекарственных препаратов**

К доклиническим исследованиям фармацевтических ветеринарных лекарственных средств относятся:

##### **1. Исследования токсичных свойств на лабораторных животных.**

###### **1.1. Изучение общей токсичности:**

- а) острой токсичности;
- б) субхронической (хронической) токсичности;
- в) определение местно-раздражающего действия.

###### **1.2. Изучение специфической токсичности:**

- а) определение репродуктивной токсичности;
- б) определение эмбриотоксичности;
- в) определение тератогенного действия;
- г) определение иммунотоксичности;
- д) определение аллергизирующего действия;
- е) определение мутагенности;
- ж) определение канцерогенности.

2. Изучение фармакодинамики *in vivo* и (или) *in vitro*, включая изучение механизма действия, специфической активности, всасывания, распределения, метаболизма, выведения.

3. Исследование фармакологического действия на целевых видах животных:

- а) переносимость при однократном введении (максимально переносимая доза);
- б) переносимость при многократных введениях;
- в) влияние на репродуктивную функцию;
- г) определение сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после курсового применения ветеринарного лекарственного препарата продуктивным животным);
- д) изучение фармакокинетики;
- е) изучение биоэквивалентности (сравнительное изучение фармакокинетики).

## II. Клинические исследования фармацевтических ветеринарных лекарственных препаратов

К клиническим исследованиям фармацевтических ветеринарных лекарственных препаратов относятся:

1. Определение оптимальной дозы и схемы применения.
2. Изучение эффективности предложенного режима дозирования и схемы применения для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением животных.

### III. Доклинические исследования иммунобиологических ветеринарных лекарственных препаратов

К доклиническим исследованиям иммунобиологических ветеринарных лекарственных препаратов относятся:

1. Изучение реверсibility штаммов продуцентов (для живых вакцин).
2. Изучение дессиминации (для живых вакцин).
3. Изучение иммуногенности на лабораторных животных.
4. Изучение антигенности.
5. Изучение интерферонногенности.
6. Изучение безопасности на лабораторных животных.
7. Определение сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата.

### IV. Клинические исследования иммунобиологических ветеринарных лекарственных препаратов

К клиническим исследованиям иммунобиологических ветеринарных лекарственных препаратов относятся:

1. Изучение безопасности на целевых видах животных.
2. Изучение реактогенности.
3. Изучение иммуногенности на целевых видах животных.
4. Определение оптимальной дозы и схемы применения.

5. Изучение эффективности предложенного режима дозирования и схемы применения для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

#### V. Группы ветеринарных лекарственных препаратов

В зависимости от объема исследований все ветеринарные лекарственные препараты разделены на 19 основных групп.

1. Ветеринарные лекарственные препараты, на основе действующих веществ, ранее не применявшихся в ветеринарии и медицине – I группа.

Исследования таких ветеринарных лекарственных препаратов следует проводить в полном объеме, включающем в себя изучение:

- а) фармакодинамики действующего вещества;
- б) токсичности действующего вещества (острой, субхронической и хронической, раздражающего действия) в опытах на лабораторных животных;
- в) специфической токсичности на действующем веществе или лекарственном препарате (репродуктивной токсичности, эмбриотоксического и тератогенного действия, алергизирующего действия и иммунотоксичности, мутагенности и канцерогенности);
- г) острой и субхронической токсичности, местно-раздражающего действия лекарственного препарата на лабораторных животных;
- д) переносимости при однократном (максимально переносимая доза) и многократном введении, местно-раздражающего действия лекарственного препарата на целевых животных, при всех рекомендованных путях введения;

е) влияние на половой цикл целевых животных для препаратов, действующих на репродуктивную функцию животных;

ж) фармакокинетики на целевых видах животных при всех заявленных путях введения;

з) сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата при всех рекомендованных путях введения;

и) определение оптимальной дозы и схемы применения;

к) изучение эффективности предложенного режима дозирования и схемы применения для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

2. Ветеринарные лекарственные препараты на основе действующих веществ, ранее не применявшихся в ветеринарии и используемых в медицине – II группа.

