

Об утверждении Инструкции по проведению доклинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств в Республике Казахстан

Утративший силу

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 февраля 2005 года N 51. Зарегистрирован в Министерстве юстиции от 15 марта 2005 года N 3493. Утратил силу приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года N 745

Сноска. Утратил силу приказом Министра здравоохранения РК от 19.11.2009 N 745 (порядок введения в действие см. п. 6).

В соответствии с Законом Республики "О лекарственных средствах", а также с целью гармонизации с международными правилами и нормами, устанавливающими качество и безопасность лекарственного средства, и единого подхода к проведению доклинических исследований, **ПРИКАЗЫВАЮ:**

1. Утвердить прилагаемую Инструкцию по проведению доклинических испытаний и (или) исследований биологически активных веществ в Республике **К а з а х с т а н**.

2. Комитету фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Пак Л.Ю.) направить настоящий приказ на государственную регистрацию в Министерство юстиции Республики Казахстан.

3. Департаменту организационно-правовой работы Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Акрачкова Д.В.) после государственной регистрации настоящего приказа обеспечить в установленном законодательством порядке его официальное опубликование.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Первого вице-министра здравоохранения Аканова А.А.

5. Настоящий приказ вводится в действие со дня его официального опубликования.

Министр

У т в е р ж д е н а

приказом Министра здравоохранения

Р е с п у б л и к и К а з а х с т а н

от 14 февраля 2005 года N 51

И н с т р у к ц и я **по проведению доклинических испытаний и (или)** **исследований биологически активных веществ в Республике Казахстан**

1. Общие положения

1. Инструкция по проведению доклинических испытаний и (или) исследований биологически активных веществ (далее - доклинические исследования) в Республике Казахстан (далее - Инструкция) разработаны с учетом норм и правил, применяемых в международной практике, с целью создания единых требований к проведению и документальному оформлению доклинических исследований биологически активных веществ (далее - вещества), являющихся потенциальными лекарственными средствами, с целью обеспечения качества и достоверности результатов доклинических исследований в Р е с п у б л и к е К а з а х с т а н .

2. В Инструкции используются следующие понятия:

1) аудит текущих (завершенных) доклинических исследований - сравнение первичных данных с данными промежуточного или заключительного отчета, с целью определения достоверности и точности отображения полученных данных (без анализа и оценки полученных результатов), а также подтверждения того, что исследование выполнено в соответствии с протоколом;

2) вещество для сравнения (контрольное вещество) - химическое вещество или смесь веществ, используемые для сравнения с испытываемым веществом;

3) выборочный контроль результатов доклинических исследований - проведение сличительных доклинических исследований по отдельным показателям, с использованием методов и моделей, заявленных в регистрационных документах производителя;

4) доклинические исследования - химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и другие экспериментальные научные исследования или серия исследований по изучению испытываемого вещества с целью изучения специфического действия и/или безопасности для здоровья человека;

5) заказчик доклинических исследований (далее - заказчик) - юридическое или физическое лицо, которое организует проведение исследования и финансирует е г о ;

6) исполнитель доклинических исследований (далее - исполнитель) - учреждение или группа учреждений, имеющие соответствующую квалификацию персонала, материальную базу, а также условия, необходимые для проведения исследований в целом или его отдельных фаз;

7) исследуемое вещество - вещество или смесь веществ, различного происхождения, подлежащее доклиническому исследованию;

8) исходные данные - все первичные рабочие записи, поправки, зарегистрированные и задокументированные данные лабораторных испытаний, результаты визуальных наблюдений или заверенные их копии;

9) категория доклинического исследования - вид (виды) доклинических исследований ;

10) краткосрочные биологические испытания - испытания, включающие определение острой токсичности, исследование мутагенных свойств, аллергенности и, при необходимости, пирогенности и местно-раздражающего действия ;

11) материалы доклинического исследования - комплект документов, включающий протоколы доклинических исследований, отчет о результатах доклинических исследований по химическим, физическим, биологическим, микробиологическим, фармацевтическим, фармакологическим, токсикологическим и другим экспериментальным исследованиям, литературные данные относительно состава, показателей качества, методов контроля качества, свойств, специфической активности и безопасности лекарственного средства, необходимый для оценки продукции при регистрации или перерегистрации;

