

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

№ \_\_\_\_\_

## **Порядок проведення доклінічних досліджень лікарських засобів**

### **I. Загальні положення**

1. Цей Порядок визначає основні вимоги до проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, в тому числі експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів, і поширюється на активні фармацевтичні інгредієнти (лікарські речовини, діючі речовини, активні субстанції) (далі – діючі речовини), допоміжні речовини, готові лікарські засоби, у тому числі рослинні лікарські засоби, імунологічні лікарські засоби та радіофармацевтичні лікарські засоби.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться дослідницькими установами, підприємствами та іншими суб'єктами господарювання, які мають необхідну матеріально-технічну базу і кваліфікованих фахівців у відповідній сфері дослідження, з дотриманням правил належної лабораторної практики (GLP).

Органом державного контролю відповідно до законодавства України може бути проведено інспектування дослідницької установи з метою оцінки відповідності її процедур і методів принципам Належної лабораторної практики.

3. У цьому Порядку терміни вживаються у такому значенні:

1) аудит доклінічного дослідження – порівняння вихідних даних доклінічного дослідження лікарського засобу та відповідних даних, наведених у звіті про доклінічне дослідження лікарського засобу, з метою визначення, повноти та достеменності викладення вихідних даних доклінічного дослідження, відповідності проведення дослідження до протоколу доклінічного дослідження та стандартних операційних процедур, для одержання не відображеної у звіті про доклінічне дослідження лікарського засобу додаткової інформації, для оцінки адекватності методу отримання вихідних даних, а також відповідності проведених доклінічних досліджень вимогам Належної лабораторної практики;

2) багатоцентрове доклінічне дослідження – вивчення лікарського засобу, що здійснюється більш як однією дослідницькою установою відповідно до єдиного протоколу доклінічного дослідження;

3) вихідні дані – усі первісні записи та документи дослідницької установи або копії, завірені керівником дослідження, які є результатом спостережень та дій у ході дослідження. Вихідні дані доклінічного дослідження лікарського засобу також можуть включати, наприклад, фотографії, мікрофільми або копії мікрофіш, інформацію для зчитування на комп'ютері, надиктовані спостереження, записи даних з автоматизованих приладів або будь-яких інших засобів збереження інформації, здатні безпечно зберігати інформацію;

4) відхилення від протоколу дослідження – непередбачений заздалегідь відступ від протоколу дослідження після початку дослідження;

5) вторинна фармакодинаміка – підрозділ фармакодинаміки, що вивчає механізм дії лікарських засобів та сукупність його ефектів, що не стосуються визначеної мети фармакотерапії;

6) головний дослідник – особа, що при проведенні багатоцентрального дослідження лікарського засобу діє від імені керівника дослідження та відповідає за делеговану йому фазу доклінічного дослідження лікарського засобу;

7) дата початку експерименту – дата отримання перших даних доклінічного дослідження лікарського засобу;

8) дата закінчення експерименту – дата отримання останніх даних доклінічного дослідження лікарського засобу;

9) дата початку дослідження – дата підписання керівником дослідження лікарського засобу протоколу доклінічного дослідження;

10) дата завершення дослідження – дата підписання керівником дослідження звіту про доклінічне дослідження лікарського засобу;

11) доклінічне дослідження лікарського засобу – комплекс хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармакологічних, токсикологічних та інших наукових досліджень, які проводяться перед початком клінічних випробувань. Доклінічне дослідження лікарського засобу включає доклінічні дослідження в лабораторних умовах та/або досліди на лабораторних тваринах з метою визначення специфічної активності та безпечності лікарського засобу;

12) дослідницька установа – юридична особа, в тому числі її структурні підрозділи, що забезпечені працівниками, приміщенням, обладнанням, тест-системами та іншими ресурсами, необхідними для проведення доклінічних досліджень лікарських засобів;

13) експертиза матеріалів доклінічних досліджень лікарського засобу – перевірка, аналіз та оцінка матеріалів доклінічних досліджень лікарського засобу з метою підготовки мотивованого висновку щодо доклінічних досліджень лікарського засобу у матеріалах клінічного дослідження (випробування);

14) замовник доклінічного дослідження (далі – Замовник) – юридична особа незалежно від форми власності або фізична особа, яка ініціює проведення доклінічних досліджень, визначає їх обсяг, погоджує та фінансує доклінічне дослідження лікарського засобу;

15) звіт про доклінічне дослідження – результати доклінічного дослідження та їх аналіз, надані в письмовій формі;

16) керівник дослідження – особа, яка відповідає за проведення доклінічного дослідження в цілому;

17) керівництво дослідницької установи – уповноважена особа дослідницької установи, яка її очолює та відповідає за організацію та функціонування цієї установи;

18) короткострокове дослідження – дослідження лікарського засобу з коротким терміном тривалості, що проводиться за загальноприйнятими методами;

19) матеріали доклінічних досліджень лікарського засобу – документи щодо доклінічного дослідження лікарського засобу, які включають звіти з хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармацевтичних, фармакологічних, токсикологічних та інших експериментальних наукових досліджень та/або даних літератури щодо складу, показників якості та методів контролю якості, властивостей, специфічної активності та безпечності лікарського засобу включно з протоколами доклінічних досліджень;

20) первинна фармакодинаміка – підрозділ фармакодинаміки, що вивчає механізм дії та вплив лікарського засобу на визначену терапевтичну ціль;

21) перевірка (інспектування) дослідницької установи – перевірка на місці процедур та методів дослідницької установи з метою оцінки їх відповідності принципам Належної лабораторної практики;

22) поправки до протоколу доклінічного дослідження – письмовий опис змін або формальне роз'яснення тексту протоколу доклінічного дослідження;

23) проба – будь-який матеріал, отриманий з тест-системи для дослідження, аналізу або зберігання;

