



QPRR

*как система обеспечения качества
экспериментальных исследований на
ранних этапах разработки
лекарственных средств*

Белозерцева Ирина Владимировна

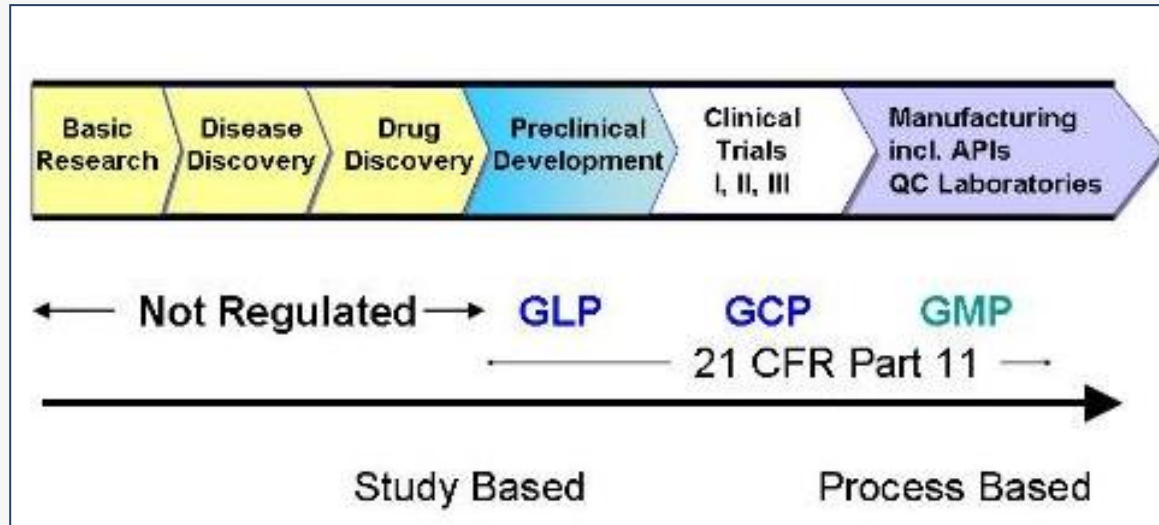
Доклиническое исследование – это ?

Экспериментальные
исследования
потенциальных
лекарственных средств

Оценка
безопасности



Этапы создания лекарственного средства: регулируемые и нерегулируемые доклинические исследования



GLP

- Неклинические исследования **безопасности** разрабатываемых лекарственных средств
- Разработка пестицидов для С/Х
- Разработка токсических веществ
- Безопасность пищевых добавок и красителей
- Испытание веществ на их взрывоопасность
- Испытание мед. приборов

~~GLP~~

- Фундаментальные исследования
- Разработка новых аналитических методов
- Хим. тесты для получения спецификаций продуктов для питания

GLP в мире: сфера применения



Nonclinical laboratory study means *in vivo* or *in vitro* experiments in which test articles are studied prospectively in test systems under laboratory conditions **to determine their safety**. The term does not include studies utilizing human subjects or clinical studies or field trials in animals. The term does not include basic exploratory studies carried out to determine whether a test article has any potential utility or to determine physical or chemical characteristics of a test article.

Неклиническое лабораторное исследование означает *in vivo* или *in vitro* эксперименты, проводимые в лабораторных условиях с использованием тест-систем **для определения их безопасности**.

Термин **НЕ включает** исследования,

- Выполняемые на людях
- Клинические исследования
- Полевые испытания на животных

Термин **НЕ включает** базовые поисковые исследования, проводимые для определения потенциальной полезности или определения физических или химических характеристик тестируемого.

GLP в мире: сфера применения

Регулируемые (GLP) и нерегулируемые неклинические исследования



Non-clinical health and environmental safety study, henceforth referred to simply as "study", means an experiment or set of experiments in which a test item is examined under laboratory conditions or in the environment to obtain data on its properties and/or its safety, intended **for submission to appropriate regulatory authorities**.

