

Приложение утверждено

приказом Министерства Здравоохранения

Российской Федерации

от 19.06.2003 [№ 267](#)

Правила лабораторной практики в Российской Федерации

I. Общие положения

1.1. Правила лабораторной практики (GLP) при проведении доклинических исследований в Российской Федерации разработаны в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах» [№ 86-ФЗ](#) от 22.06.1998 (Собрание законодательства Российской Федерации от 29 июня 1998 г., № 26, ст. 3006; от 13 января 2003 г. № 2 ст. 167; от 10 января 2000 г., № 2, ст. 126: от 7 января 2002 г. (Часть I), № 1, ст. 2) и [положением](#) о Министерстве здравоохранения Российской Федерации, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 29.04.2002 [№ 284](#) (Собрание законодательства Российской Федерации, 6 мая 2002 г., № 18, ст. 1771).

1.2. Настоящие правила устанавливают требования к организации, планированию и проведению доклинических исследований лекарственных средств, оформлению результатов и контролю качества.

1.3. Доклинические исследования лекарственных средств включают в себя химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и другие экспериментальные исследования с целью получения научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств.

1.4. Минздрав России организует и проводит государственный контроль доклинических исследований лекарственных средств во взаимодействии с ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Фармакологическим комитетом Минздрава России и иными подведомственными научно-исследовательскими организациями, институтами, лабораториями, входящими в систему государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

1.5. Доклинические исследования лекарственных средств проводятся организациями-разработчиками лекарственных средств в соответствии с настоящими правилами. Для организации и проведения исследований организации-разработчики могут привлекать исследовательские организации, любой формы собственности, имеющие необходимую материально-техническую базу, квалифицированных специалистов, и проводящие доклинические исследования лекарственных средств в соответствии с настоящими правилами.

1.6. Заявитель обращается в ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России и представляет комплект документов и данных ([приложение 1](#)).

1.7. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» в срок до 30 дней организует проведение экспертизы представленных заявителем документов и данных по проведению доклинических исследований лекарственных средств, подготавливает заключение ([приложение 2](#)) и направляет его в Минздрав России для принятия решения.

1.8. Минздрав России в течение 10 дней принимает решение о проведении доклинических исследований лекарственных средств и доводит его до сведения заявителя.

1.9. Минздрав России вправе отказать в проведении доклинических исследований в случаях представления заявителем неполного комплекта документов, необходимого для принятия решения о проведении доклинических исследований; недостоверной информации; несоответствия основным требованиям, предъявляемым к организациям, проводящим доклинические исследования (состояние материально-технической базы, квалификация сотрудников, оснащение оборудованием и др.), указанным в соответствующих разделах настоящих правил.

1.10. Минздрав России осуществляет периодические проверки деятельности организаций, получивших право на проведение доклинических исследований лекарственных средств, которые включают оценку соответствия проведения исследования требованиям действующего законодательства, сравнение исходных данных и заключительного отчета, анализ результатов исследования, рассмотрение материалов архива.

1.11. Минздрав России составляет, публикует и поддерживает в актуальном состоянии перечень организаций, осуществляющих проведение доклинических исследований лекарственных средств в соответствии с настоящими правилами.

II. Термины и определения

Для целей настоящего документа используются следующие термины и определения:

Документация - записи в любой форме, которые описывают методы проведения и/или результаты доклинического исследования, а также факторы, влияющие на проведение исследования, и действия, совершаемые при проведении доклинического исследования.

Материалы доклинического исследования лекарственных средств - комплект документов доклинического изучения лекарственного средства, включающий отчеты по химическим, физическим, биологическим, микробиологическим, фармацевтическим, фармакологическим, токсикологическим и другим экспериментальным научным исследованиям или литературные данные относительно состава, показателей качества и

методов контроля качества, свойств, специфической активности и безопасности лекарственного средства, включая протоколы доклинического изучения.

Отчет - представленные в письменной форме результаты доклинического исследования лекарственного средства, включающие описание доклинических и статистических методов, данные, полученные в ходе исследования, и выводы.