24) програма відповідності Належній лабораторній практиці – документ, затверджений органом державного контролю для контролю за дотриманням GLP дослідницькими установами на території України шляхом проведення перевірок та аудитів досліджень;

25) програма забезпечення якості – визначена система, що включає незалежний від дослідження, яке проводиться, персонал і гарантує керівництву дослідницької установи відповідність досліджень вимогам Належної лабораторної практики;

26) протокол доклінічного дослідження – документ, що визначає мету і схему проведення дослідження та включає будь-які поправки до нього;

27) референс-зразок (контрольний зразок) – будь-який продукт, що використовується для порівняння з тест-зразком;

28) розчинник – будь-яка речовина, що використовується як носій для змішування, диспергування, розчинення тест-зразка або референс-зразка для полегшення їх уведення/нанесення в тест-систему;

29) серія – певна кількість тест-зразка або референс-зразка, вироблена протягом певного виробничого циклу, що має однакові властивості і є відповідно ідентифікованою;

30) стандартні операційні процедури – документально оформлені описи процедур або дії, не деталізовані протоколами доклінічного дослідження або методичними посібниками з проведення досліджень;

31) тест-зразок – продукт, що є предметом доклінічного дослідження (досліджуваний лікарський засіб, досліджувана речовина);

32) тест-система – будь-яка біологічна (тварина, ізолюваний орган, клітина, культура тканин або клітин, клітинні органели, мікроорганізм тощо), хімічна (реактиви) або фізична (аналітичне обладнання) система або їх комбінація, що використовується при проведенні доклінічного дослідження;

33) токсикологія лікарського засобу – визначення токсичності лікарського засобу та будь-якої несприятливої його дії за запропонованих умов його використання людиною, оцінених з урахуванням відповідних патологічних станів;

34) уповноважена особа з якості (виробника) – фізична особа, призначена виробником, яка відповідає за гарантію того, що кожна серія лікарського засобу вироблена з дотриманням основних принципів належної виробничої практики, проконтрольована відповідно до специфікацій на препарат, і дає дозвіл на реалізацію або на клінічні дослідження кожної серії лікарського засобу;

35) фармакодинаміка – розділ фармакології, що вивчає фармакологічну та терапевтичну дію лікарських засобів, сукупність ефектів, що спричинені лікарськими засобами, механізми їх дії, розвиток дії ліків у часі;

36) фармакокінетика – розділ фармакологічної науки, що вивчає процеси поглинання, розподілу, метаболізму та екскреції лікарських засобів в організмі людини і тварин у часі;

37) фармакологія безпеки – розділ фармакології, що вивчає можливість шкідливого фармакодинамічного впливу лікарського засобу на фізіологічні функції живого організму.

4. Інші терміни у цьому Порядку вживаються у значеннях, наведених в Законі України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», Законі України «Про лікарські засоби», Законі України «Про захист тварин від жорсткого поводження» та інших нормативно-правових актах.

## **II. Загальні принципи проведення доклінічних досліджень**

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться за такими напрямками:

1) встановлення фармакологічної ефективності лікарського засобу (первинна та вторинна фармакодинаміка, фармакологія безпечності та фармакодинамічні взаємодії лікарських засобів);

2) вивчення фармакокінетики: абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення, фармакокінетичні взаємодії (доклінічні), інші фармакокінетичні дослідження;

3) токсикологічні дослідження – визначення наявності потенційного ризику при застосуванні людиною (токсичність при одноразовому введенні, токсичність при повторних введеннях, генотоксичність, канцерогенність, репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства, місцева переносимість та інші дослідження токсичності).

2. Доклінічні дослідження фармакологічних властивостей лікарського засобу мають довести його ефективність з огляду на запропоноване використання людиною.

3. При проведенні фармакокінетичних досліджень отримують дані щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення діючої речовини з організму тварин при одноразовому та повторному уведеннях лікарського засобу. Визначення фармакокінетики лікарського засобу при пероральному уведенні проводиться на великих тваринах (собаки, кролі).

Якщо лікарський засіб призначений для місцевого застосування, досліджується системна абсорбція з урахуванням вірогідності його застосування на ушкоджених ділянках шкіри та поглинання через інші відповідні ділянки поверхні тіла.

За умови доведення відсутності системної абсорбції лікарського засобу, призначеного для місцевого застосування, не вивчається системна токсичність при повторному уведенні, а також гонадотоксичність та ембріотоксичність. Якщо в ході доклінічних досліджень фармакологічної ефективності виявляється наявність системного всмоктування, проводиться дослідження системної токсичності на тваринах, а за необхідності гонадотоксичності та ембріотоксичності лікарського засобу.

4. Токсикологічні дослідження мають виявити потенційну токсичність тест-зразка, ризик для здоров'я або небажані токсичні прояви, що можуть виникнути за умов його використання людиною при дотриманні рекомендованих умов застосування. Ці дані оцінюються з урахуванням відповідних патологічних станів.

Доклінічні дослідження токсичності і фармакології безпеки лікарських засобів проводяться з дотриманням вимог Належної лабораторної практики, що забезпечує якість та відтворюваність отриманих даних.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться у відповідності з керівними принципами Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для використання людиною та Європейського агентства з лікарських засобів.

6. Програма вивчення лікарських засобів біологічного походження, яка здійснюється з метою доведення безпеки і ефективності, має бути обґрунтованою.

При підготовці такої програми враховується:

усі доклінічні дослідження, що передбачають повторне уведення тест-зразка, плануються з урахуванням ймовірної стимуляції утворення антитіл та впливу антитіл на організм;

під час проведення доклінічних досліджень має розглядатися питання доцільності вивчення репродуктивної функції, ембріональної/фетальної і перинатальної токсичності, мутагенного і канцерогенного потенціалу. Якщо доведено, що причиною токсичності є неактивні фармацевтичні інгредієнти, то в

разі підтвердження факту видалення цих компонентів з лікарського засобу дослідження можна не проводити.

