

**Группы опасных лекарственных средств
Практика отнесения лекарственных средств к
опасным
Методические рекомендации по совмещению
производства лекарственных средств на
общих производственных мощностях**

Гузеватых Людмила Сергеевна

Руководитель группы токсикологии GMP-процессов
Дирекции по качеству ГК «Р-Фарм»



GMP

**X Всероссийская
GMP-конференция**



КОЛЛЕГИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

РЕКОМЕНДАЦИЯ
от 21 мая 2020 г. N 9

О РУКОВОДСТВЕ ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА

опасное вещество или продукт – вещество или продукт, которые могут представлять существенный риск здоровью или загрязнения окружающей среды

**В определении отсутствуют четкие критерии,
что затрудняет применение данного документа на практике**



GUIDANCE

Guidance on the Application of the CLP Criteria

Part 3: Health Hazards

Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures

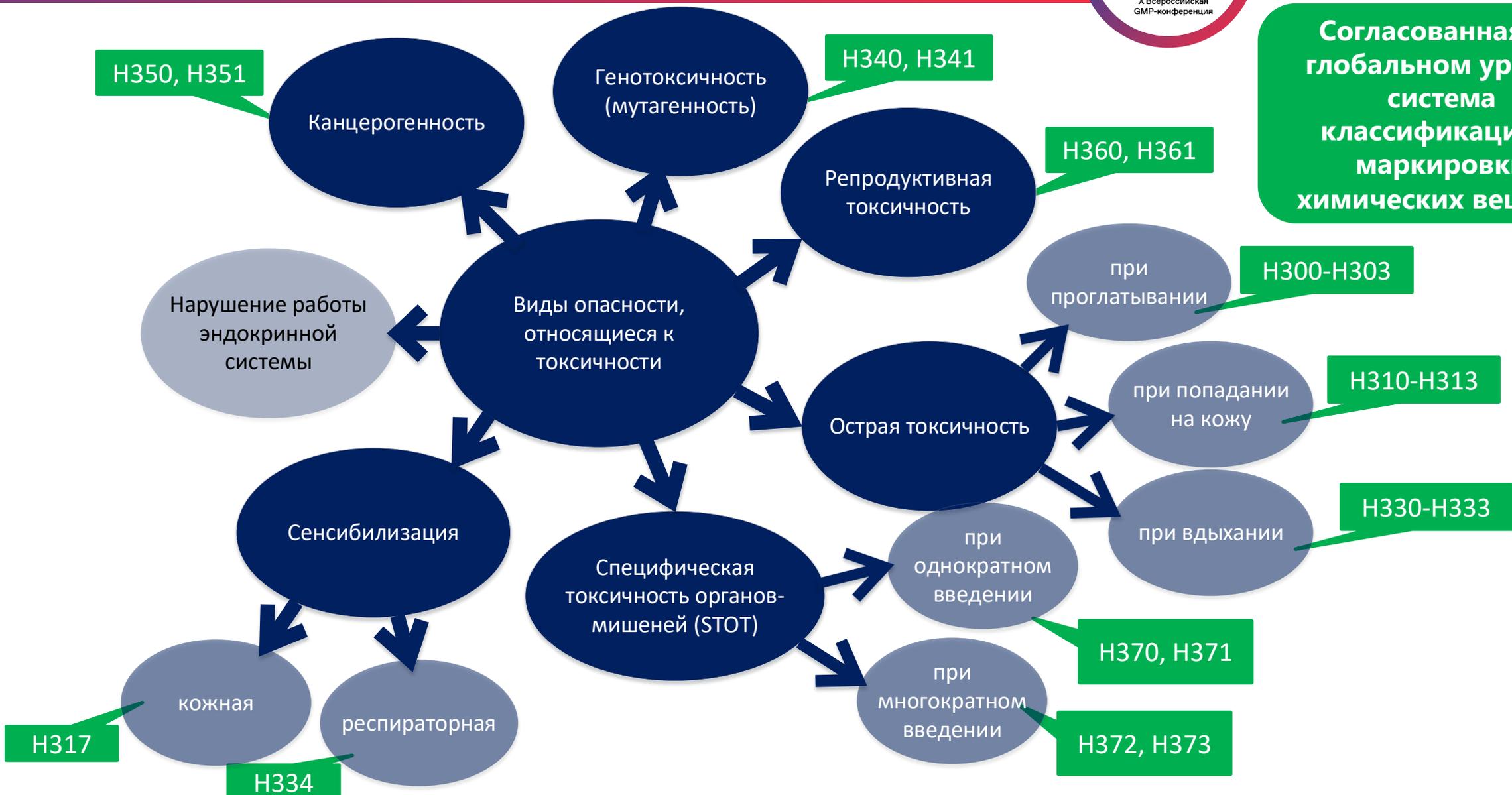
Version 5.0
Nov 2024

<https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>

Виды опасностей для химических веществ



Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ

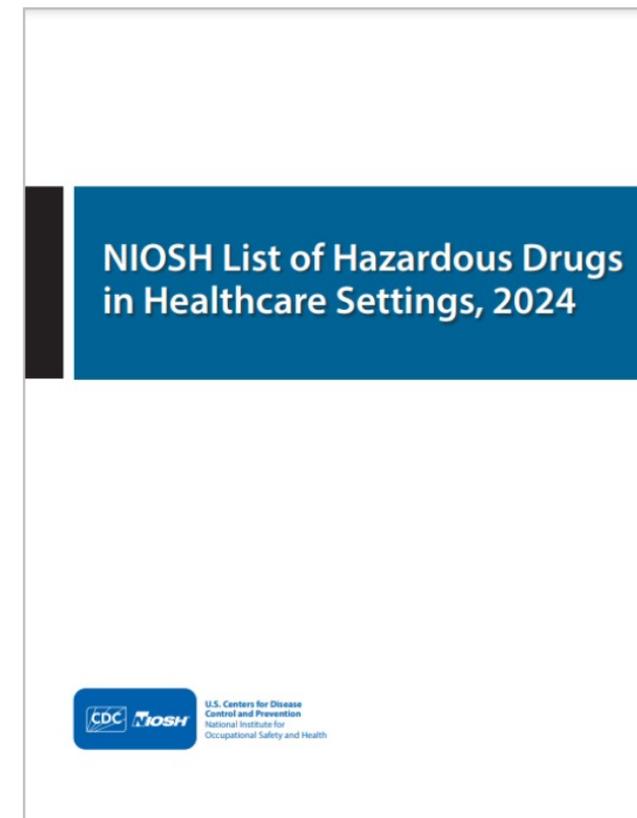




Опасное лекарственное средство – представляющее опасность для здоровья при наличии одного или нескольких из следующих критериев токсичности для человека, животных моделей или систем *in vitro*:

- канцерогенность
- токсичность для развития (включая тератогенность)
- репродуктивная токсичность
- генотоксичность