Первичные данные исследования - документы, отражающие наблюдения и манипуляции, проводимые во время исследования (записи в рабочих листах, лабораторных журналах, фотографии и фильмы, распечатки с автоматизированных приборов, дискеты, записи параметров окружающей среды в комнатах содержания животных, сертификаты на животных, текущая документация состояния здоровья животных, записи об эксплуатации и техническом обслуживании оборудования, расчетные процедуры;.

Протокол доклинического исследования - документ, который описывает задачи, методологию, процедуры, методы статистической обработки данных и организацию исследования.

Руководитель исследования - лицо, ответственное за проведение доклинического исследования лекарственного средства. Стандартные операционные процедуры - документы, в которых детально изложено выполнение определенных лабораторных процедур, которые, как правило, не детализированы в протоколах исследований и методических руководствах (далее - СОП). Тест-система - биологическая, химическая, физическая и информационная системы или их комбинации, используемые при доклиническом исследовании лекарственных средств.

III. Принципы проведения доклинических исследований лекарственных средств

3.1. Целью доклинических исследований лекарственных средств является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств.

3.2. Доклинические исследования лекарственных средств проводятся по утвержденному плану с ведением протокола и составлением отчета, в который заносятся результаты доклинических исследований лекарственных средств.

3.3. Доклинические исследования лекарственных средств на животных проводятся в соответствии с международными правилами. Контроль за соблюдением правовых и этических норм использования животных при проведении доклинических исследований лекарственных средств осуществляется Минздравом России и территориальными органами контроля качества лекарственных средств.

3.4. Сбор, обработка и хранение информации, полученной в ходе доклинического исследования лекарственных средств, должны

обеспечивать точное и обоснованное представление об эффективности и безопасности лекарственных средств и объективность данных, полученных в ходе исследования.

3.5. Производство и хранение исследуемого лекарственного средства, а также обращение с ним осуществляется в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP), а использование - в соответствии с утвержденным протоколом исследования.

3.6. Организация, проводящая Доклинические исследования лекарственных средств, должна быть укомплектована персоналом, имеющим необходимое образование, подготовку, квалификацию и опыт работы.

3.7. Руководитель организации согласовывает протокол, назначает участвующих в исследовании, для осуществления независимого контроля качества проведения исследования, обеспечивает своевременное повышение квалификации и подготовку персонала.

3.8. Персонал, принимающий участие в проведении исследования, знакомится с протоколом, информацией об исследуемом лекарственном средстве, а также с функциями и обязанностями лиц, участвующих в исследовании.

3.9. Руководитель исследования организует, осуществляет и контролирует: проведение доклинического исследования; выполнение протокола исследования и поправок к нему, стандартные операционные процедуры; обеспечение доступа персонала к материалам доклинического исследования: соблюдение правил проведения качественных доклинических исследований; конфиденциальность полученных результатов; ответственных исполнителей.

3.10. Ответственные исполнители обеспечивают подготовку и проведение ключевых этапов исследования, включая обучение персонала; контроль соблюдения стандартных методов и процедур, сбор и документирование полученных данных; ведение учета непредвиденных обстоятельств и принятие мер по их устранению; представление результатов исследования в виде отчета.

3.11. Организация-разработчик лекарственного средства выдает заключение о возможности проведения в дальнейшем клинических исследований лекарственного средства.

IV. Система обеспечения качества доклинических исследований

4.1. Качество проведения доклинических исследований обеспечивается контролем со стороны руководителя исследования и независимой и систематической проверкой документации и деятельности, относящейся к исследованию, проводимой с целью подтверждения факта осуществления указанной деятельности и оценки соответствия процедур сбора, обработки и представления данных требованиям действующего

законодательства, настоящих Правил, протоколу исследования, стандартным процедурам.

4.2. Контроль качества за проведением доклинических исследований лекарственных средств включает в себя оформление перечня исследований, проводимых в организации, с указанием для каждого исследования руководителя и заказчика, названия исследуемого лекарственного средства, описания тест-системы, даты начала и состояния каждого исследования на текущий момент времени; оценку протоколов и методов исследования на соответствие правилам лабораторной практики; мониторинг текущих исследований; отчет о проведенных проверках и рекомендации по ликвидации недостатков.