12) многоцентровые доклинические исследования - исследования, которые осуществляются в нескольких учреждениях по проведению доклинических исследований, по единому протоколу;

13) тест-системы - биологические (животные, растения, микроорганизмы, а также клеточные, субклеточные) химические или физические информационные системы или их комбинации, которые используются в испытаниях. Тест-системы могут включать также сложные экологические системы;

14) ответственный исполнитель - лицо, имеющее соответствующую квалификацию и опыт проведения доклинических исследований, отвечающее за создание и утверждение проекта протокола исследования, проведение доклинических исследований или отдельных фаз, а также за окончательные выводы и достоверность полученных результатов, полноту и правильность оформления отчетных документов по проведенным исследованиям;

15) отчет о результатах доклинических исследований - предоставленные в письменной форме результаты доклинического исследования (испытания) и их анализ ;

16) проверка деятельности учреждений по проведению доклинических исследований (далее - Проверка) - процедура официальной проверки уполномоченным органом в области здравоохранения (далее - уполномоченный орган) учреждений по проведению доклинических исследований на предмет соответствия его персонала, помещений, оснащенности приборами и аппаратурой, обеспечения лабораторными животными требованиям

методического уровня, предъявляемым к учреждениям, включенным в Перечень учреждений с правом проведения доклинического исследования лекарственных средств ;

17) протокол доклинического исследования - документ, определяющий полный объем доклинического исследования;

18) руководитель исследования - лицо, имеющее соответствующую квалификацию и опыт проведения доклинических исследований, отвечающего за полноту, достоверность и правильность выполнения доклинических исследований в целом ;

19) стандартные операционные процедуры (далее по тексту - СОП) - подробные письменные инструкции, обеспечивающие единообразие выполнения определенных функций или лабораторных процедур;

20) учреждение по проведению доклинических исследований (далее - Учреждения) - организация, лаборатория, независимо от организационно-правовой формы, имеющая необходимую материально-техническую базу, квалифицированный персонал, помещения и устройства, необходимые для проведения доклинических исследований.

2. Проведение доклинических исследований

3. Уполномоченный орган выдает разрешение на проведение доклинических исследований, на основании заявления Заказчика в произвольной форме.

4. Доклинические исследования осуществляются на договорных условиях между Заказчиком и Исполнителем.

5. Договор о проведении доклинических исследований должен содержать:

- 1) объемы и сроки проведения доклинических исследований;
- 2) общую стоимость программы доклинических исследований и условия оплаты .

6. Для проведения доклинического исследования Заказчик предоставляет Исполнителю необходимые материалы, испытываемое вещество, при необходимости, вещество для сравнения, документацию, с указанием температурного режима, условий и сроков хранения испытываемого вещества, данные по стабильности, информацию о растворителях и процедурах растворения, о мерах по обеспечению безопасности работы, а также если необходимо, устройства для введения вещества.

Вещества должны поступать в упаковке, обеспечивающей защиту от загрязнения и порчи при транспортировании и хранении.

Вещества передаются по акту передачи с указанием: наименования, количества, номера серии или партии, условий хранения и сроков годности. Исполнитель отвечает за надлежащий прием, хранение, использование и уничтожение или передачу остатков испытываемого вещества заказчику.

7. Руководителем исследования назначается ответственный исполнитель.

8. При проведении доклинических исследований ответственный исполнитель руководствуется СОП, протоколом доклинического исследования, методическими руководствами, требованиями настоящей инструкции, законодательства Республики Казахстан и международных договоров, ратифицированных Республикой Казахстан.

9. Для каждого вида (или категории) исследования до его начала, ответственный исполнитель разрабатывает протокол доклинического исследования, согласно приложениям 1,2 к настоящей Инструкции, который согласовывается с руководителем исследования и заказчиком.

10. В согласованный протокол доклинического исследования разрешается вносить изменения до их практической реализации.

11. Изменения вносятся без исправления оригинальных данных и должны быть пронумерованы, датированы с указанием причин внесения, заверены подписью руководителя исследования и ответственного исполнителя.