Неклиническое исследование для оценки безопасности здоровья человека и окружающей среды, далее просто «исследование», означает эксперимент или набор экспериментов, в которых тестируемый объект исследуется в лабораторных условиях или в окружающей среде для получения данных о его свойствах и / или его безопасности, которые предназначены **для представления в соответствующие контролирующие органы**.

GLP в мире: сфера применения

GENERAL DISTRIBUTION

OCDE/GD(95)67

OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND
COMPLIANCE MONITORING

Number 3 (Revised)

GUIDANCE FOR GLP MONITORING AUTHORITIES
REVISED GUIDANCE FOR THE CONDUCT OF LABORATORY INSPECTIONS AND
STUDY AUDITS

ENVIRONMENT MONOGRAPH NO. 111

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT

Paris 1995

COMPLETE DOCUMENT AVAILABLE ON OLIS IN ITS ORIGINAL FORMAT

Inspections for compliance with GLP Principles may take place in any **test facility generating health or environmental safety data for regulatory purposes**. Inspectors may be required to audit data relating to the physical, chemical, toxicological or ecotoxicological properties of a substance or preparation. In some cases, Inspectors may need assistance from experts in particular disciplines.

Доклинические (неклинические) исследования

Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017)

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе

40) **доклиническое исследование лекарственного средства** - биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.


Статья 10. Разработка лекарственных средств

1. Разработка лекарственных средств включает в себя **поиск** новых фармакологически активных веществ, последующее **изучение их лекарственных свойств**, **доклинические исследования**, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов.

Статья 11. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения

1. Доклиническое исследование лекарственного средствав целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.
2. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. (в ред. Федерального закона от 22.12.2014 N 429-ФЗ)

Доклинические (неклинические) исследования



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(Минздрав России)

П Р И К А З

Москва

Об утверждении
Правил надлежащей лабораторной практики

1 апреля 2016 г.