- токсичность для органов в низких дозах
- или структура и профиль токсичности, которые имитируют существующие лекарственные средства, признанные опасными по проявлению любого из пяти предыдущих типов токсичности

NIOSH Procedures for Developing the NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings



NIOSH - National Institute for Occupational Safety and Health USA
Национальный институт охраны труда США



C/2025/1150

20.2.2025

COMMUNICATION FROM THE COMMISSION

Indicative list of hazardous medicinal products according to Article 18a of Directive 2004/37/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens, mutagens or reprotoxic substances at work

(C/2025/1150)

1. INTRODUCTION

1.1. Hazardous medicinal products (HMPs) and legal context of the project

Hazardous medicinal products (HMPs) include, amongst others, some antineoplastics, immunosuppressants and antiviral medicines and are used to treat a wide range of medical conditions including cancer and rheumatology. HMPs can cause unintended effects in people other than the patients themselves, such as the workers who are exposed to them at the workplace.

The Carcinogens, Mutagens and Reprotoxic Substances Directive 2004/37/EC ⁽¹⁾ (CMRD) is the main EU legislative tool to ensure workers' protection against risks arising from the exposure to carcinogens, mutagens and reprotoxic substances at the place of work and HMPs, due to their effect mechanism on the body, often fall under these categories.