Внесенные изменения доводятся до сведения лиц, получивших первоначальный протокол доклинического исследования.

12. Вся информация, получаемая во время исследования, должна поступать по описи, быть подписана и датирована ответственным лицом, получающим данные

13. При проведении исследования исходные данные должны находиться на месте проведения исследования.

14. Записи исходных данных должны давать возможность воспроизведения исследований, определения всех действий, которые выполнялись в ходе испытаний.

15. При проведении многоцентровых испытаний протокол доклинического исследования должен содержать также информацию:

- 1) о руководителе исследования, ответственных исполнителях;
- 2) об адресе Учреждений;
- 3) о проведенных совместных исследованиях (методах и статистических показателях);
- 4) данных, полученных в результате проведения исследования каждым учреждением, включенным в многоцентровые испытания;
- 5) о соответствии полученных данных требованиям протокола доклинического исследования.

16. При проведении доклинического исследования каждое испытываемое вещество и вещество сравнения должны быть соответствующим образом обозначены (код, химический абстрактный номер (ХАН), название или другое).

17. В рамках каждого испытания необходимо обозначать каждую партию

испытываемого вещества и вещества сравнения, а также иметь информацию о стабильности при данных условиях хранения.

18. Для каждой партии исследуемого вещества, а также вещества сравнения, должна быть документированная информация об их тождественности.

19. По результатам проведенного доклинического исследования, в соответствии с требованиями настоящей Инструкции ответственный исполнитель составляет отчет о результатах доклинических исследований согласно приложению 3 настоящей Инструкции, и передает их Заказчику.

20. Отчет о результатах доклинических исследований формируется по каждому проведенному исследованию. В отчете должно быть представлено заключение о безопасности исследуемого вещества (лекарственного средства) и отображены все возможные стороны потенциального действия исследуемого вещества (лекарственного средства), основанные на данных проведенных исследований.

21. Отчеты ответственного исполнителя о проведении исследований должны быть подписаны и датированы им.

22. Корректировка и дополнения к отчету о результатах испытания должны проводиться в форме поправок. Они должны четко определять причины корректировки и дополнений, подписываться и датироваться руководителем исследования и руководителем учреждения Исполнителя.

23. Исполнителем формируется два идентичных пакета документов по проведенным исследованиям, состоящих из:

- 1) договора между Заказчиком и Исполнителем;
- 2) протоколов доклинических исследований и поправок к ним;
- 3) образцов исследуемого вещества;
- 4) образцов упаковки лекарственного средства, которое исследуется;
- 5) актов проверок проведения доклинического исследования Заказчиком (если такие проверки проводились);
- 6) исходных данных;
- 7) отчетов о результатах испытаний.

24. Один экземпляр пакета документов передается Заказчику, другой остается у Исполнителя.

25. Документы хранятся у Исполнителя и у Заказчика в течение 15 лет с даты подачи заявки на регистрацию.

26. Условия хранения документов должны обеспечивать ограниченный доступ

27. Сотрудники, принимающие участие в проведении доклинического исследования, должны соблюдать конфиденциальность в отношении любых данных, полученных в ходе доклинического исследования.

3. Определение учреждений для проведения доклинических исследований

28. Для внесения Учреждения в Перечень, Учреждение подает в уполномоченный орган:

1) заявление утвержденного образца согласно приложению 4 к настоящей Инструкции с указанием категорий заявленных доклинических исследований согласно приложению 5 к настоящей Инструкции;

2) учредительные документы;

3) заключение о соответствии Учреждения (персонала, помещений, оснащенности приборами и аппаратурой, обеспечения лабораторными животными), заявляемым категориям доклинических исследований (далее - Заключение), выданное Республиканским государственным предприятием "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее - Национальный центр) с приложением документов, указанных в пункте 29 настоящей Инструкции.

29. Учреждением для получения Заключения подается в Национальный центр заявление и следующие документы:

сведения об обеспеченности персоналом для проведения заявленных категорий исследований согласно приложению 6 к настоящей Инструкции;

сведения о производственных помещениях согласно приложению 7 к настоящей Инструкции;

сведения об оснащенности приборами и аппаратурой, необходимыми для выполнения заявленных категорий исследований, согласно приложению 8 к настоящей Инструкции;

сведения об обеспеченности лабораторными животными, согласно приложению 9 к настоящей Инструкции;

перечень используемых методов, согласно приложению 10 к настоящей Инструкции;

перечень стандартных операционных процедур в части токсикологических исследований, согласно приложению 11 к настоящей Инструкции.

