

ПРИЛОЖЕНИЕ № 14
к Правилам регулирования
обращения ветеринарных
лекарственных средств
на таможенной территории
Евразийского экономического союза

**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ
проведения доклинических исследований
ветеринарных лекарственных средств**

I. Общие требования

1. Основным принципом проведения доклинических исследований ветеринарных лекарственных средств является получение научными методами доказательств, подтверждающих безопасность и эффективность ветеринарных лекарственных средств.

2 Доклинические исследования ветеринарных лекарственных средств, проведенные в третьих странах, рассматриваются в процессе экспертизы ветеринарных лекарственных средств при условии, что они спланированы, проведены и описаны в отчете о доклиническом исследовании в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики, эквивалентными требованиям настоящих Правил.

3. Доклинические исследования ветеринарных лекарственных средств проводятся по утвержденному разработчиком ветеринарного лекарственного средства плану доклинического исследования с ведением протоколов этих исследований и составлением отчетов, в которых содержатся результаты этих исследований.

4. Для организации и проведения доклинического исследования разработчик может привлекать организации, имеющие необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования (далее – сторонняя организация).

5. Процедуры сбора, обработки и хранения информации, получаемой в ходе доклинического исследования, должны обеспечивать получение достоверного и обоснованного представления о безопасности и эффективности ветеринарного лекарственного средства.

II. Требования, предъявляемые к исследователю доклинических исследований ветеринарных лекарственных средств

6. Руководитель организации, проводящей исследование, обеспечивает выполнение требований, установленных планом доклинического исследования, объективность и независимость проведения исследования и несет ответственность за достоверность получаемых результатов.

Приказом (распоряжением) руководителя организации, проводящей исследования, назначается лицо, ответственное за проведение доклинического исследования (далее – руководитель исследования), а также лица, участвующие в проведении исследований, определяются их полномочия, обязанности и ответственность.

7. Лица, участвующие в проведении доклинического исследования, должны иметь образование, позволяющее осуществлять работы, проводимые в рамках доклинического исследования.

Руководитель исследования должен иметь высшее ветеринарное образование, или медицинское, или фармацевтическое, или химическое,

или биотехнологическое, или биохимическое, или биологическое и опыт работы в области доклинических исследований не менее 3 лет.

8. Руководитель исследования и лица, участвующие в проведении доклинического исследования, должны быть ознакомлены под роспись руководителем организации, проводящей доклиническое исследование с планом исследования, своими полномочиями, обязанностями при проведении исследования, информацией об исследуемом ветеринарном лекарственном средстве, в том числе с информацией о возможных опасностях, возникающих при работе с ветеринарным лекарственным средством.

9. Руководитель исследования ветеринарного лекарственного средства должен быть ознакомлен с результатами ранее проведенных исследований ветеринарного лекарственного средства и имеет право на получение любой дополнительной информации, которая может оказать влияние на результаты исследования.

В обязанности руководителя исследования входит:

а) не допускать отклонений от плана исследования, внесения в него изменений без согласия разработчика, за исключением изменений, необходимых для устранения угрозы жизни и здоровья сотрудников и необоснованной гибели животных, используемых при проведении доклинического исследования (далее – экспериментальные животные);

б) обеспечивать своевременный сбор полученных результатов, регистрацию всех отклонений от плана исследования с указанием их причин и оценкой влияния внесенных изменений на полученные результаты, а также при необходимости принять меры по устранению выявленных отклонений;

в) обеспечивать интерпретацию и анализ получаемых результатов, подготовку отчета о доклиническом исследовании, конфиденциальность полученных результатов.

10. Лица, участвующие в проведение доклинических исследованиях ветеринарного лекарственного средства, должны регистрировать любое отклонение от утвержденного плана исследования с указанием причин.

III. Требования, предъявляемые к помещениям

11. Помещения, предназначенные для проведения доклинических исследований ветеринарных лекарственных средств, должны соответствовать требованиям законодательства государств-членов Евразийского экономического союза (далее - государство-член), располагаться, подготавливаться и эксплуатироваться таким образом, чтобы обеспечить выполнение проводимых исследований в соответствии с установленными требованиями.