ANNEX 1

HMPs with harmonised or self-classified CMR 1 A/B properties which have been identified by NIOSH (2020) and selected by ETUI (2022) according to their presence on the EU market

Active medicinal product ingredient	EC Number	CAS RN	Therapeutic class	EU (self-) - classification (H, R, N) ⁽¹⁾	Muta 1A/1B	Carc 1A/1B	Repr 1A/1B
-------------------------------------	-----------	--------	-------------------	--	------------	------------	------------



Проект
Методические рекомендации по
совмещению производства
лекарственных средств на
общих производственных
мощностях

Приложение 1
Список опасных лекарственных
средств

Радиофармацевтические препараты

Препараты, содержащие сильнодействующие вещества

Препараты, содержащие наркотические вещества

Препараты, содержащие психотропные вещества

Антибиотики бета-лактамного ряда и другие бета-лактамы

Гормоны половые стероидные и их аналоги

Цитотоксики

Прочие опасные вещества

Критерии отнесения лекарственных средств к опасным гармонизированы с зарубежными подходами

В настоящее время документ проходит обсуждение на Рабочей группе «Научные данные токсикологической оценки для подтверждения возможности совмещения продуктов на одной производственной линии» Экспертного совета ЕАНП



РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Критерии: наличие в структуре радионуклида (радиоактивного атома)

Риски для здоровья: канцерогенность, генотоксичность

Особые требования:

- Приложение № 3 Решения 77 «Требования к производству радиофармацевтических лекарственных препаратов»
- Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения»
- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 07.07.2009 № 47 «Об утверждении СанПиН 2.6.1.2523-09» (вместе с «НРБ-99/2009. СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности. Санитарные правила и нормативы»)
- МУК 2.6.1.3805-22. 2.6.1. «Гигиена. Радиационная гигиена. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Проведение радиационного контроля при использовании медицинских ускорителей электронов. Методические указания»



ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

Критерии: включены в список Постановления Правительства РФ от 29.12.2007 № 964 (ред. от 10.04.2023) «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации»

Риски для здоровья: специфическая токсичность для органов-мишеней при однократном или многократном воздействии

Особые требования:

- Приказ МЗ РФ от 01.09.2023 № 459н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету»
 - Приказ МЗ РФ от 29.04.2025 № 260н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для медицинского применения»
-

Риски для совмещенного производства:

риски перекрестной контаминации



ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

Критерии: включены в перечень Постановления Правительства РФ от 30.06.1998 № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации»

ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПСИХОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Риски для здоровья: специфическая токсичность для органов-мишеней при однократном или многократном воздействии

Особые требования:

- Федеральный закон № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах»
 - Постановление Правительства РФ от 30.11.2021 № 2117
 - Постановление Правительства РФ от 30.04.2022 № 809
 - Приказ МЗ РФ от 29.04.2025 № 260н
 - Приказ МЗ РФ от 01.09.2023 № 459н
 - Письмо МЗ РФ от 20.09.2022 № 25-4/9317
-

Риски для совмещенного производства:

риски перекрестной контаминации



АНТИБИОТИКИ БЕТА-ЛАКТАМНОГО РЯДА И ДРУГИЕ БЕТА-ЛАКТАМЫ

Критерии: в структуре содержится бета-лактамное кольцо

Риски для здоровья: сенсibilизация
(фрагменты бета-лактамного кольца являются антигенами)

Особые требования:
производство должно быть в отдельном здании
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»

Риски для совмещенного производства:
риски перекрестной контаминации



ГОРМОНЫ ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДНЫЕ И ИХ АНАЛОГИ

Критерии: агонисты эстрогеновых и прогестероновых рецепторов

Агонисты андрогеновых рецепторов входит в список сильнодействующих веществ Постановления Правительства РФ от 29.12.2007 № 964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации»

Риски для здоровья:

канцерогенность и репродуктивная токсичность

Риски для совмещенного производства:

высокие риски перекрестной контаминации



ЦИТОТОКСИКИ

Критерии:

- противоопухолевые препараты;
- механизм действия заключается в непосредственном нарушении структуры ДНК или митотической функции (например, интеркаляция, кластогенность и разрушение веретена, вызывающее гибель клеток);
- механизм действия не нацелен избирательно на опухолевые клетки и не дифференцируется по восприимчивости между опухолевыми и неопухолевыми клетками (следовательно, повреждаются нормальные ткани человека);
- результаты анализов клеточных культур, генотоксичности и экспериментальных исследований на животных или клинических исследований на людях демонстрируют, что токсичность препарата не является специфичной для опухолевых клеток и не проявляет существенно иной чувствительности к ним по сравнению с неопухолевыми клетками в живой ткани.