30. Национальный центр осуществляет оценку поданных документов и их соответствие фактическим данным, и выдает Заключение в срок до 45 календарных дней, со дня подачи заявления и пакета документов. При выявлении несоответствий, поданным сведениям и документам, устанавливаются сроки их устранения.

31. Национальный центр может запросить у Учреждения разъяснения или уточнения по конкретным положениям, в представленных документах. Время, необходимое для их подготовки, не входит в срок проведения оценки документов. Если Учреждение течение 30 календарных дней не предоставляет

запрошенные дополнительные материалы или письмо с обоснованием продления сроков, необходимых для их подготовки, то заявление на получение Заключения отклоняется. О принятом решении письменно сообщается Учреждению.

32. Национальным центром составляется Заключение в 2 экземплярах. Один экземпляр Заключения остается в Учреждении.

33. На основании представленного пакета документов, установленных пунктом 29 настоящей Инструкции, уполномоченный орган принимает решение о внесении Учреждения в Перечень.

34. В случае отказа, Учреждение может обратиться повторно о внесении в Перечень в установленном настоящей Инструкцией, порядке.

35. В случае необходимости, комиссия назначает выборочный контроль результатов доклинических исследований на основании договора с Заказчиком. Расходы по проведению выборочного контроля оплачиваются Заказчиком.

П р и л о ж е н и е 1
к Инструкции по проведению
доклинических испытаний и (или)
исследований биологически
активных веществ в
Республике Казахстан

С о г л а с о в а н о Заказчик _____ Ф.И.О. должность _____ п о д п и с ь «__» _____ 200__ г.	С о г л а с о в а н о Руководитель исследования _____ Ф.И.О. должность _____ п о д п и с ь «__» _____ 200__ г.
--	--

П р о т о к о л № _____
доклинического исследования безопасности лекарственного средства

наименование
Референтное вещество _____
Заказчик _____

название учреждения, адрес
Исполнитель _____

название учреждения, адрес
Наименование испытания _____
Срок исполнения: дата начала испытания _____

дата завершения испытания _____

Ответственный исполнитель _____

В работе принимали участие (с указанием обязанностей): ___

Общая информация об исследовании

1. Название исследования.
2. Методика изучения, используемые аппаратура и реактивы.
3. Вид животных, которые использовались в исследованиях, их количество.
4. Вид наркоза.
5. Пути введения лекарственных средств, дозы.
6. Способ гуманного умерщвления животных после проведения исследований.
7. Детальный план проведения исследования, с указанием продолжительности этапов и сроков.

Содержание

1. Цель исследования.
2. Задача исследования.
3. Вещество, которое изучается.
4. Вещество для сравнения.
5. Обоснование избранной схемы исследования.
6. Характеристика подопытных животных.
7. Материалы исследования:
 - 1) описание препарата, которое изучается;
 - 2) условия хранения исследуемого лекарственного средства;
 - 3) условия передачи, учета и возвращения лекарственного средства.
8. Структура исследования:
 - 1) общий план исследования;
 - 2) критерии включения, исключения и выбытия животных из исследования.
9. Схема применения исследуемого вещества:
 - 1) способ и пути введения;
 - 2) способ и пути введения вещества для сравнения.
10. Методы, которые используются при проведении исследования.
11. Оценка эффективности исследуемого вещества.
12. Этические и правовые нормы доклинического изучения исследуемого вещества.
13. Использование полученной информации и право на публикацию результатов проведенных исследований.
14. Поправки к протоколу доклинического исследования специфической

- активности исследуемого вещества.
 15. Обработка результатов исследования.
 16. Составление отчета.
 17. Использованная литература.