4.3. Для осуществления контроля качества руководство организации, проводящей доклинические исследования лекарственных средств, должно назначить в соответствии с правилами лабораторной практики ответственных лиц за мониторинг исследования из числа сотрудников, не участвующих в исследовании.

4.4. По результатам мониторинга оформляется заключение о ходе проведения доклинического исследования, которое доводится до сведения руководства организации и руководителя исследования, а в случае выявления недостатков и нарушений, представляются рекомендации по их устранению.

V. Помещения

5.1. Помещения, предназначенные для проведения доклинических исследований лекарственных средств, должны располагаться, проектироваться, приспособляться и эксплуатироваться таким образом, чтобы обеспечить качественное выполнение проводимых исследований. Для экспериментальных исследований обязательно наличие вивария.

5.2. Помещения для экспериментальных животных должны:

5.2.1. Обеспечивать изоляцию (карантин) поступающих животных, больных животных и животных, подозреваемых в носительстве инфекций;

5.2.2. Позволять раздельное содержание различных видов животных и животных одного вида, являющихся объектом исследования различных лекарственных средств;

5.2.3. Соответствовать требованиям санитарно-эпидемиологического и ветеринарного законодательства.

5.3. Корма, оборудование и инвентарь для ухода за животными необходимо хранить в помещениях, изолированных от мест содержания животных. Помещения для проведения доклинических исследований лекарственных средств, в том числе для работы с опасными для здоровья и жизни человека объектами исследования, должны соответствовать установленным санитарно-гигиеническим правилам.

VI. Оборудование

6.1. Организации, проводящие доклинические исследования лекарственных средств, должны быть оснащены необходимым оборудованием, прошедшим метрологический контроль и калибровку в установленном порядке.

6.2. Эксплуатация оборудования проводится в соответствии с техническим паспортом и инструкцией по применению. Результаты проведения профилактических осмотров оборудования и текущего ремонта фиксируются в специальном журнале, доступном в любое время сотрудникам, эксплуатирующим оборудование или обеспечивающим его обслуживание, и содержащем следующие сведения: наименование прибора, производителя, страны происхождения производителя, модель прибора, серийный (заводской) номер, дата получения и постановки на учет в лаборатории, дата запуска в эксплуатацию, инвентарный номер, место расположения прибора, сотрудник, ответственный за использование прибора, сотрудник (подразделение, организация), ответственный за техническое обслуживание прибора, детальные записи о плановом обслуживании оборудования, датированные и заверенные подписью ответственного лица, детальные записи о любых повреждениях, отказах, ремонте прибора, датированные и заверенные подписью сотрудника (лица), ответственного за техническое состояние прибора, детальные записи о калибровке прибора, датированные и заверенные подписью лица, ответственного за обслуживание прибора.

VII. Тест-системы

7.1. Вид, размер и характеристики тест-систем должны соответствовать категориям доклинических исследований лекарственных средств. Условия проведения исследований на тест-системах должны исключать воздействие внешних факторов, способных повлиять на качество получаемых данных.

7.2. Доклинические исследования проводятся на здоровых животных. Все процедуры, связанные с уходом за животными (кормление, поение, смена подстилки, пересаживание, мытье клеток, уборка помещений, в которых содержатся животные) описываются в стандартных операционных процедурах.

7.3. Вновь прибывших животных изолируют для оценки состояния их здоровья. Источники поступления, условия и дата поступления должны быть документально оформлены. В случае ухудшения состояния здоровья животных и их гибели, не связанных с проведением доклинического исследования, указанных животных необходимо изолировать от основной группы и подвергнуть, при необходимости, лечению, если это допускается протоколом исследования, или гуманному умерщвлению. Диагноз, лечение и его результаты должны быть документированы.

7.4. Для обеспечения индивидуального наблюдения в процессе выполнения исследования животные должны быть идентифицированы. Способ идентификации животного документируется. Все клетки, вольеры,

контейнеры, предназначенные для содержания животных, также подлежат маркировке. Животные, предназначенные для исследования различных лекарственных средств, пространственно изолируются друг от друга.

7.5. Корма и вода для животных должны обеспечивать пищевые потребности в соответствии с протоколом исследования, быть свободными от патогенных микроорганизмов и вредных примесей и не должны влиять на результаты исследования.