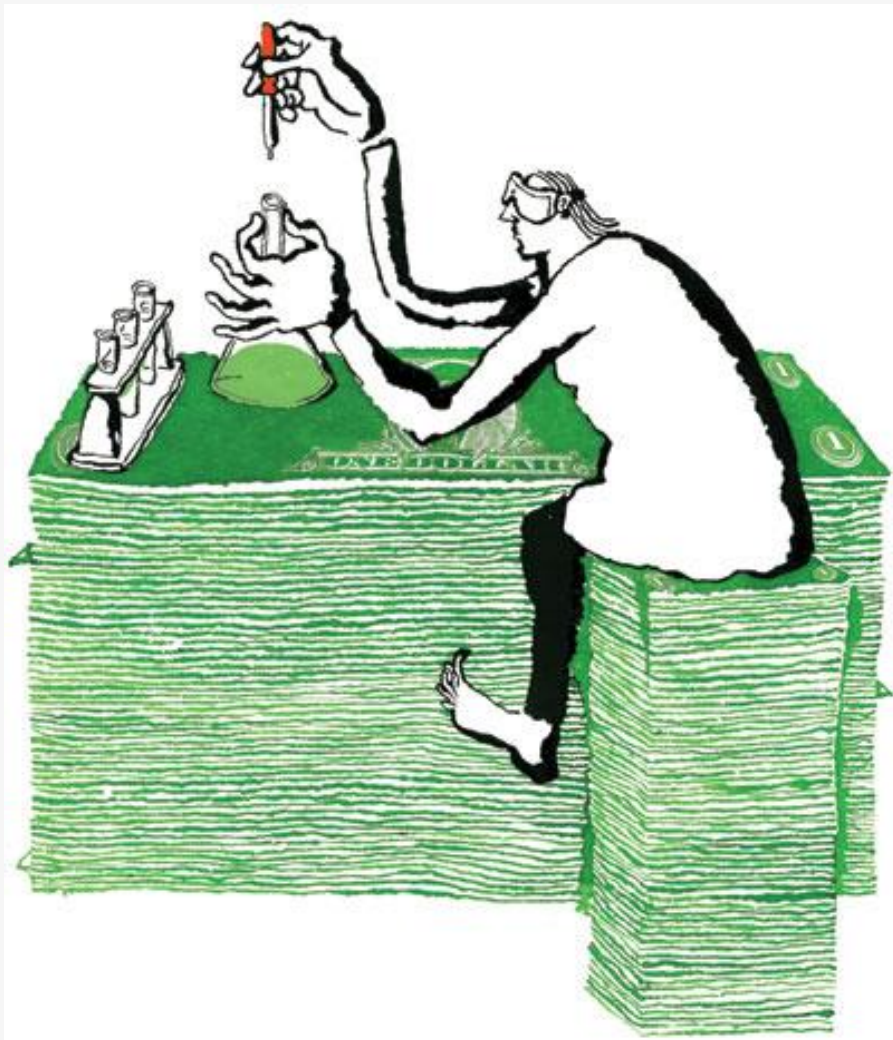

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЗАРЕГИСТРИРОВАНО
Регистрационный № *43232*
от *"15 августа 2016"*
№ *1994*

3. Доклиническое исследование осуществляется посредством химических, физических, биологических, микробиологических, фармакологических, токсикологических и других экспериментальных исследований или серий исследований по изучению исследуемого вещества, лекарственного средства или физического воздействия, средств, методов и технологий профилактики, диагностики и лечения заболеваний путем применения научных методов оценок в целях изучения специфического действия и (или) доказательств безопасности для здоровья человека.

GLP: СССР/Россия

1991	« <u>Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)</u> »: РД 64-126-91 Министерство медицинской промышленности СССР (Пр. №154 от 17.05.91)	Введены (норм. документ) 01.01. 1992
2000	Отраслевой план стандартизации на 2000 г. - подготовка и утверждение отечественного варианта Правил GLP (ГОСТ «Правила доклинических исследований <u>новых лекарственных средств для медицины и ветеринарии</u> »	НЕ РЕАЛИЗОВАНО
2000	«Правила доклинических исследований безопасности и эффективности фармакологических веществ (ПДИ) - Правила качественной лабораторной практики в РФ . В кн. "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ".. Москва, 2000.	ИЗДАНЫ, НО НЕ УТВЕРЖДЕНЫ
2003	« <u>Правила лабораторной практики (GLP) в Российской Федерации</u> ». МЗ РФ (Приказ №267 от 19.06.2003)	отменены
2009	« <u>Принципы надлежащей лабораторной практики</u> » (ГОСТ Р 53434) Федеральное агентство по тех. регулированию и метрологии (Приказ №544ст от 02.12.2009)	ГОСТ (нац. стандарт РФ)
2010	« <u>Правила лабораторной практики</u> ». Утверждены МЗ и соцразвития РФ (Приказ N 708н от 23.08.2010)	отменены
2011	<u>Правила надлежащей лабораторной практики Таможенного Союза Good laboratory practice (GLP)</u> . Комиссия Таможенного союза (Приложение к решению от 2.03.2011 г. № 564)	ПРОЕКТ меж-государственного стандарта
2016	« <u>Правила надлежащей лабораторной практики</u> » лекарственных препаратов для медицинского применения МЗ РФ (Приказ №199н от 01.04.2016)	Зарегистрирован 15.08.2016

Неоправданно широкое применение GLP – потеря времени и ресурсов



- увеличение продолжительности исследования (в 4-5 раз)
- увеличение стоимости исследования (в 2-10 раз)
- затруднен поиск оптимальных методов исследования (ранние фазы развития ЛС)
- уход «исследователей» из экспериментальной практики

Лабораторные исследования биологически активных соединений на экспериментальных животных

НЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Регулируемые GLP

Цель: оценка безопасности
НЕТ НАУЧНОЙ ГИПОТЕЗЫ

План/протокол исследования:
соответствует регламенту исследования (стандартен). Изменения утверждаются согласованным доп. протоколом (ошибки)

Итог выполнения: Регистрационное досье (допуск к клиническим испытаниям)