7. Доклінічні дослідження лікарських засобів рослинного походження, що містять токсичні речовини, проводяться для визначення співвідношення їх користі і ризику при застосуванні людиною.

8. Обсяг доклінічних досліджень біологічних/ біотехнологічних лікарських засобів визначається залежно від джерела їх походження, властивостей та технології виробництва.

9. Під час доклінічних досліджень радіофармацевтичних лікарських засобів враховується їх токсичність, яка може залежати від дози радіоактивного випромінення, при цьому при проведенні діагностичних процедур останнє може бути причиною виникнення побічної дії таких лікарських засобів, а при радіотерапії – заданою властивістю. Доклінічні дослідження безпеки та ефективності радіофармацевтичних лікарських засобів проводяться з урахуванням умов їх застосування та даних дозиметрії. Вплив випромінення на органи та тканини зазначається у відповідних документах.

10. Для всіх лікарських засобів, що застосовуються в режимі повторних уведень, обов'язково проводяться дослідження місцевоподразнювальної дії, включаючи гістологічний аналіз, ймовірність сенсibiliзації та наявність потенційної канцерогенної дії.

11. Якщо допоміжна речовина використовується у фармацевтичній практиці вперше, проводяться токсикологічні дослідження.

12. У випадку розкладу лікарського засобу в процесі його зберігання обов'язково проводяться токсикологічні дослідження продуктів розкладу, що можуть утворюватися.

13. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться з дотриманням принципів біоетики та гуманного поводження з лабораторними тваринами.

14. Якщо передбачається застосування лікарського засобу у педіатричній практиці, доклінічні дослідження проводяться з використанням ювенільних тварин.

15. Обсяг доклінічних досліджень лікарського засобу визначається залежно від обсягу інформації про нього.

Обсяг доклінічних досліджень може бути змінений у процесі вивчення лікарського засобу за умови обґрунтування таких змін.

16. Методи, що використовуються при проведенні доклінічних досліджень лікарських засобів, мають відповідати сучасному стану наукового прогресу.

17. Тест-зразок для проведення доклінічного дослідження надається Замовником та супроводжується сертифікатом якості кожної серії, підписаним уповноваженою особою виробника.

18. При проведенні доклінічного дослідження використовуються відповідні математичні та статистичні методи, що забезпечують належну оцінку отриманих результатів.

19. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться відповідно до протоколу доклінічного дослідження, затвердженого розробником лікарського засобу, за формою, визначеною додатком 1 до цього Порядку, з веденням первинної документації, складанням звіту про результати проведеного доклінічного дослідження лікарського засобу за формою, визначеної додатком 2 до цього Порядку, а також висновку про можливість проведення клінічного дослідження (випробування) лікарського засобу.

Під час здійснення експериментів, протокол доклінічного дослідження та методи контролю мають відповідати завданням дослідження і забезпечувати достовірність результатів.

Методи експериментів детально описують у звіті про результати доклінічного дослідження з метою отримання можливості їх відтворення. У звіті про результати доклінічного дослідження зазначаються отримані результати вивчень та доводиться їх статистична достовірність.

20. Усі матеріали доклінічного дослідження лікарського засобу зберігаються в архіві виконавця не менше п'яти років після завершення доклінічного дослідження лікарського засобу.

### **III. Види доклінічних досліджень**

#### **1. Фармакологічні дослідження тест-зразка**

1. Для встановлення рекомендацій щодо терапевтичного застосування досліджуваного лікарського засобу вивчаються в повному обсязі його властивості. Результати мають бути представлені за кількісними показниками, наприклад за допомогою кривих доза-ефект, час-ефект. Дані доклінічних фармакодинамічних досліджень підлягають статистичній обробці.

2. У результаті вивчення фармакодинаміки тест-зразка отримуються дані загальної фармакологічної дії. Під час такого вивчення досліджуються функції основних фізіологічних систем лабораторних тварин.

Основний комплекс досліджень фармакології безпеки включає оцінку впливу на серцево-судинну, центральну нервову і дихальну системи і, як правило, здійснюється до початку випробувань за участю людини.



За відповідних обґрунтувань додаткові і наступні дослідження з фармакології безпеки проводяться протягом подальшого клінічного дослідження (випробування). Для зменшення використання тварин слід розглянути можливість додатково до загальнотоксикологічних досліджень включити всі дані досліджень *in vivo*.

Для встановлення механізму дії та/або впливу речовини на задану терапевтичну мішень проводяться попередні дослідження фармакодинаміки (*in vivo* та/або *in vitro*) на етапі фармацевтичної розробки, що не вимагає дотримання положень Належної лабораторної практики (GLP). Ці дослідження сприяють вибору доз для доклінічних досліджень і клінічних досліджень (випробувань).

## **2. Фармакокінетичні дослідження тест-зразка**

1. Фармакокінетичні дослідження вивчають усі процеси, що відбуваються з лікарським засобом в організмі, у тому числі всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення.

2. Дослідження зазначених етапів виконується як за допомогою фізичних, хімічних або біологічних методів, так і шляхом вивчення фактичної фармакодинамічної активності діючої речовини.

3. Вивчення розподілу та виведення діючої речовини проводиться у випадках, якщо ці дані є необхідними для визначення дози досліджуваного лікарського засобу для людини.

4. Доклінічні дослідження фармакокінетики проводяться стосовно досліджуваних лікарських засобів хімічного походження незалежно від показання до застосування (терапія, діагностика).