7.6. Места содержания животных и производственные помещения подвергаются периодической санитарной обработке, не оказывающей влияния на результаты исследования.

VIII. Исследуемые и стандартные препараты

8.1. Физическое или юридическое лицо, независимо от форм собственности, которое является инициатором проведения доклинического исследования лекарственного средства и отвечает за его организацию (далее - заказчик) предоставляет в организацию, проводящую Доклинические исследования лекарственных средств, исследуемое лекарственное средство, необходимую документацию, с указанием температурного режима, условий и сроков хранения исследуемого препарата, данные по стабильности, информацию о мерах по обеспечению безопасности работы с исследуемым препаратом, растворители и процедуры растворения, а также, если необходимо, устройства для введения препарата.

8.2. Исследуемое лекарственное средство должно иметь упаковку для защиты при транспортировке от загрязнения или порчи.

8.3. Организация, проводящее доклиническое исследование, должна:

8.3.1. Иметь утвержденный порядок приема и учета поступления лекарственного средства.

8.3.2. Проводить учет лекарственных средств при поступлении, расходовании, возврате заказчику или их утилизации.

8.3.3. Принимать меры по обеспечению идентификации исследуемых и стандартных веществ (этикетка с указанием названия, химической формулы, номера серии, даты выпуска, условий хранения и сроков годности) и их стабильности на протяжении всего исследования.

8.3.4. Хранить исследуемое лекарственное средство отдельно от веществ, реактивов, препаратов сравнения в соответствии с рекомендациями заказчика, с соблюдением условий хранения, указанных производителем, в течение всего срока годности.

IX. Стандартные операционные процедуры

9.1. Стандартные операционные процедуры разрабатываются на все производственные операции, включая: поступление, идентификацию,

маркировку, обработку, отбор проб, использование и хранение исследуемых и стандартных веществ; обслуживание и калибровку измерительных приборов и оборудования для контроля окружающей среды; приготовление реактивов, питательных сред, кормов; ведение записей, отчетов и их хранение; обслуживание помещений, в которых содержатся тест-системы, прием, транспортировку, размещение, описание, идентификацию и уход за тест-системами; обращение с тест-системами; обезвреживание или утилизация тест-системы; осуществление программы по обеспечению качества.

9.2. Соблюдение стандартных операционных процедур осуществляется в целях обеспечения качества, достоверности и воспроизводимости результатов исследования.

9.3. Отклонения от СОП должны быть документально оформлены и согласованы с руководителем исследования. Стандартные операционные процедуры подлежат своевременному пересмотру.

Х. Планирование и проведение исследований

10.1. Доклиническое исследование лекарственных средств должно проводиться в соответствии с протоколом, отражающим цели работы и методы, используемые для достижения этих целей. Протокол исследования должен быть одобрен заказчиком и утвержден руководителем исследования.

10.2. Протокол включает в себя:

10.2.1. Цель исследования;

10.2.2. Задача исследования;

10.2.3. Сведения об исследуемом лекарственном средстве (физические, химические, биологические, фармацевтические свойства);

10.2.4. Сведения о препарате сравнения (физические, химические, биологические, фармацевтические свойства);

10.2.5. Используемые методы исследования;

10.2.6. Описание используемой в исследовании тест-системы;

10.2.7. Способы и пути введения исследуемого препарата и препарата сравнения;

10.2.8. Схема исследования, обоснование избранной схемы исследования;

10.2.9. Этические и правовые нормы доклинического исследования;

10.2.10. Оценка эффективности и безопасности исследуемого препарата;

- 10.2.11. Поправки к протоколу доклинического исследования;
- 10.2.12. Статистическая обработка результатов исследования;
- 10.2.13. Составление отчета;
- 10.2.14. Литература.

10.3. Вносимые изменения в протокол исследования утверждаются руководителем исследования, а отклонения от протокола (незапланированные события, непредвиденные обстоятельства, упущения) записываются, пронумеровываются, подписываются, датируются в приложении с указанием причин.

XI. Записи результатов исследования

11.1. В организации, проводящей доклинические исследования, должны сохраняться все исходные данные, результаты измерений и наблюдений, вычислений и преобразования данных, записи о калибровке оборудования, отчеты (в том числе промежуточные), а также другие материалы и документы, имеющие непосредственное отношение к данному исследованию.