Исследования таких ветеринарных лекарственных препаратов включают:

а) изучение фармакодинамики действующего вещества, включая специфическую активность в опытах *in vitro* и (или) *in vivo* для соединений, обладающих активностью в отношении специфических для ветеринарии возбудителей инфекционных и паразитарных (включая экто- и эндопаразитов) болезней животных, а также противоопухолевых средств с представлением экспериментальных данных в форме отчетов. Для других групп соединений возможно представление подробного обзора научной литературы с фактическими данными;

б) результаты собственных исследований или обзор научной литературы с фактическими данными по токсичности действующего

вещества (острой, субхронической и хронической, раздражающего действия) на лабораторных животных;

в) результаты собственных исследований или обзор научной литературы с фактическими данными по специфической токсичности (репродуктивной токсичности, эмбриотоксического и тератогенного действия, аллергизирующего действия и иммунотоксичности, мутагенности и канцерогенности) действующего вещества, при наличии информации о специфической токсичности входящих в состав лекарственной формы вспомогательных веществ. В случае отсутствия такой информации исследования специфической токсичности проводятся с лекарственной формой;

г) изучение острой и субхронической токсичности, местно-раздражающего действия лекарственного препарата на лабораторных животных;

д) изучение переносимости при однократном (максимально переносимая доза) и многократном введении, местно-раздражающего действия лекарственного препарата на целевых животных, при всех рекомендованных путях введения;

е) изучение влияния на половой цикл целевых животных для препаратов, действующих на репродуктивную функцию животных;

ж) фармакокинетика на целевых видах животных при всех заявленных путях введения, в случае системного всасывания и/или системного действия препарата в организме животного;

з) определение сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата при всех рекомендованных путях введения;

и) определение оптимальной дозы и схемы применения;

к) изучение эффективности всех предложенных режимов дозирования и схем применения для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

3. Новые лекарственные формы ветеринарных лекарственных препаратов на основе ранее применявшихся в ветеринарии действующих и вспомогательных веществ – III группа.

Исследования таких ветеринарных лекарственных препаратов включают:

а) обзор научной литературы с фактическими данными по фармакодинамике действующего вещества;

б) обзор научной литературы с фактическими данными по общей и специфической токсичности действующего вещества;

в) изучение острой и субхронической токсичности, местно-раздражающего действия лекарственного препарата на лабораторных животных. Для лекарственных форм для приема внутрь исключается изучение местно-раздражающего действия ветеринарного лекарственного препарата;

г) изучение переносимости при однократном (максимально переносимая доза) и многократном введении ветеринарного лекарственного препарата, включая местно-раздражающее действие, на целевых животных при всех заявленных путях введения;

д) изучение влияния на половой цикл целевых видов животных для препаратов, действующих на репродуктивную функцию животных;

е) изучение фармакокинетики на целевых видах животных при всех заявленных путях введения в случае системного всасывания и (или) системного действия препарата в организме животного;

ж) определение сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата при всех рекомендованных путях введения;

з) определение оптимальной дозы и схемы применения;

и) изучение эффективности всех предложенных режимов дозирования и схем применения для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

4. Ветеринарные лекарственные препараты на основе новых комбинаций применявшихся ранее в ветеринарии действующих веществ – IV группа.

Исследования таких ветеринарных лекарственных препаратов проводят, как для группы III. Дополнительно представляют отчет о собственных исследованиях специфической активности компонентов по отдельности и в комбинации, а также обоснование целесообразности данной комбинации (расширение спектра действия, наличие синергизма и т.п.) и доказательство отсутствия нежелательного взаимодействия.

5. Гомеопатические ветеринарные лекарственные препараты – V группа.

Исследования таких ветеринарных лекарственных препаратов включают:

а) изучение фармакодинамики, в том числе специфической активности в опытах *in vitro* и (или) *in vivo* с обоснованием механизма действия;

б) обзор научной литературы по общей и специфической токсичности действующего(их) вещества(в);

в) аллергизирующее действие ветеринарного лекарственного препарата на лабораторных животных;

г) местно-раздражающее действие ветеринарного лекарственного препарата (за исключением лекарственных форм для приема внутрь) при всех рекомендованных путях введения;

д) переносимость ветеринарного лекарственного препарата при многократном введении на целевых животных;

е) влияние на половой цикл целевых животных для препаратов, действующих на репродуктивную функцию животных;

ж) определение оптимальной дозы и схемы применения;

з) изучение эффективности всех предложенных режимов дозирования и схем применения для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и/или питомников, занимающихся разведением.

6. Ветеринарные лекарственные препараты для интрацистернального введения – VI группа.