## **3. Токсикологічні дослідження тест-зразка**

1. Вивчення токсичності тест-зразка при одноразовому уведенні діючої речовини або комплексу діючих речовин спрямоване на якісне і кількісне дослідження токсичних реакцій, що можуть виникнути внаслідок такого уведення.

2. Вивчення гострої токсичності тест-зразка проводиться на двох або більше видах ссавців лабораторних тварин, що належать до добре вивчених ліній, а іноді й на одному виді тварин за умови відповідного обґрунтування. Під час такого вивчення використовується не менше двох різних способів уведення, один з яких ідентичний або подібний до того, що рекомендується для введення людині, а інший – забезпечує системну дію.

3. Вивчаються різні ознаки токсичності тест-зразка. Період спостереження за тваринами після уведення тест-зразка повинен бути достатнім для виявлення ознак

ушкодження або відновлення органів чи тканин і становити 14 календарних днів. Менший термін спостереження має бути обґрунтованим.

При цьому не слід прирікати тварин на тривалі страждання – тварини, що помирають або агонізують, мають бути піддані евтаназії. Усі тварини, що загинули протягом періоду спостережень, а також вижили до закінчення терміну спостережень, піддаються розтину і макроскопічному обстеженню.

4. Дані щодо гострої токсичності отримуються при проведенні досліджень, що передбачають підвищення доз або короткострокове вивчення дозозалежності з метою встановлення максимальної толерантної дози для загальнотоксикологічних досліджень на тваринах. Якщо у будь-якому дослідженні одержані дані стосовно гострої токсичності, окреме дослідження з одноразовим введенням не рекомендується. Дослідження, що передбачають отримання інформації стосовно гострої токсичності, можуть бути обмежені лише шляхом введення, який передбачається застосовувати в клініці; такі дослідження можуть проводитись без дотримання положень GLP за умови, що шлях введення ґрунтується на дослідженнях токсичності за повторних введеннях відповідно до GLP. Летальність не слід розглядати як кінцеву точку визначення гострої токсичності.

В окремих випадках дослідження гострої токсичності / токсичності за одноразового введення є основним підґрунтям клінічних досліджень (випробувань). Такі дослідження проводяться відповідно до правил GLP.

Попередня оцінка гострої токсичності є важливою при визначенні терапевтичних показань стосовно популяції з групи високого ризику щодо передозування у амбулаторних пацієнтів – учасників клінічних випробувань.

Здійснюється кількісна оцінка приблизної величини летальної дози та отримується інформація про залежність ефекту від дози, при цьому високий рівень точності є не обов'язковим. Під час цих досліджень отримується інформація про ймовірні прояви гострого передозування у людини, що є основою для планування досліджень токсичності при введенні тваринам повторних доз.

5. Вивчення токсичності при уведенні повторних доз тест-зразка призначене для виявлення патофізіологічних і морфологічних змін, спричинених повторним уведенням лікарського засобу, та визначення залежності цих змін від дози.

6. Дослідження токсичності за повторних введеннях лікарського засобу тваринам двох видів (один вид негризуни) з мінімальною тривалістю 2 тижні, має бути підґрунтям для будь-якого клінічного випробування при тривалості застосування препарату не більше 2-х тижнів в подальшому. Більш тривале клінічне дослідження (випробування) підтверджується токсикологічними дослідженнями за повторних введеннях щонайменше еквівалентної тривалості. Тривалість досліджень 6 місяців для гризунів і 9 місяців для негризунів вважається достатньою основою клінічного застосування понад 6 місяців.

Метою такого доклінічного дослідження є визначення порогу токсичності тест-зразка. Виходячи з планованої тривалості застосування лікарського засобу

людиною, тривалість доклінічного дослідження може бути скорочена або продовжена (за наявності необхідного обґрунтування).

7. Діапазон доз тест-зразка, які заплановані у використанні при його вивченні, має бути обґрунтованим.

8. Максимальна доза тест-зразка забезпечує виявлення його шкідливого впливу на тест-систему. Нижчі дози тест-зразка мають сприяти визначенню доз тест-зразка, що є переносимими для тварин.

9. Вивчення токсичності при повторному введенні тест-зразка проводиться на двох видах ссавців, один з яких не повинен належати до гризунів. Вибір шляху введення тест-зразка визначається шляхом уведення, яке планується використовувати при клінічному застосуванні, та можливістю системної абсорбції тест-зразка. Чітко обумовлюються спосіб і частота введення тест-зразка.

10. Визначаючи кількість тварин у групі для кожної дози передбачають проміжну евтаназію тварин та можливість дослідження зворотності патологічних змін, якщо такі матимуть місце.

11. Оцінка токсичних ефектів тест-зразка базується на спостереженнях за поведінкою тварин і клінічними проявами токсичності, даних динаміки маси тіла, гематологічних і біохімічних досліджень, а також на аналізі розтину тварин та гістологічних досліджень.

12. При визначенні виду та обсягу досліджень для вивчення токсичності лікарського засобу в кожному конкретному випадку враховують вид тварин, що використовуються в дослідженнях, і сучасний стан науково-технічних досягнень.

#### **4. Дослідження репродуктивної токсичності тест-зразка**

1. Дослідження репродуктивної токсичності проводиться з метою виявлення будь-якого впливу лікарського засобу на репродуктивну функцію ссавців, релевантного для оцінки ризику для людини.

Комплекс проведених досліджень охоплює оцінку протягом одного повного життєвого циклу (тобто від запліднення в одному поколінні до запліднення в наступному поколінні), що дасть змогу виявити негайні та приховані небажані ефекти.

Для оцінки потенційного репродуктивного та онтогенетичного ризику, пов'язаного із застосуванням лікарського засобу для більшості лікарських засобів є виправданим дизайн з 3-ма *in vivo* дослідженнями залежно від стадії репродуктивного процесу, хоча різні комбінації цих дизайнів досліджень використовуються для розгляду певних особливостей лікарського засобу та зменшення використання тварин.