Основания для заключения контракта:
* Наличие аккредитации

Нерегулируемые GLP

Цель: поиск и доказательство специфической активности/гипотезы
ЕСТЬ НАУЧНАЯ ГИПОТЕЗА

План/протокол исследования:
Предлагается исследователем и/или согласуется со спонсором (изменения – выбор исследователя, учет и фиксация ошибок)

Итог выполнения:
Научная статья, патент (открытие)

Основания для заключения контракта:
* Научный потенциал лаборатории
* Результаты инспекции



Системы контроля качества исследований, нерегулируемых GLP

- The **2006 WHO Handbook** “Quality Practices in Basic Biomedical Research. WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases



- The **2006 BARQA** “Guidelines for Quality in Non-Regulated Research. BARQA Publications. Suffolk, UK 2006.



The British Association
of Research Quality
Assurance (1977)



- The **2007 ISO Standard 15189** “Medical Laboratories—Particular Requirements for Quality and Competence”
- The **2005 ISO Standard 17025** for Uncertainty Measurement for Laboratories



International Organization for
Standardization (1946)

Стандарты качества исследований биологически активных соединений

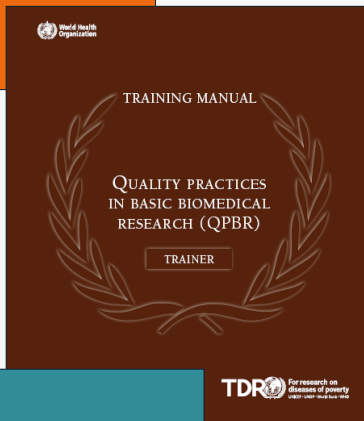
Этап	Задачи	Методы	Стандарт
1А Открытие <i>per se</i>	Выявление терапевтического потенциала у соединения	<ul style="list-style-type: none"> Анализ доступной литературы или традиционной практики; Систематический скрининг 	QPBR Quality practices in basic biomedical research
1В Переходные исследования	Характеристика активного фармацевтического ингредиента	<ul style="list-style-type: none"> In vitro и in vivo исследования 	
1С Нерегулируемые неклинические исследования	Доказательство биологической активности соединения – «доказательство принципа» и оценка терапевтического потенциала	<i>In vitro</i> и <i>in vivo</i> исследования: <ul style="list-style-type: none"> Кинетические исследования на интактных животных; Рецепторное связывание Экспериментальные модели заболеваний Модели поведения животных 	
2 Регулируемые неклинические исследования	Доказательство безопасности для здоровья человека и окружающей среды	<i>In vitro</i> и <i>in vivo</i> исследования в соответствии с национальными требованиями: <ul style="list-style-type: none"> токсичность при однократном введении; токсичность при повторном введении; Репродуктивная токсичность (влияние на фертильность, токсичность для эмбриона и плода, тератогенность, пери- и постнатальной токсичность) Мутагенный потенциал; Канцерогенный потенциал; Токсикокинетика (фармакокинетические исследований); Фармакодинамические исследования (фармакология безопасности); Местнораздражающее действие, в том числе фототоксичность, исследование сенсibilизации, привыкание и / или снятие эффектов лекарственных препаратов. 	GLP Good laboratory practice