Исследования проводятся в объеме, как для I – III групп в зависимости от действующего вещества, за исключением изучения фармакокинетики в организме животного. Дополнительно в опытах на продуктивных животных изучают фармакокинетику действующего(их) вещества(в) в молоке, переносимость при однократном и курсовом введении, включая местно-раздражающее действие ветеринарного лекарственного препарата, в том числе на паренхиму вымени.

7. Ветеринарные лекарственные препараты для местного и наружного применения – VII группа.

7.1. Ветеринарные лекарственные препараты для внутриматочного введения.

Исследования проводят в объеме, как для I – III групп в зависимости от действующего вещества, включая фармакокинетику в организме целевых животных в случае всасывания действующего вещества в кровь. В опытах на целевых животных устанавливают влияние лекарственного препарата на половой цикл животных, срок ожидания для возможности получения молока на пищевые цели (для продуктивного молочного скота), а в случае всасывания действующего вещества в кровь - срок ожидания для возможного получения иного пищевого сырья животного происхождения после курсового применения ветеринарного лекарственного препарата продуктивным животным.

7.2 Ветеринарные лекарственные препараты для наружного применения.

Исследования проводят в объеме, как для I – III групп в зависимости от действующего вещества, за исключением фармакокинетики и сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарных лекарственных препаратов не всасывающихся в кровь и не обладающих системным действием.

В случае системного всасывания и (или) системного действия препарата в организме животного проводятся исследования по фармакокинетики и определения сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата.

Для препаратов в лекарственных формах «pour-on» и «spot-on» изучают продолжительность нахождения действующего (их) вещества(в) на шерсти или коже животного.

7.3. Ветеринарные лекарственные препараты для местного применения.

Исследования проводят в объеме, как для I – III групп в зависимости от действующего вещества, за исключением фармакокинетики и сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата для ветеринарных лекарственных препаратов, не всасывающихся в кровь и не обладающих системным действием.

В случае системного всасывания и (или) системного действия препарата в организме животного проводятся исследования по фармакокинетики и определению сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата.

Для ветеринарных лекарственных препаратов, предназначенных для нанесения на слизистую оболочку глаза или в наружный слуховой проход, изучают длительность нахождения действующего(их) вещества(в) в месте введения.

8. Воспроизведенные ветеринарные лекарственные препараты – VIII группа.

При исследовании таких ветеринарных лекарственных препаратов в сравнении с референтным лекарственным препаратом изучают острую токсичность на лабораторных животных и биоэквивалентность на одном из целевых видов животных, при условии, что все целевые виды животных относятся к теплокровным.

9. Ветеринарные лекарственные препараты, содержащие известное(ые) действующее(ие) вещество(а), аналогичное(ые) по

составу зарегистрированным в стране(нах) Союза на протяжении более 10 лет – IX группа.

Изучают, как препараты III группы, за исключением изучения острой и субхронической токсичности, местно-раздражающего действия лекарственного препарата на лабораторных животных, переносимости при однократном (максимально переносимая доза) и многократном введении лекарственного препарата целевым животным, в случае предоставления научно обоснованного заключения о безопасности всех компонентов в составе лекарственной формы.

10. Известные ветеринарные лекарственные препараты, зарегистрированные ранее и рекомендуемые к применению при новом пути введения в той же лекарственной форме – X группа.

В случае предоставления обоснования о меньшей токсичности (или меньшем системном воздействии при новом пути введения) дополнительные исследования токсических свойств лекарственного препарата не проводятся. В других случаях объем необходимых исследований зависит от нового пути введения:

#### 10.1. Добавление инъекционного пути введения.

При исследовании таких ветеринарных лекарственных препаратов изучают:

а) общую токсичность на лабораторных животных, местно-раздражающее действие;

б) переносимость при однократном и многократном введении на целевых животных;

в) влияние на половой цикл целевых видов животных для препаратов, действующих на репродуктивную функцию животных;

г) фармакокинетику на целевых видах животных;

д) сроки возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата;

е) определение оптимальной дозы и схемы применения;

ж) изучение эффективности для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

10.2. Добавление нового пути введения «для приёма внутрь» (перорального).