2. Дослідження репродуктивної токсичності тест-зразка включає:

1) дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку – визначення наявності небажаних ефектів лікування самців та/або самиць, яке розпочато до спарювання і триває під час спарювання та імплантації;

2) дослідження ембріо-фетального розвитку – виявлення небажаного впливу на вагітних самиць та розвиток ембріона і плода після лікування вагітної самиці під час органогенезу. Дослідження включають оцінку внутрішньоутробного розвитку та виживання плода.

Для більшості низькомолекулярних сполук вплив на ембріо-фетальний розвиток оцінюють на двох видах тварин (гризунах та негризунах (як правило, на кролях)). Принаймні один з досліджуваних видів тварин демонструє необхідну фармакодинамічну відповідь.

Якщо лікарський засіб не є фармакодинамічно активним у будь-якого рутинного виду тварин, розглядаються нерутинні види тварин, генетично модифікованих тварин або використання видоспецифічної сурогатної молекули за умови наявності достатньої характеристики моделі, щоб гарантувати фармакологічну релевантність;

3) дослідження пре- і постнатального розвитку – виявлення небажаного ефекту після впливу на вагітну самицю від імплантації до відлучення потомства від грудного вигодовування, щоб оцінити вплив на вагітну або годуючу самицю та розвиток (онтогенез) потомства.

3. Проведення досліджень репродуктивної токсичності здійснюється з дотриманням положень, що викладені у відповідних настановах, затверджених МОЗ.

## **5. Дослідження ембріотоксичності і тератогенності тест-зразка**

1. Вивчення ембріотоксичності і тератогенності спрямоване на виявлення токсичного впливу тест-зразка на ембріон та плід за умови введення його самицям лабораторних тварин у період вагітності.

2. Відмова від проведення таких доклінічних досліджень у зв'язку з тим, що лікарський засіб не буде призначатися жінкам дітородного віку або з будь-яких інших причин, повинна бути обґрунтована.

3. Вивчення ембріональної/фетальної токсичності проводиться на двох видах ссавців, один з яких не повинен належати до гризунів. Дослідження в постнатальний період, як правило, проводяться на тваринах одного виду. Використовується вид тварин, для якого метаболізм тест-зразка подібний до такого самого у людини (за можливості). Один з видів тварин у дослідженнях ембріональної/фетальної токсичності має (за можливості) відповідати виду

лабораторних тварин, що був використаний при вивченні токсичності при повторному уведенні тест-зразка.

## 6. Дослідження мутагенної активності тест-зразка

1. Вивчення мутагенної активності здійснюється з метою виявлення змін у генетичному матеріалі «*in vivo*» або в клітинах «*in vitro*» під впливом досліджуваного лікарського засобу, здатних призвести до стійких спадкових змін порівняно з пращурами.

2. Вивчення генотоксичної дії тест-зразка проводиться з використанням методів «*in vitro*» та «*in vivo*».

3. Набір тестів для дослідження генотоксичної дії містить:

- 1) тест генних мутацій у бактерій;
- 2) цитогенетичну оцінку хромосомних порушень у клітинах ссавців «*in vitro*» або аналіз генних мутацій у клітинах лімфоми миші «*in vitro*»;
- 3) тест «*in vivo*» хромосомних порушень в клітинах гематопоезу гризунів.

## 7. Дослідження канцерогенної дії тест-зразка

1. Дослідження канцерогенності проводяться з метою виявлення онкогенного потенціалу у досліджах *in vitro* та *in vivo* та оцінка відповідного ризику для людини.

2. Вивчення канцерогенної дії проводиться у разі, якщо:

- 1) досліджуваний лікарський засіб подібний за хімічною будовою до відомих канцерогенів;
- 2) взаємозв'язок структури і дії препарату, який свідчить про наявність ризику канцерогенності;
- 3) виявлення ознак передракових ушкоджень при проведенні досліджень токсичності на тваринах при повторному введенні препарату;
- 4) довгострокове збереження в тканинах вихідної речовини або її метаболіту(ів);
- 5) лікарський засіб планується призначати для регулярного прийому пацієнтові протягом тривалого періоду життя.

3. Базова схема дослідження канцерогенного потенціалу включає одне довгострокове дослідження канцерогенності на гризунах, а також одне інше дослідження, яке доповнює довгострокове дослідження канцерогенності та надає додаткову інформацію, яку неможливо легко отримати з довгострокового аналізу.

4. Проведення досліджень канцерогенності здійснюється з дотриманням положень, що викладені у відповідних настановах, затверджених МОЗ.

## **8. Дослідження місцевої дії тест-зразка**

1. Вивчення місцевої дії проводиться з метою визначення впливу досліджуваного лікарського засобу на тканини організму в ділянках, що можуть з ним контактувати унаслідок уведення, при його клінічному застосуванні.

2. Під час планування дослідження необхідно відрізнити будь-який механічний вплив уведення або дію, зумовлену фізико-хімічними властивостями лікарського засобу, від токсичного або фармакодинамічного ефекту.