Риски для здоровья: канцерогенность и репродуктивная токсичность;

- применяются для лечения ограниченной популяции пациентов; регистрация препаратов разрешена с ограниченным набором исследований (предполагаемая токсичность определяется механизмом действия);
- беспороговое генотоксичное действие (допустимая ежедневная экспозиция устанавливается на уровне порога токсикологической угрозы (ТТС))

Риски для совмещенного производства:

риски перекрестной контаминации



ПРОЧИЕ ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Критерии:

- канцерогены для человека, канцерогенные или вероятно канцерогенные, не входящие в перечень цитотоксиков;
- прочие репродуктивные токсиканты (наносят ущерб способности мужчины или женщины к зачатию или вынашиванию потомства) или опасности для развития (способны вызвать нарушения в развитии, включая тератогенные последствия) не входящие в перечень цитотоксиков;
- по структуре и механизму действия аналоги сильнодействующих, не входящие в список Постановления Правительства РФ от 29.12.2007 № 964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации»;
- по структуре и механизму действия аналоги наркотических и психотропных, не входящие в перечень Постановления Правительства РФ от 30.06.1998 № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации»,
- входят в перечень Постановления Правительства РФ от 24.07.2021 № 1259 "Об утверждении перечня одурманивающих веществ";
- **список открытый и может быть расширен производителем на основании токсикологической оценки лекарственных средств.**

Риски для здоровья: канцерогенное действие, репродуктивная токсичность, генотоксичность, влияние на нервную систему (наркогенный потенциал, привыкание, синдром отмены); применяются при состояниях требующих краткосрочного применения или непрерывного медицинского наблюдения; недостаточно изучены (особенно если известно, что аналоги по структуре и механизму действия представляют опасность); представляют опасность для персонала;

Риски для совмещенного производства:

риски перекрестной контаминации должны оцениваться компетентным персоналом

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

СИСТЕМА СТАНДАРТОВ БЕЗОПАСНОСТИ ТРУДА

ВРЕДНЫЕ ВЕЩЕСТВА

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

Occupational safety standards system. Noxious substances.
Classification and general safety requirements

ГОСТ 12.1.007-76

1.1. По степени воздействия на организм вредные вещества подразделяют на четыре класса опасности:

- 1-й — вещества чрезвычайно опасные;
- 2-й — вещества высокоопасные;
- 3-й — вещества умеренно опасные;
- 4-й — вещества малоопасные.

1.2. Класс опасности вредных веществ устанавливают в зависимости от норм и показателей, указанных в таблице.

Наименование показателя	Норма для класса опасности			
	1-го	2-го	3-го	4-го
Предельно допустимая концентрация (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	Менее 0,1	0,1—1,0	1,1—10,0	Более 10,0
Средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг	Менее 15	15—150	151—5000	Более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, мг/кг	Менее 100	100—500	501—2500	Более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/м ³	Менее 500	500—5000	5001—50000	Более 50000
Коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО)	Более 300	300—30	29—3	Менее 3
Зона острого действия	Менее 6,0	6,0—18,0	18,1—34,0	Более 34,0
Зона хронического действия	Более 10,0	10,0—5,0	4,9—2,5	Менее 2,5