11.2. Данные, образцы, навески и т.д. должны иметь индивидуальный шифр, позволяющий однозначно идентифицировать исследование, использовавшийся тест, метод, вид исследования, и биологическую систему, и ссылку на сотрудников лаборатории, принимавших участие в получении данных или образцов, в подготовке или проведении исследования.

11.3. Первичные данные, полученные в ходе исследования, должны быть немедленно зарегистрированы, подписаны и датированы, не допускается их уничтожение, подмена или перезапись. Данные на электронных носителях по возможности дублируются в бумажном варианте.

11.4. Исправления первичных данных оформляются в виде дополнений, которые подписываются и датируются ответственными исполнителями, с указанием причин ошибок.

11.5. Материалы исследования должны позволять восстановить ход исследования. После проведения доклинического исследования материалы передаются в архив. Условия архива должны обеспечивать безопасное и конфиденциальное хранение всех материалов исследования.

XII. Отчет о проведенных исследованиях

12.1. Заявитель в течение 30 дней после окончания проведения доклинического исследования лекарственного средства представляет в ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Фармакологический комитет Минздрава России отчет о проведенном исследовании.

12.2. В отчете о доклиническом исследовании лекарственного средства должны быть представлены:

12.2.1. Название, адрес организации, даты начала и завершения доклинических исследований, цель и задачи исследования.

12.2.2. Описание исследуемого лекарственного средства, включая сведения о физических, химических, биологических, фармацевтических свойствах, составе лекарственной формы.

12.2.3. Вид исследования характеристика и обоснование тест-системы, отобранной для проведения доклинических исследований.

12.3. В случае проведения экспериментальных исследований на животных необходимо указать:

12.3.1. Вид, возраст, количество животных в каждой группе, пол, показатели массы тела, источник питания.

12.3.2. Режим дозирования, кратность и путь введения исследуемого лекарственного средства.

12.3.3. Схема проведения доклинического исследования лекарственного средства.

12.3.4. Описание методов статистической обработки результатов, результаты исследования, представленные в виде обобщающих таблиц (графиков) с соответствующей статистической обработкой, и комментариев к ним, обсуждение результатов, выводы.

12.4. Отчет о результатах проведения доклинических исследований составляется руководителем исследований, подписывается руководителем организации и скрепляется печатью организации.

12.5. Дополнения к отчету должны быть оформлены в виде приложений, содержащих ссылку на соответствующий раздел отчета (параграф, рисунок, таблицу и т.д.) и подписанных руководителем организации.

12.6. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Фармакологический комитет Минздрава России в срок до 30 дней рассматривают представленные материалы и направляют заключение в Минздрав России.

XIII. Конфиденциальность

13.1. Сотрудники, принимающие участие в проведении доклинического исследования, обязаны соблюдать конфиденциальность в «отношении любых данных, полученных в ходе исследования, в соответствии с законодательством Российской Федерации.

13.2. Организация, проводящая доклинические исследования лекарственных средств, должна обеспечить конфиденциальность результатов исследований в рамках принятых ею обязательств и в соответствии с законодательством Российской Федерации,

XIV. Архив

14.1. После завершения доклинического исследования все экспериментальные данные, образцы, протокол исследования и другая документация (калибровочные графики, методики, стандартные операционные процедуры и т.д.), включая отчет и данные независимой проверки, должны храниться в отдельных помещениях, специально выделенных для этих целей. Архивные помещения должны иметь ограниченный доступ.

14.2. Материалы, помещенные в архив, должны быть обозначены в соответствии с порядком хранения для быстрого поиска. Срок хранения архивных материалов определяется порядком, установленным организацией.

14.3. Образцы исследуемого и стандартного веществ должны храниться в течение времени, которое гарантирует их качество. Функции по архивированию и поддержанию архива должны быть возложены на специальных сотрудников организации, проводящего доклинические исследования.

14.4. Руководители организаций, проводящих доклинические исследования, должны известить заказчиков об уничтожении любых материалов, хранящихся в архивах, а также о реорганизации и/или ликвидации организации и структурных подразделений, принимающих непосредственное участие в проведении доклинических исследований.