При исследовании таких ветеринарных лекарственных препаратов изучают:

а) общую токсичность на лабораторных животных;

б) переносимость при однократном и многократном введении на целевых животных;

в) влияние на половой цикл целевых видов животных для препаратов, действующих на репродуктивную функцию животных;

г) фармакокинетику на целевых видах животных, в случае системного всасывания и (или) системного действия препарата в организме животного;

д) сроки возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата;

е) определение оптимальной дозы и схемы применения;

ж) изучение эффективности для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

10.3. Добавление интрацистернального пути введения.

При исследовании таких ветеринарных лекарственных препаратов изучают:

- а) фармакокинетику действующего(их) вещества(в) в молоке;
- б) сроки ожидания для возможности получения молока на пищевые цели (для продуктивного молочного скота);
- в) переносимость при однократном и курсовом введении, включая местно-раздражающее действие препарата, в том числе на паренхиму вымени;
- г) определение оптимальной дозы и схемы применения;
- д) изучение эффективности для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

#### 10.4. Добавление внутриматочного пути введения.

При исследовании таких ветеринарных лекарственных препаратов изучают:

- а) фармакокинетику в организме целевых животных, в случае всасывания действующего вещества в кровь;
- б) влияние лекарственного препарата на половой цикл целевых животных;
- в) срок ожидания для возможности получения молока на пищевые цели (для продуктивного молочного скота), а в случае всасывания действующего вещества в кровь - срок ожидания для возможного получения иного пищевого сырья животного происхождения после курсового применения ветеринарного лекарственного препарата продуктивным животным;
- г) определение оптимальной дозы и схемы применения;

д) изучение эффективности для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

10.5. Добавление местного и (или) наружного способа применения.

При исследовании таких ветеринарных лекарственных препаратов изучают:

а) местнораздражающее действие;

б) продолжительность нахождения действующего (их) вещества(в) на шерсти или коже животного для препаратов в лекарственных формах «pour-on» и «spot-on»;

в) фармакокинетику и сроки возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата в случае системного всасывания действующих веществ;

г) определение оптимальной дозы и схемы применения;

д) изучение эффективности для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

11. Известные ветеринарные лекарственные препараты, зарегистрированные в стране (нах) Союза, рекомендуемые другому виду животных – XI группа.

Изучают так же, как ветеринарные лекарственные препараты III группы, за исключением исследования общей и специфической токсичности действующего вещества, острой, (суб)хронической токсичности и местно-раздражающего действия в опытах на лабораторных животных. Материалы по фармакодинамике должны содержать научное обоснование активности ветеринарного

лекарственного препарата в отношении специфических для нового вида животных заболеваний.

12. Известные ветеринарные лекарственные препараты, зарегистрированные в стране (нах) Союза, рекомендуемые к применению на том же виде животных в новых дозах или с новыми интервалами – XII группа.

При исследовании таких ветеринарных лекарственных препаратов изучают:

а) общую токсичность (в случае увеличения однократной или курсовой дозы лекарственного препарата и (или) сокращения интервалов между введениями);

б) фармакокинетику (в случае уменьшения или увеличения дозы и (или) изменения интервалов между введениями);

в) сроки возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) после применения ветеринарного лекарственного препарата в случае увеличения однократной или курсовой дозы;

г) определение оптимальной дозы и схемы применения;

д) эффективность для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением животных.

13. Известные ветеринарные лекарственные препараты (лекарственные формы) зарегистрированные в стране (нах) Союза, рекомендуемые тому же виду животных в тех же дозах по новым показаниям – XIII группа.

При исследовании таких ветеринарных лекарственных препаратов изучают по новым показаниям эффективность для продуктивных

животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

14. Известные лекарственные формы ветеринарного лекарственного препарата, у которых заменено вспомогательное вещество (наполнитель, растворитель, стабилизатор, консервант и др.) на новое, применявшееся ранее в ветеринарии или медицине – XIV группа.

При исследовании таких ветеринарных лекарственных препаратов в сравнении изучают острую токсичность на лабораторных животных и биоэквивалентность на одном из целевых видов животных для старого и нового составов лекарственного препарата, либо представляют научное обоснование отсутствия влияния нового вспомогательного вещества на токсикологические свойства и биодоступность препарата (например, при замене консерванта, ароматизатора, вкусовой добавки).

15. Вакцины для животных – XV группа.

15.1. Живые вакцины.