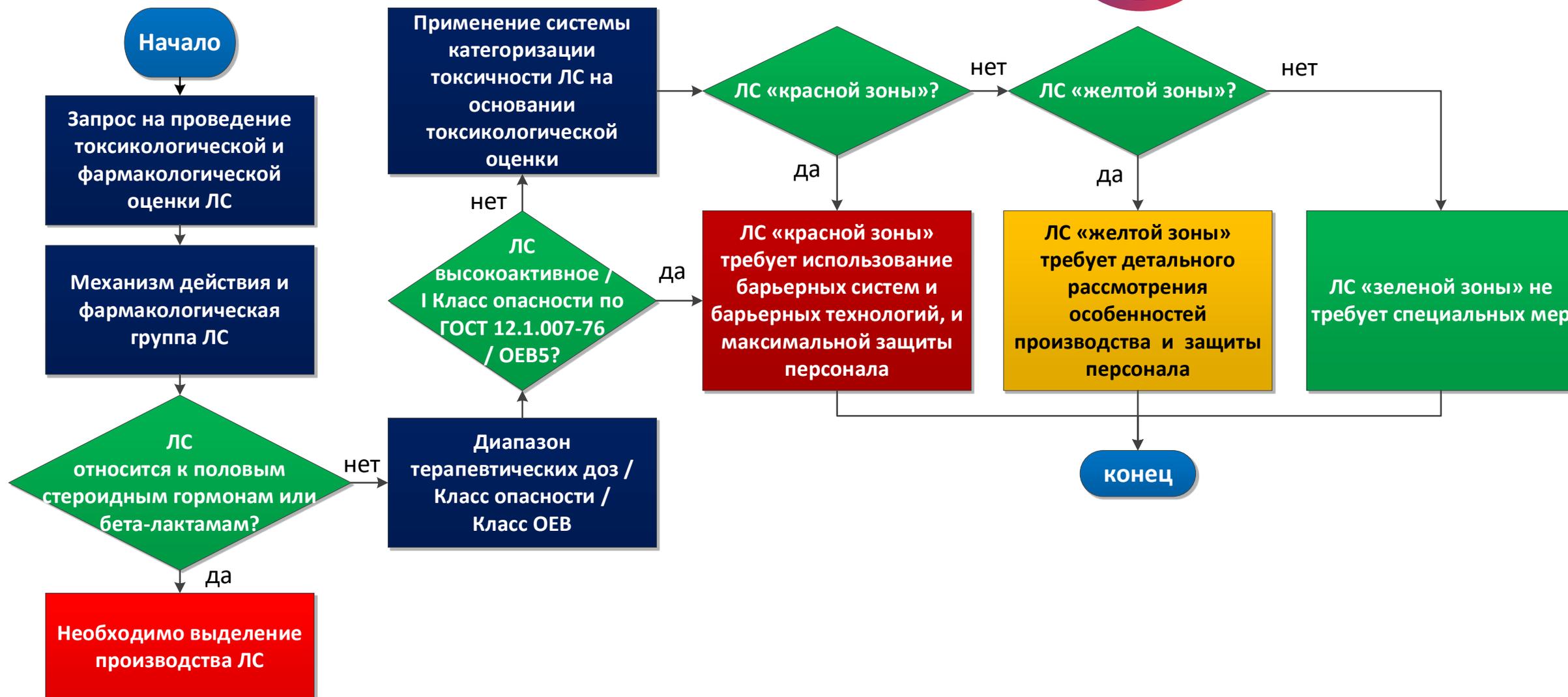


«Всё есть яд, ничто не лишено ядовитости, и всё есть лекарство. Лишь только доза делает вещество ядом или лекарством»

Теофраст Парацельс (1493-1541)



Разные подходы – необходима гармонизация



Практика применения



	Показатель	Значение критерия	Балл
1	Терапевтическая доза, мг		
2	Значение OEL, мкг/м ³ (или класс опасности по ПДК)		
3	Значение PDE, мкг/день		
4	Негативное воздействие при пероральном приеме		
5	Негативное воздействие при ингаляционном воздействии		
6	Негативное воздействие при трансдермальном воздействии		
7	Генотоксичность		
8	Канцерогенность		
9	Репродуктивная токсичность		
10	Специфическая токсичность органов-мишеней (STOT)		
11	Сенсибилизация		
12	Раздражение органов дыхания		
13	Раздражение глаз		
14	Раздражение кожного покрова		
	Сумма баллов		



Спасибо за внимание!!!