12. Помещения для экспериментальных животных должны обеспечивать:

а) изоляцию поступающих экспериментальных животных, больных экспериментальных животных и экспериментальных животных, подозреваемых в носительстве инфекций (карантин);

б) хранение кормов, оборудования и инвентаря для ухода за экспериментальными животными, изолированное от мест содержания экспериментальных животных;

в) изолированное хранение образцов исследуемых ветеринарных лекарственных средств, в том числе архивных образцов ветеринарных лекарственных средств;

г) изолированное хранение реактивов, реагентов, тест-систем и стандартных веществ;

д) изолированное хранение получаемых отходов до их утилизации или уничтожения;

е) изолированное хранение документов;

ж) возможность вскрытия павших экспериментальных животных;

з) проведение мойки, дезинфекции инвентаря, подготовки кормов и удаление отходов.

13. Возможность доступа посторонних лиц в помещения для содержания и манипуляций с экспериментальными животными, лабораторных и архивных помещений должна быть исключена.

14 Все помещения, используемые для исследований, должны подвергаться периодической санитарной обработке в соответствии с утвержденным графиком, обеспечивающей безопасность работы в них, но не оказывающей влияния на результаты исследований и не наносящей ущерба окружающей среде.

IV. Требования к оборудованию, реактивам и реагентам

15. Для использования в исследовательской работе допускается применение только поверенного измерительного оборудования или прошедшего иной необходимый, в том числе метрологический контроль, предусмотренный для данного вида оборудования.

16. Оборудование эксплуатируется и обслуживается в соответствии с документацией на оборудование, утвержденной производителем оборудования (далее – документация). Испытательное и измерительное оборудование, используемое при проведении исследований, подлежит учету, данные о котором должны быть доступны сотрудникам,

эксплуатирующим оборудование или обеспечивающим его обслуживание.

17. Используемые при проведении доклинического исследования реактивы и реагенты, стандартные образцы и тест-системы должны отвечать задачам исследования, соответствовать требованиям, указанным в плане исследования, применяться до истечения срока их годности, иметь маркировку, позволяющую их идентифицировать.

Хранение реактивов, реагентов, тест-систем и стандартных образцов должно осуществляться в условиях, установленных их производителем, в упаковке, обеспечивающей защиту от загрязнения или порчи, обеспечивающих их стабильность в процессе хранения, в отдельной зоне помещений, предназначенных для проведения доклинического исследования, с ограниченным доступом. Параметры окружающей среды зоны хранения реактивов, реагентов, тест-систем и стандартных образцов должны систематически регистрироваться в порядке, утвержденном организацией, проводящей доклиническое исследование.

18. Условия проведения измерений должны минимизировать воздействие внешних факторов, способных повлиять на точность, полноту и объективность получаемых данных.

V. Требования к содержанию и использованию экспериментальных животных

19. При проведении доклинических исследований на экспериментальных животных следует руководствоваться следующими принципами:

а) выбор вида или видов экспериментальных животных для проведения доклинического исследования должен быть научно обоснован и соответствовать поставленным задачам исследования;

б) следует отбирать экспериментальных животных, ограничиваясь тем минимальным их количеством, которое требуется для получения научно-достоверных и статистически обоснованных результатов;

в) при возможности взамен теплокровных экспериментальных животных использовать научно-обоснованные альтернативные методы и материалы, включающие беспозвоночных животных, культуры клеток, микроорганизмы;

г) использовать экспериментальных животных таким образом, чтобы свести к минимуму причиняемые им неудобства и боль;

д) продолжительные, болезненные манипуляции, хирургические операции на экспериментальных животных проводить только с применением седативных, анальгетических лекарственных препаратов, лекарственных препаратов для наркоза;

е) в конце или в процессе доклинического исследования экспериментальных животных, которые будут испытывать сильные или постоянные боли, физические страдания, постоянную функциональную недостаточность, неподдающиеся устранению, а также экспериментальных животных при невозможности их дальнейшего использования следует умерщвлять безболезненным способом;

ж) на начало проведения доклинического исследования экспериментальные животные должны быть здоровыми и не являться носителями агентов, способных повлиять на результаты исследования, если иное не предусмотрено планом исследования.