Исследование таких ветеринарных лекарственных препаратов включают изучение:

а) безопасности, включая оценку возможности реверсии в исходное вирулентное состояние вакцинных штаммов, потенциального риска для животных-мишеней и окружающей среды;

б) реактогенности на целевых видах животных;

в) отсутствия интерференции между штаммами, в случае, если вакцина содержит два и более антигенных компонента;

г) антигенной и иммуногенной активности (с оценкой сроков начала формирования и продолжительности иммунитета) в опытах на лабораторных и целевых видах животных;

д) сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) от вакцинированных животных;

е) эффективности (с учетом каждого рекомендуемого способа применения, возраста и вида животных) с экспериментальным обоснованием иммунизирующих доз;

ж) характеристики удаленных или добавленных фрагментов ДНК, фенотипической характеристики измененного организма, плазмиды или вируса-вектора с оценкой их биологических свойств и безопасности (для вакцин, содержащих антигены, полученные с использованием технологии р-ДНК);

з) иммуностимулирующего и (или) депонирующего действия, безопасности для животных, человека и окружающей среды в отношении вспомогательных веществ (масляные или минеральные адъюванты, стимуляторы и др.), входящих в состав вакцин.

#### 15.2. Инактивированные вакцины и анатоксины.

Исследование таких ветеринарных лекарственных препаратов включает изучение:

а) безопасности на лабораторных и целевых видах животных;

б) реактогенности на целевых видах животных;

в) отсутствие интерференции между штаммами, в случае, если вакцина содержит два и более антигенных компонента;

г) антигенной и иммуногенной активности (с оценкой сроков начала формирования и продолжительности иммунитета) в опытах на лабораторных и целевых видах животных;

д) сроков возможного получения пищевого сырья животного происхождения (сроков ожидания) от вакцинированных животных;

е) эффективности (с учетом каждого рекомендуемого способа применения, возраста и вида животных) с экспериментальным обоснованием иммунизирующих доз;

ж) иммуностимулирующего и (или) депонирующего действия, безопасности для животных, человека и окружающей среды в отношении вспомогательных веществ (масляные или минеральные адъюванты, стимуляторы и др.), входящих в состав вакцин.

16. Иммунные сыворотки и глобулины для ветеринарного применения – XVI группа.

Исследование таких ветеринарных лекарственных препаратов включает изучение:

а) безопасности на лабораторных животных и животных-реципиентах с оценкой локальных и системных реакций;

б) активности на лабораторных животных с постановкой биопробы и (или) *in vitro* путем определения противовирусного или противомикробного действия в серологических реакциях;

в) продолжительность создаваемого иммунитета и специфичность лечебного или профилактического действия;

г) эффективности для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

17. Бактериофаги – XVII группа.

Исследование таких ветеринарных лекарственных препаратов включает изучение:

а) литической активности в отношении микроорганизмов;

б) безопасности на лабораторных и целевых видах животных;

в) эффективности для продуктивных животных в условиях хозяйств и для животных-компаньонов в условиях ветеринарных клиник и (или) питомников, занимающихся разведением.

18. Пробиотики лечебного и (или) профилактического назначения –XVIII группа.

Исследование таких ветеринарных лекарственных препаратов включает изучение:

а) безопасности производственных пробиотических штаммов микроорганизмов (патогенность, токсичность, продукция факторов патогенности, в том числе токсигенность);

б) антагонистической активности производственных штаммов микроорганизмов в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;

в) ингибирующего или синергического эффекта в случае включения в ветеринарный лекарственный препарат двух или более штаммов микроорганизмов;

г) чувствительности производственных штаммов микроорганизмов к антибиотикам;

д) чувствительности производственных штаммов микроорганизмов к воздействию желудочного сока, желчи и щелочей;

е) безопасности при однократном и многократном введении на лабораторных и целевых видах животных, с учетом локальных и системных реакций организма;

ж) специфичности лечебного или профилактического действия с оценкой воздействия на микробиоценоз конкретного биотопа (кишечный, влагалищный и др.);

з) эффективности всех предложенных схем применения при всех показаниях на всех целевых видах животных с экспериментальным обоснованием профилактических и лечебных доз.

19. Диагностикумы, используемые *in vivo* (аллергены) – XIX группа.

Исследование таких ветеринарных лекарственных препаратов включает изучение:

- а) активности;
  - б) воспроизводимости;
  - в) специфичности аллергических проб;
  - г) безопасности в опытах на лабораторных и целевых видах животных;
  - д) реактогенных свойств на целевых видах животных.
-