Лабораторные животные и условия их содержания

Вид -
Порода -
Пол -
Масса тела -
Общее количество -
Источник получения -
Дата получения -
Период акклиматизации -
Индивидуальная идентификация - (СОП № _____)
Метод распределения по группам - (СОП № _____)
Количество животных в клетке -
Размеры клетки -
Материал клетки -
Основной рацион -
Источник воды -
Температура воздуха -
Влажность воздуха -

Дозы и условия введения вещества _____

План исследования

№ п/п	Экспериментальная группа	Доза мг/кг	Номера	
			Самцов	Самок
(контроль)				

Обоснование доз _____

Условия эксперимента

Частота введений -
Путь введения -
Способ введения (СОП № _____)
Подготовка препарата для введения -
Режим дозирования -
Носитель (растворитель) -

Интегральные показатели

Параметры	Сроки наблюдения
Выживание	Ежедневно
Масса тела (СОП № _____)	1,3,7, 14-й день
Потребление пищи (СОП № _____)	7 и 14-й день
Клинические наблюдения (СОП № _____)	Ежедневно
Другие показатели	В случае необходимости

Патоморфологические исследования

Параметры	Сроки наблюдения
Эфтаназия (СОП № _____)	14-й день
Макроскопические наблюдения разреза (СОП № _____)	14-й день
Коэффициенты массы внутренних органов (СОП № _____)	14-й день
Специальные исследования	В случае необходимости

Статистическая обработка данных

Параметры токсичности _____

Масса тела _____

Масса внутренних органов _____

Процедура случайной выборки _____

Ответственные исполнители _____

Ф.И.О. занимаемая должность, подпись

П р и л о ж е н и е 2
к И н с т р у к ц и и по проведению
доклинических испытаний и (или)

адрес, телефон, факс, E mail,
Ответственный исполнитель _____
адрес, телефон, факс, E mail,
Заказчик _____

адрес, телефон, факс, E mail,

Общая информация об исследовании

1. Название исследования.
2. Методика изучения, используемые аппаратура и реактивы.
3. Вид животных, которые использовались в исследованиях, их количество.
4. Вид наркоза.
5. Пути введения лекарственных средств, дозы.
6. Способ гуманного умерщвления животных после проведения исследований.
7. Детальный план проведения исследования, с указанием продолжительности этапов и сроков.

Содержание

Цель исследования.

Задача исследования.

Вещество, которое изучается.

Вещество для сравнения.

Обоснование избранной схемы исследования.

Характеристика подопытных животных.

Материалы исследования:

- 1) описание препарата, которое изучается;
- 2) условия хранения исследуемого лекарственного средства;
- 3) условия передачи, учета и возвращения лекарственного средства.

Структура исследования:

- 4) общий план исследования;
- 5) критерии включения, исключения и выбытия животных из исследования.

Схема применения исследуемого вещества:

- 6) способ и пути введения;
- 7) способ и пути введения вещества для сравнения.

Методы, которые используются при проведении исследования.

Оценка эффективности исследуемого вещества.

Этические и правовые нормы доклинического изучения исследуемого вещества.

Использование полученной информации и право на публикацию результатов проведенных исследований.

Поправки к протоколу доклинического исследования специфической активности исследуемого вещества.

Обработка результатов исследования.
Составление отчета.
Использованная литература.

Ответственные исполнители _____
Ф.И.О. занимаемая должность, _____
подпись

Приложение 3
к Инструкции по проведению
доклинических испытаний и (или)
исследований биологически
активных веществ в
Республике Казахстан

Отчет о результатах доклинических исследований

Название и адрес лаборатории, проводившей исследования _____

Дата начала исследований _____

Дата завершения исследований _____

Цель и задачи исследований _____

Название исследуемого вещества (химическая формула, характеристики
(стабильность, чистота, однородность, состав, др.)) _____

Название контрольного вещества (химическая формула, характеристики
(стабильность, чистота, однородность, состав, др.)) _____

Обоснования относительно количественного и качественного состава
вещества, выбора композиции, составных веществ и пояснения относительно
вспомогательных веществ.

Обоснования показателей качества и методов контроля, данные о
стабильности.

В случае воспроизведенного лекарственного средства - данные относительно
идентичности состава лекарственного средства и препарата сравнения, а также
обоснования изменений состава вспомогательных веществ, если такие изменения
имели место.