20. Все процедуры, связанные с уходом за животными (кормление, поение, смена подстилки, пересаживание, мытье клеток, уборка

помещений, в которых содержатся животные), проводятся в соответствии со стандартными операционными процедурами и должны быть задокументированы на бумажном носителе и (или) в электронном виде.

21. Вновь прибывших животных изолируют для проведения оценки состояния их здоровья. Источники поступления, условия и дата поступления экспериментальных животных должны быть документально оформлены.

В случае ухудшения состояния здоровья животных в период карантина или в процессе исследования их необходимо изолировать от основной группы и подвергнуть, при необходимости, лечению, если это допускается планом исследования. Все процедуры, связанные с диагностикой заболевания, назначенным лечением и его результатами, а также оценка влияния заболевания и проведенного лечения на получаемые результаты, должны быть зафиксированы на бумажном носителе и (или) в электронном виде. Если заболевание произошло до начала доклинического исследования, после выздоровления следует повторно оценить соответствие экспериментальных животных критериям включения в опыт.

22. Все клетки, вольеры, контейнеры, предназначенные для содержания животных, подлежат маркировке. Животные, предназначенные для исследования различных ветеринарных лекарственных средств, должны быть пространственно изолированы друг от друга. Экспериментальные животные, больные инфекционными заболеваниями или подозреваемые в носительстве инфекций, должны содержаться изолированно.

23. Экспериментальные животные должны содержаться в одинаковых условиях, оптимальных для данного вида животных, иметь

свободный доступ к кормам и воде. Корма и вода должны быть безопасными для здоровья экспериментальных животных, обеспечивать потребности животных в питательных веществах и не должны влиять на результаты исследования.

Экспериментальные животные могут быть повторно использованы в других доклинических исследованиях при наличии научного обоснования, что эффекты от ранее проведенных доклинических исследований не будут оказывать влияния на результаты повторных исследований.

24. Отбор проб биологических материалов проводится в индивидуальные пробирки (флаконы, контейнеры), которые должны маркироваться с указанием идентификационных данных экспериментального животного (группы животных), времени отбора пробы биологического материала и наименования исследуемого ветеринарного лекарственного средства или кодироваться в соответствии с планом доклинического исследования.

Объем пробы биологического материала, необходимый для исследования, определяется, исходя из метода исследования. Если иное не предусмотрено планом доклинического исследования, пробы биологического материала замораживают и хранят в замороженном виде до момента их исследования.

VI. Требования к исследуемым образцам ветеринарных лекарственных средств для доклинических исследований

25. При проведении доклинических исследований следует использовать образцы ветеринарного лекарственного средства:

а) в той же лекарственной форме, которая планируется для обращения ветеринарного лекарственного препарата, за исключением

случаев, когда для проведения исследований необходимо использовать непосредственно фармацевтическую субстанцию (изучение фармакологической активности, мутагенных, канцерогенных, тератогенных, эмбриотоксических, генотоксических свойств);

б) проконтролированные в соответствии с требованиями проекта нормативного документа на ветеринарное лекарственное средство;

в) имеющие неповрежденную упаковку, обеспечивающую защиту от загрязнения или порчи при хранении или транспортировке;

г) с четкой маркировкой, включающей наименование образца ветеринарного лекарственного средства (или кодовый номер, присвоенный ему), наименование и количественное содержание действующего(их) вещества(в) (или активности), номер серии, условия хранения и срок годности.

В случае, если содержание действующего вещества в лекарственной форме при проведении доклинических исследований не на целевых видах животных не позволяет установить дозу, вызывающую функциональные изменения в организме животных, допускается при наличии научного обоснования использование лекарственной формы с большей концентрацией действующего вещества, чем планируется для применения.

26. Образцы ветеринарного лекарственного средства для доклинических исследований производятся разработчиком или производителем в соответствии с технологией, предусмотренной при производстве ветеринарного лекарственного средства.

27. Производство образцов вакцин и иммунобиологических ветеринарных лекарственных препаратов, содержащих в своем составе живые патогенные микроорганизмы, для проведения доклинических исследований с целью обеспечения биологической безопасности

территории государства-члена осуществляется с разрешения уполномоченного в сфере обращения ветеринарных лекарственных средств органа государства-члена (далее - уполномоченный орган государства-члена), которое оформляется в соответствии с законодательством государства-члена.