## **IV. Обсяг доклінічних досліджень**

### **1. Доклінічні дослідження нових лікарських засобів**

1. При вивченні нової діючої речовини проводять дослідження:

1) токсичності діючої речовини при одноразовому уведенні (гостра токсичність). Проводиться на двох видах ссавців (гризуни та негризуни) обох статей щонайменше при двох шляхах введення, один з яких забезпечує системну дію речовини, а другий – рекомендований до застосування людиною;

2) токсичності діючої речовини і готової форми лікарського засобу при введенні повторних доз. Проводиться на тваринах двох видів (гризуни та негризуни) обох статей. При доведенні відсутності системної дії лікарського засобу, що застосовується лише місцево, вивчаються лише місцеві реакції;

3) мутагенності, що досліджується з використанням набору тестів «in vitro» та «in vivo»;

4) гонадотоксичності у самців та самиць. Ці дослідження не проводяться при доведенні відсутності системної дії лікарського засобу. Для лікарських засобів, що застосовуються у жінок похилого віку, дослідження на самицях не проводяться;

5) ембріотоксичності, тератогенності, впливу на розвиток потомства, що вивчаються на одному виді ссавців, частіше на гризунах. Для лікарських засобів, призначених для застосування в період вагітності, дослідження ембріотоксичності і тератогенності проводяться на двох видах ссавців, один з яких не є гризуном. Дослідження постнатальної токсичності може проводитися на одному виді тварин;

6) канцерогенності у разі, якщо: лікарський засіб за хімічною будовою подібний до відомих канцерогенів; він уводиться регулярно протягом не менше шести місяців; за умов його повторних уведень тваринам при вивченні інших видів

токсичності виникають передпухлинні осередки. Дослідження канцерогенності не проводяться в разі виявлення генотоксичної дії лікарського засобу;

7) інших видів токсичності: місцевоподразнювальної дії, ульцерогенної дії (для лікарських засобів, призначених для перорального застосування), алергенності, імунотоксичності;

8) експериментального лікування отруєнь при передозуванні;

9) лікарської залежності (для лікарських засобів, близьких за структурою та властивостями до відомих ліків, що мають наркозалежну дію).

2. Дослідження фармакологічної дії нових діючих речовин здійснюються такими способами:

1) первинна фармакодинаміка вивчається з використанням кількох адекватних моделей патології;

2) вторинна фармакодинаміка вивчається в межах фармакологічних та токсикологічних досліджень;

3) механізм дії тест-зразка досліджується з використанням методів «in vitro» та «in vivo»;

4) фармакологія безпеки тест-зразка першочергово вивчає вплив на серцево-судинну, центральну нервову та дихальну системи. Оцінка побічної фармакодинамічної та/або патофізіологічної дії речовини здійснюється на основі даних окремих досліджень при уведенні однієї дози – найвищої при вивченні токсичності за повторних уведень протягом 14 – 28 днів. У разі якщо доведено відсутність системної дії лікарського засобу, що наноситься місцево, і фармакологічні властивості діючої речовини (речовин) добре вивчені, дослідження фармакології безпеки не проводяться.

3. Дослідження фармакокінетики нової діючої речовини та готової лікарської форми проводяться шляхом встановлення параметрів всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу з організму тварин при одноразовому та повторних уведеннях. Вивчення розподілу досліджуваної речовини в тканинах при повторному уведенні проводиться, якщо:

1) у результаті дослідження розподілу діючої речовини (речовин) після одноразового уведення встановлено, що напівперіод життя тест-зразка (та/або його метаболітів) в органах або тканинах значно переважає напівперіод елімінації з плазми, а також якщо він у два рази більший за інтервал повторних уведень у токсикологічних дослідженнях;

2) статистично значимий рівень речовини/метаболіту в системному кровообігу, що визначається за результатами фармакокінетичних або

токсикологічних досліджень за умов повторного введення, є значно вищим, ніж даний показник при кінетичних дослідженнях за одноразового введення;

3) виявлено гістологічні зміни, що не прогнозувались на основі даних короткотермінових досліджень токсичності, розподілу в тканинах при одноразовому введенні та фармакологічних досліджень, що здатні суттєво вплинути на оцінку безпечності тест-зразка;

4) лікарський засіб розроблений для спрямованої доставки до конкретної цілі.

4. При вивченні нової допоміжної речовини проводять дослідження токсичності нової допоміжної речовини та фармакокінетики лікарського засобу з новою допоміжною речовиною. Токсичність допоміжної речовини при одноразовому введенні (гостра токсичність) вивчається з використанням двох видів ссавців (гризуни та негризуни) обох статей; шлях введення – рекомендований до застосування людиною. Інші види токсичності вивчаються відповідно до вимог пункту 1 глави 1 цього розділу. Дослідження фармакокінетики лікарського засобу з новою допоміжною речовиною проводиться шляхом встановлення параметрів всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу з організму тварин при одноразовому та повторних введеннях.

5. При вивченні фіксованої комбінації, що містить принаймні дві діючі речовини з відомим профілем безпеки та ефективності кожної з них, але які раніше не застосовувались у такому сполученні з метою терапії, дослідження проводяться відповідно до вимог пункту 1 цієї глави.

Для фіксованої комбінації, до складу якої входять відомі діючі речовини, фармакокінетика яких раніше була досліджена, фармакокінетичні дослідження проводяться за бажанням, якщо дослідження токсичності і фармакологічної ефективності експериментально доводять недоцільність вивчення фармакокінетики.

6. При дослідженні фіксованих комбінацій, що містять принаймні дві відомі діючі речовини, але ефективність та безпека при спільному їх застосуванні в режимі нарізного введення встановлені недостатньо; або окремі лікарські засоби, що добре вивчені в режимі одночасного нарізного введення, але у комбінації застосовуються у новому режимі доз, визначають:

1) токсичність при одноразовому введенні (гостра токсичність) – дослідження проводяться на одному виді гризунів однієї статі, які спрямовані на визначення наявності чи відсутності збільшення токсичності або виникнення нових токсичних проявів;

2) токсичність при повторному введенні протягом 14 або 28 днів (підгостра токсичність), яка вивчається з метою виявлення потенціювання токсичності діючих речовин або нових проявів токсичності.



Додаткове дослідження токсичності проводиться у разі, якщо в результаті досліджень гострої та підгострої токсичності виявляється взаємодія складових комбінованого лікарського засобу або сумація їх токсичності, обсяг якого визначається з урахуванням даних короткотермінових випробувань.