Физико-химические свойства, которые влияют на биодоступность:
- кристаллическая форма и коэффициент растворимости или другие данные

относительно растворимости действующих веществ;

- рекомендованный размер кристаллов (частичек) действующих и вспомогательных веществ;

- состояние сольватации;

- коэффициент распределения масло/вода (для препаратов, которые используются в форме раствора, приводятся данные только по этому пункту).

Для твердых форм приводятся данные относительно высвобождения и растворимости активных ингредиентов, полученных *in vitro* при моделировании среды желудка и кишок. В случае необходимости, такие данные приводятся и для других форм, кроме растворов. В первую очередь, это касается воспроизведенных лекарственных средств, для которых приводятся эти данные в сравнении с таковыми для образца препарата, который воссоздается.

Данные фармакокинетики и фармакодинамики.

Методы исследований _____

- зарегистрированные данные;

- данные измерительных приборов;

- результаты статистического анализа;

- результаты наблюдений с подписью ответственного исполнителя.

Данные об объектах исследований (вид, линия, штамм, количество животных или других единиц, пол, возраст, масса тела, источник снабжения, методы распределения по группам, процедура идентификации, факторы окружающей среды и условия содержания животных)

Дозы _____

Пути, способы, периодичность и продолжительность введения исследуемого и контрольного веществ _____

Результаты испытаний, содержащиеся в зависимости от объема исследований
д а н н ы е :

- токсичности, в зависимости от дозы и пола;

- сроков гибели или умерщвления на терминальной стадии;

- клинических проявлений токсичности;

- сроков возникновения токсических проявлений и их продолжительности;

- употребление пищи и массы тела;

- результатов офтальмологических исследований;

на проведение выборочного контроля результатов доклинических исследований

категория исследования

Руководитель подразделения _____

Ф.И.О., ученая степень, ученое звание, должность

Руководитель _____

Ф.И.О.

подпись

МП

Дата «__» _____ 200__ г.

П р и л о ж е н и е 5

к Инструкции по проведению
доклинических испытаний и (или)
исследований биологически
активных веществ в

Республике Казахстан

Категории доклинических исследований

1. Токсикологические:

1) острая токсичность

2) токсичность при повторных введениях (подострая, субхроническая,
х р о н и ч е с к а я)

3) кумулятивное действие

4) местнораздражающее действие

5) аллергия

6) иммунотоксичность

7) тератогенность

8) мутагенность

9) эмбриотоксичность

10) гонадотоксичность

11) канцерогенность

12) пирогенность

2. Общефармакологические.

3. Специфические фармакологические (указать клинико-фармакологическую
г р у п п у) .

4. Фармакокинетические.

5. Химические, физические, биологические, микробиологические и другие
научные исследования доклинических испытаний лекарственных средств.

активных веществ в

Республике Казахстан

Сведения об оснащенности приборами и аппаратурой

№ п/п	Наименование прибора	Заводской и инвентарный номера	Марка изготовителя	Основные технические характеристики	Срок эксплуатации	Оценка состояния (№ документа метрологической поверки, периодичность)

Руководитель _____

Ф.И.О.

подпись

МП

Дата «__» _____ 200__ г.

Приложение 9

к Инструкции по проведению

доклинических испытаний и (или)

исследований биологически

активных веществ в

Республике Казахстан

Сведения об обеспеченности лабораторными животными

Виды животных	Организация - поставщик животных	Организация - поставщик кормов

Руководитель _____

Ф.И.О.

подпись

МП

Дата «__» _____ 200__ г.

Приложение 10

к Инструкции по проведению

доклинических испытаний и (или)

исследований биологически

активных веществ в

Республике Казахстан

Перечень используемых методов

№ п/п	Название метода	Ссылка на литературный источник

Руководитель _____

Ф.И.О.

подпись

МП

Дата «__» _____ 200__ г.

П р и л о ж е н и е 1 1

к Инструкции по проведению
доклинических испытаний и (или)
исследований биологически
активных веществ в
Республике Казахстан

**Перечень стандартных операционных процедур
(для токсикологических исследований)**

№ п/п	Название стандартной операционной процедуры

Руководитель _____

Ф.И.О.

подпись

МП

Дата «__» _____ 200__ г.