28. Образцы ветеринарного лекарственного средства должны сопровождаться представленной разработчиком документацией, содержащей указания об условиях хранения и сроках годности, информацию о мерах по обеспечению безопасности работы с исследуемым ветеринарным лекарственным средством, растворителями и при необходимости информацией о процедуре растворения, информацией о комплектности, устройствами для введения ветеринарного лекарственного средства экспериментальным животным.

Результаты проверки поступивших образцов ветеринарного лекарственного средства, комплектности и полноты сопроводительной документации регистрируются в соответствии с утвержденной в организации процедурой.

29. Образцы исследуемых ветеринарных лекарственных средств подлежат учету при приеме, расходе, возврате или утилизации в соответствии процедурой, утвержденной организацией, проводящей доклиническое исследование.

30. Хранение образцов исследуемых ветеринарных лекарственных средств и стандартных образцов должно осуществляться в условиях, установленных разработчиком ветеринарного лекарственного средства, обеспечивающих их стабильность в процессе хранения, в отдельной зоне помещений, предназначенных для проведения доклинического исследования, с ограниченным доступом. Параметры окружающей среды зоны хранения образцов исследуемых ветеринарных лекарственных

средств и стандартных образцов систематически регистрируются в соответствии с процедурой, утвержденной в организации проводящей доклиническое исследование.

31. Образцы ветеринарного лекарственного средства, предоставленные для проведения доклинического исследования, должны иметь срок годности, достаточный для завершения доклинического исследования. Использование в доклиническом исследовании образцов ветеринарного лекарственного средства с истекшим сроком годности или хранившихся в условиях, не соответствующих условиям хранения, установленным разработчиком, не допускается. В случае длительного доклинического исследования, превышающего срок годности ветеринарного лекарственного средства, условия замены образцов ветеринарного лекарственного средства и критерии приемлемости должны быть описаны в плане доклинического исследования.

32. Введение ветеринарных лекарственных средств должно осуществляться таким образом, чтобы каждое экспериментальное животное гарантированно получило определенную дозу ветеринарного лекарственного средства. Если иное не предусмотрено планом доклинического исследования ветеринарное лекарственное средство вводится экспериментальным животным без предварительной подготовки. Если для обеспечения нужного уровня вводимой дозы требуется предварительная подготовка испытуемого ветеринарного лекарственного средства, она должна быть одинаковой для всех экспериментальных животных в группе. Процедура подготовки ветеринарного лекарственного средства должна быть подробно описана и научно обоснована с точки зрения стабильности ветеринарного лекарственного средства в подготовленной для введения лекарственной форме.

33. При подготовке образцов ветеринарного лекарственного средства для введения экспериментальным животным не должна допускаться их контаминация другими ветеринарными лекарственными средствами и инфекционными агентами, должна быть обеспечена безопасность для лиц, участвующих в проведении доклинического исследования, и окружающей среды.

34. Утилизация остатков исследуемых ветеринарных лекарственных средств осуществляется в соответствии с требованиями законодательства государств-членов.

VII. Требования к документации доклинических исследований ветеринарных лекарственных средств

35. Организация, проводящая доклинические исследования ветеринарных лекарственных средств, должна разработать, утвердить и выполнять стандартные процедуры, в которых подробно и последовательно описывается порядок осуществления и учета всех лабораторных и производственных операций, включая:

а) поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранение и утилизацию исследуемых образцов ветеринарных лекарственных средств, стандартных образцов и тест-систем (в случае их использования);

б) обслуживание и калибровку измерительных приборов и оборудования;

в) приготовление реактивов, питательных сред;

г) ведение записей, составление отчетов, протоколов и их хранение;

д) обслуживание помещений, в которых проводится доклиническое исследование;

е) прием, транспортировку, размещение, описание, идентификацию экспериментальных животных, уход за ними, распределение по группам;

ж) приготовление кормов для экспериментальных животных;

36. Для проведения доклинического исследования ветеринарных лекарственных средств необходимо разработать и утвердить план доклинического исследования, который должен быть согласован и утвержден разработчиком ветеринарного лекарственного средства и руководителем организации, проводящей доклиническое исследование, который включает:

а) наименование доклинического исследования;

б) наименование, адрес организации, проводящей доклиническое исследование;

в) срок начала и планируемый срок окончания доклинического исследования;

г) цель доклинического исследования;

д) задачу доклинического исследования;

е) фамилию, имя, отчество (при наличии), ученую степень (при наличии) руководителя исследования, а также лиц, участвующих в проведении доклинического исследований;

ж) сведения об исследуемом ветеринарном лекарственном средстве (наименование, качественный и количественный состав, номер серии, срок годности, физические, химические, биологические, фармакологические свойства);

з) сведения о стандартном образце(ах) (в случае его (их) использования);

и) критерии выбора используемых в доклиническом исследовании экспериментальных животных, в том числе критерии включения или исключения экспериментальных животных, порядка их замены;

к) описание схемы доклинического исследования и ее обоснование; включающую выбор вида(ов) экспериментальных животных, их возраста, пола, массы тела;

л) описание методов исследования с обоснованием их выбора;

м) выбор анализа и обоснование этого выбора (если это предусмотрено планом исследования);

н) путь введения экспериментальным животным исследуемого ветеринарного лекарственного средства, кратность применения и продолжительность фазы исследования на экспериментальных животных и аналитической фазы;

о) количество экспериментальных животных в группе, периодичность оценки состояния экспериментальных животных и отбора проб, оцениваемые показатели в процессе исследования и методики их оценки, их обоснование;

п) описание биологического материала, отбираемого для проведения доклинического исследования, способов его отбора и хранения, их обоснование;

р) правовые нормы доклинического исследования;

с) порядок внесения изменений в план доклинического исследования;

т) описание процедуры статистической обработки результатов доклинического исследования;

у) обоснование необходимости или отсутствия необходимости проведения валидации метода(ов) исследования;

ф) критерии оценки контролируемых в процессе доклинического исследования показателей;

х) порядок составления отчета по данному виду исследования;

ц) ссылки на литературные источники (в случае их использования) и дополнительная информация (в случае наличия).

37. Вносимые изменения в план доклинического исследования утверждаются руководителем исследования, а отклонения от плана исследования (незапланированные события, непредвиденные обстоятельства, упущения), записываются, пронумеровываются, подписываются, датируются в приложении с указанием причин и оценкой влияния на результаты доклинического исследования.

38. По завершению доклинического исследования ветеринарного лекарственного средства руководителем исследования составляется отчет о результатах проведения доклинических исследований, в котором должна быть представлена следующая информация:

- а) дата и номер, позволяющие идентифицировать данный отчет;
- б) наименование проведенного доклинического исследования;
- в) название, адрес организации, проводившей доклиническое исследование;
- г) даты начала и завершения доклинического исследования;
- д) цель доклинического исследования;
- е) задачи доклинического исследования;
- ж) фамилия, имя, отчество (при наличии), ученую степень (при наличии), руководителя исследования, а также лиц, участвующих в проведении доклинического исследования;
- з) сведения об исследуемом ветеринарном лекарственном средстве (наименование, качественный и количественный состав, номер серии, срок годности, физические, химические, биологические, фармакологические свойства);
- и) краткое описание проведенного доклинического исследования: информация о стандартном образце (при наличии);

- продолжительность доклинического исследования;
- информация об экспериментальных животных;
- результаты доклинического исследования;
- к) оглавление, включая перечень приложений, таблиц;
- л) перечень сокращений и при необходимости терминов, используемых в отчете;
- м) вид, возраст, пол, масса тела, количество экспериментальных животных в каждой группе, источник питания, причины включения или исключения экспериментальных животных из опыта, порядок их замены (при необходимости);
- н) описание схемы исследования с указанием использованных материалов и методов;
- о) вид исследования, характеристика и обоснование биологической тест-системы, выбранной для проведения доклинических исследований;
- п) описание использованного оборудования, средств измерения и реактивов, реагентов, стандартных образцов и тест-систем (в случае их использования);
- р) режим дозирования, кратность и путь введения исследуемого ветеринарного лекарственного средства;
- с) экспериментальные данные, подтверждающие сроки выведения из организма целевых продуктивных животных остаточных количеств действующих(его) веществ(а) ветеринарного лекарственного препарата и (или) их (его) метаболитов(а) до максимально допустимых(ого) уровней(я) (сроки возможного получения (период ожидания) пищевого сырья животного происхождения) после курсового применения ветеринарного лекарственного препарата, и информацию о сроках выведения остаточных количеств действующих(его) веществ(а)