7. Якщо фіксована комбінація використовується протягом періоду, що перевищує тривалість уведення однієї або більше діючих речовин у режимі їх нарізного застосування, проводяться дослідження токсичності при повторному уведенні комбінації, обсяг яких визначається з урахуванням даних короткотермінових досліджень і спрямований на підтвердження доцільності такої модифікації.

8. Якщо фіксована комбінація розроблена з метою розширення спектра терапевтичної дії, обґрунтування її застосування в клінічній практиці визначається наявними результатами доклінічних досліджень на тваринах, включаючи дослідження фармакодинаміки, токсичності та фармакології безпеки.

9. При дослідженні фіксованих комбінацій, розроблених з метою збільшення фармакологічної ефективності та/або зниження побічної дії на основі фармакодинамічної або фармакокінетичної взаємодії діючих речовин, необхідно підтвердити наявність такої взаємодії для оцінки доцільності використання комбінації з терапевтичною метою.

10. Якщо фіксована комбінація задовольняє критерії добре відомого використання, тобто містить добре вивчені активні речовини, використання яких у режимі одночасного нарізного уведення добре досліджене з огляду на безпечність та ефективність, доклінічні дослідження не проводяться.

## **2. Доклінічні дослідження рослинних лікарських засобів (виготовлені з частин рослини – рослинний матеріал, водорості, макроскопічні гриби та їх комбінації)**

1. При вивченні нових рослинних лікарських засобів, що не внесені до фармакопей або інших стандартів на основі назви рослини і частини рослини, використовуються як груба сировина і не мають достатнього підтвердження наявності досвіду використання в Україні та в інших країнах, проводять дослідження відповідно до вимог пункту 1 глави 1 цього розділу.

До лікарських засобів, отриманих з рослинної сировини, не належать матеріали генетично модифікованих рослин; продукти ферментації дріжджів, бактерій, мікроскопічних грибів; високоочищені діючі речовини, отримані з рослинної сировини. Фармакокінетичні дослідження мають бути спрямовані на вивчення біодоступності відомих активних компонентів. Лікарська взаємодія оцінюється, якщо передбачене одночасне застосування з іншими лікарськими засобами.

2. Доклінічні дослідження токсичності і фармакологічної ефективності не проводяться, якщо рослинні лікарські засоби повністю відповідають таким вимогам:

1) лікарський засіб відповідно до його складу та призначення передбачений для застосування без нагляду лікаря з метою діагностики, без приписання рецепта або без спостереження процесу лікування;

2) лікарський засіб застосовується у певних концентраціях та дозуванні;

3) лікарський засіб призначений для перорального, зовнішнього або інгаляційного застосування;

4) документально підтверджено, що лікарський засіб застосовувався у медичній практиці не менше 30 років у світі та не менше 10 років в Україні;

5) є достатня кількість даних щодо традиційного застосування лікарського засобу (безпека за звичайних умов застосування та доведена ефективність).

## **V. Проведення доклінічних досліджень лікарських засобів**

1. Доклінічне дослідження розпочинається після оцінки етичних та морально-правових аспектів дослідження.

2. Ввезення на територію України незареєстрованого лікарського засобу для проведення його доклінічних досліджень здійснюється у порядку, визначеному законодавством України.

3. Заборонено проведення доклінічного дослідження лікарського засобу без затвердження протоколу доклінічного дослідження лікарського засобу.

4. Протокол доклінічного дослідження лікарського засобу підписується (затверджується) керівником дослідження із зазначенням дати і перевіряється в межах програми забезпечення якості щодо відповідності вимогам Належної лабораторної практики. Протокол доклінічного дослідження погоджується керівником дослідницької установи та Замовником.

5. Поправки до протоколу доклінічного дослідження за формою, наведеною у додатку 3 до цього Порядку, мають бути обґрунтовані, завірені підписом керівника дослідження із зазначенням дати і зберігатися з протоколом доклінічного дослідження.

6. Відхилення від протоколу доклінічного дослідження за формою, наведеною у додатку 4 до цього Порядку, мають бути своєчасно описані, обґрунтовані, затверджені і датовані керівником дослідження та/або головним дослідником (для багаточетрових досліджень) та зберігатися разом з первинними даними.

7. Для короткотривалих досліджень використовується узагальнений протокол доклінічного дослідження.

8. Кожному дослідженню присвоюється кодовий номер. Цей кодовий номер наноситься на всі зразки, що стосуються цього дослідження. Тест-зразки, відібрані для проведення дослідження, маркуються для підтвердження їх походження. Така ідентифікація забезпечує можливість належного відстеження зразків і досліджень.

9. Усі дані, отримані в ході доклінічного дослідження, негайно та чітко реєструються виконавцем, що їх отримує, датуються і підписуються ним.

10. Виправлення у первинних даних здійснюється таким чином, щоб не знищувати попередній запис. При цьому зазначаються причина виправлення, дата виправлення і ставиться підпис особи, що вносить таке виправлення.

12. У разі якщо первинні дані вносяться на електронний носій, визначається особа, яка безпосередньо відповідає за їх внесення. Необхідно забезпечити ідентифікацію особи, що вносить відповідну інформацію на електронний носій.

Комп'ютеризовані системи забезпечують можливість підтримання повного аудиторського відстеження з метою демонстрації всіх змін даних без знищення вихідних даних. Зазначається причина внесення змін.

13. Фактичні дані, отримані під час доклінічного дослідження для кожної експериментальної тварини за всіма дослідженими показниками, наводяться у додатках до звіту про доклінічне дослідження у вигляді таблиць.

14. Виправлення / доповнення до звіту про доклінічне дослідження за формою, наведеною у додатку 5 до цього Порядку, надаються у вигляді поправок до нього, де зазначається причина внесення поправок та/або доповнень. Поправки до звіту доклінічного дослідження датуються та підписуються керівником дослідження.