ветеринарного лекарственного средства из организма продуктивных животных для аналогичных лекарственных форм;

г) наименование методики определения остаточного количества действующих(его) веществ(а) ветеринарного лекарственного препарата и (или) его(их) метаболита(ов) в продукции животного происхождения (в случае применения ветеринарного лекарственного препарата продуктивным животным), включая её метрологические характеристики, чувствительность метода и степень извлечения;

у) результаты доклинического исследования со ссылками на соответствующие приложения к отчету, содержащие первичные данные, а также их статистический анализ;

ф) обсуждение результатов исследований, включающее сравнительную оценку с литературными данными и ранее проведенными исследованиями;

х) выводы о безопасности и эффективности ветеринарного лекарственного средства.

Указанные выводы должны содержать сведения о фармакологической активности, фармакокинетики, фармакодинамике и возможности последующего проведения клинического исследования, степени опасности или безопасности ветеринарного лекарственного средства для животных, которым оно предназначено, сроках возможного получения (период ожидания) пищевого сырья животного происхождения после курсового применения ветеринарного лекарственного препарата.

39. В случае, если доклиническое исследование предусматривает определение содержания ветеринарного лекарственного средства в биологических тканях (изучение фармакокинетики, определение сроков выведения остаточных количеств действующих(его) веществ(а)

ветеринарного лекарственного средства из организма продуктивных животных), в приложении к отчету должно содержаться описание метода определения аналита в биосубстрате и его обоснование с точки зрения получения статистически достоверных результатов исследования, а также отчет по валидации метода определения аналита, содержащий сведения о линейности в необходимом диапазоне концентраций, влиянии биологического материала на получаемый результат исследования, пределе обнаружения метода, пределе количественного определения метода, селективности метода, точности метода, прецизионности метода, стабильности аналита в биологическом материале, а также в случае определения аналита хроматографическим или масспектрометрическим методами – хроматограммы, подтверждающие представленные результаты валидации.

40. Дополнения к отчету должны быть оформлены в виде приложений, содержащих ссылку на соответствующий раздел отчета и включать фактические данные по каждому животному, оформленные в форме протоколов исследований, результатов клинических и биохимических исследований, хроматограмм и других первичных данных, подписанных руководителем исследования.

41. Все наблюдения и данные, получаемые в ходе доклинического исследования, должны регистрироваться во время их получения с указанием даты и подписью лица, участвующего в проведении клинического исследования. Исправления первичных данных оформляются в виде дополнений, которые подписываются и датируются с указанием причины изменений и оценкой их влияния на результаты клинического исследования.

42. Процедуры регистрации данных доклинического исследования должны позволять однозначно идентифицировать исследование,

использовавшиеся образцы ветеринарного лекарственного средства, вид исследования, методы, лиц, участвовавших в получении данных и в подготовке проведения доклинического исследования, измерительное и испытательное оборудование, реагенты и реактивы, а также другие материалы и данные, имеющие непосредственное отношение к доклиническому исследованию, и позволять восстановить его ход.

VIII Архивирование данных исследования

43. Документы, оформляемые при проведении доклинического исследования, или их копии подлежат хранению у разработчика в течение всего периода обращения ветеринарного лекарственного средства на территории государств-членов.

44. В случае привлечения сторонних организаций, документы, оформляемые при проведении доклинического исследования, или их копии подлежат хранению в организациях, проводивших исследования, в течение срока, указанного в договоре между разработчиком и сторонней организацией, но не менее 3 лет.

45. Хранение и учет всей документации, относящейся к доклиническому исследованию, осуществляется на бумажном носителе и (или) в электронном виде.

46. Процедуры хранения экспериментальных данных, образцов, протоколов исследования и другой документации, включая отчеты и данные проверок, должны устанавливать порядок идентификации архивных материалов, сроки их хранения, порядок доступа, порядок уничтожения архивных материалов.