15. Звіти головних дослідників або науковців, що були залучені до багатоцентрових досліджень, підписуються із зазначенням дати.

16. Звіт про доклінічне дослідження підписується керівником дослідження із зазначенням дати, який засвідчує повноту наданих даних і ступінь відповідності отриманих даних вимогам доклінічного дослідження, визначеним цим Порядком, та погоджений керівником дослідницької установи і Замовником. Підписаний та погоджений звіт про доклінічне дослідження надається Замовнику.

17. Усі матеріали доклінічного дослідження, в тому числі копія звіту про доклінічне дослідження, зберігаються не менше п'яти років в архіві дослідницької установи.

## **VI. Експертиза матеріалів доклінічних досліджень лікарського засобу**

1. При проведенні експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів щодо можливості проведення клінічного дослідження (випробування) лікарського засобу оцінюється:

- 1) наукове обґрунтування програми досліджень;
- 2) достатність обсягу доклінічних досліджень тест-зразка залежно від того, до якої групи лікарських засобів він належить;
- 3) адекватність вибору експериментальних моделей;
- 4) придатність обраних тест-систем (вид, кількість, вік тощо) для отримання відповідних результатів;
- 5) правильність вибору референс-зразків;
- 6) об'єктивність інтерпретації отриманих результатів щодо ефективності та безпеки лікарського засобу;
- 7) відповідність використаних математичних та статистичних методів для забезпечення адекватної оцінки отриманих результатів;
- 8) дотримання біоетичних норм при плануванні та проведенні досліджень;
- 9) дотримання вимог Належної лабораторної практики при проведенні досліджень токсичності та безпеки лікарського засобу для здоров'я людини;
- 10) належне оформлення звіту.

2. У ході експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарського засобу здійснюється аудит доклінічних досліджень у разі, якщо:

- 1) інформація у наданих матеріалах доклінічних досліджень лікарського засобу викликає обґрунтований сумнів у її достовірності;
- 2) у матеріалах доклінічних досліджень, наданих у комплекті документів, необхідних для підготовки висновку щодо можливості проведення першого клінічного випробування лікарського засобу на людині, відсутнє документальне підтвердження, що вивчення токсичності та безпечності проводилось з дотриманням вимог Належної лабораторної практики.

3. Аудит доклінічного(их) дослідження(нь) проводиться відповідно до попередньо розроблених стандартних операційних процедур та здійснюється фахівцями, які ознайомлені з основними принципами розробки лікарських засобів, мають досвід з питань організації та проведення доклінічних досліджень і не брали участі в проведенні доклінічного дослідження, а також не залежать від спонсора та дослідників.

4. За необхідності до участі в проведенні аудиту доклінічного(них) дослідження(нь) можуть залучатися інші фахівці (відповідно до особливостей дослідження(нь) та мети аудиту доклінічного(их) дослідження(нь)).

5. Особи, що проводять аудит доклінічного(их) дослідження(нь), зберігають конфіденційність одержаної інформації відповідно до законодавства України та міжнародних вимог.

6. Аудит доклінічного(их) дослідження(нь) починається не раніше ніж через 10 календарних днів після надсилання керівнику дослідницької установи повідомлення про аудит доклінічного(их) дослідження(нь).

7. Під час проведення аудиту доклінічного дослідження лікарського засобу, перевірки підлягають:

- 1) протокол доклінічного дослідження лікарського засобу;
- 2) поправки до протоколу доклінічного дослідження лікарського засобу;
- 3) стандартні операційні процедури, що застосовувалися при проведенні доклінічного дослідження лікарського засобу;
- 4) документи, що підтверджують досвід роботи та кваліфікацію осіб, що брали участь у проведенні доклінічного дослідження лікарського засобу: Curriculum vitae керівника дослідження та персоналу, звіти про проведені тренінги, посадові інструкції;
- 5) журнали, лабораторні зошити, файли, блокноти та роздруківки комп'ютерних даних з інформацією про вихідні (первинні) дані доклінічного дослідження, що перевіряється;
- 6) записи щодо устаткування та обладнання, що використовувалося у даному доклінічному дослідженні;
- 7) записи стосовно тест-зразків та референс-зразків, що використовувалися у даному доклінічному дослідженні: отримання, обробка, відбір, визначення ідентичності, чистота, склад, стабільність, зберігання;
- 8) записи стосовно використання та утримання тварин в даному доклінічному дослідженні лікарського засобу з моменту їхнього одержання дослідницькою установою до аутопсії;
- 9) дотримання вимог якості при проведенні доклінічного дослідження;
- 10) заключний звіт про доклінічне дослідження лікарського засобу.

8. Результатом аудиту доклінічного(их) дослідження(нь) є звіт та акт про проведений аудит, в яких дається оцінка щодо якості та повноти даних, отриманих дослідницькою установою, та визначається ступінь відповідності дослідницької установи вимогам Належної лабораторної практики.

9. При виявленні під час аудиту доклінічного(их) дослідження(нь) незначних відхилень, які не можуть вплинути на результати доклінічного(их) дослідження(нь), дослідницька установа повинна їх усунути в зазначений у звіті термін.

10. Якщо у ході аудиту доклінічного(их) дослідження(нь) виявлені серйозні відхилення, здатні вплинути на результати доклінічного(их) дослідження(нь) (недотримання вимог Належної лабораторної практики, недостовірність отриманих даних), результати таких досліджень не визнаються.

11. За результатами проведеної експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів щодо можливості проведення клінічного дослідження (випробування) лікарського засобу надається позитивний висновок або мотивована відмова (негативний висновок).

**В.о. начальника  
Фармацевтичного управління**

**Олександр ГРІЩЕНКО**