Стандарт качества QPBR: сфера применения

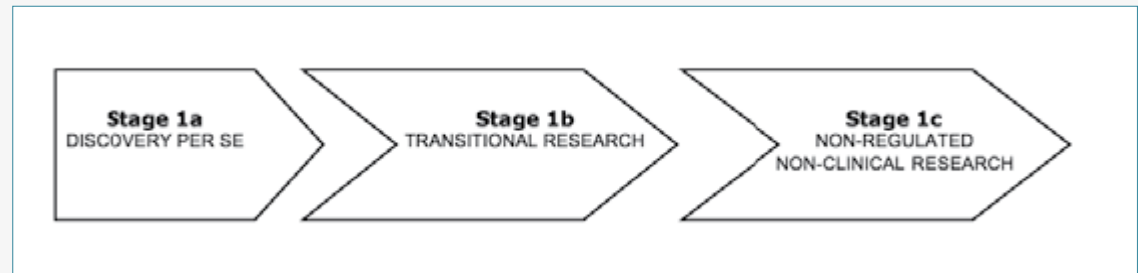
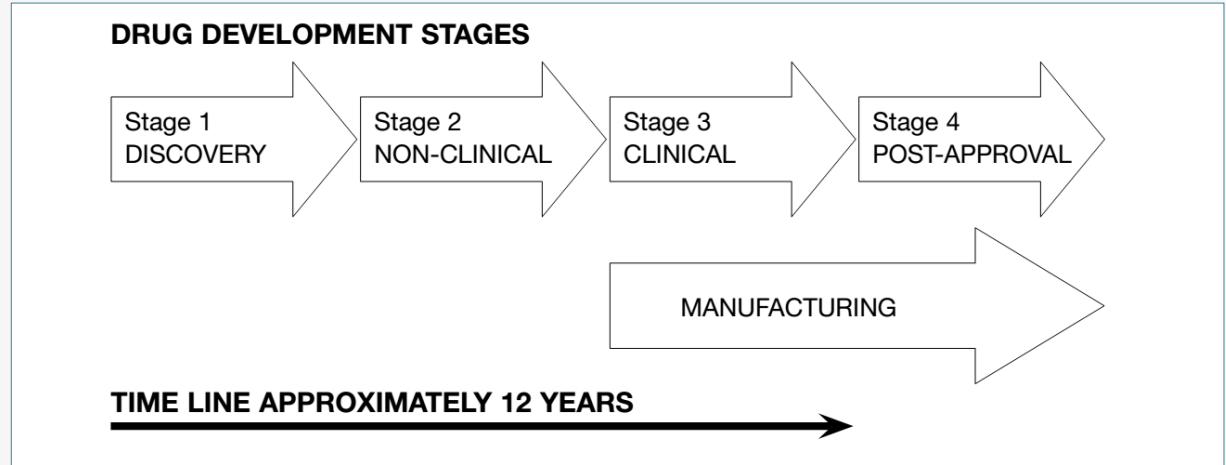
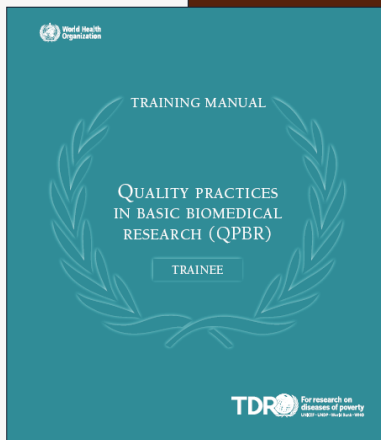


2001
2006

2010



2010



STAGE 1

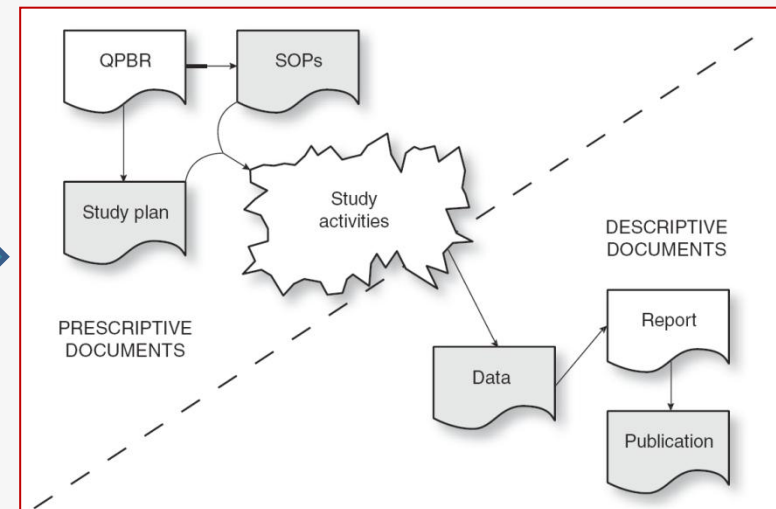
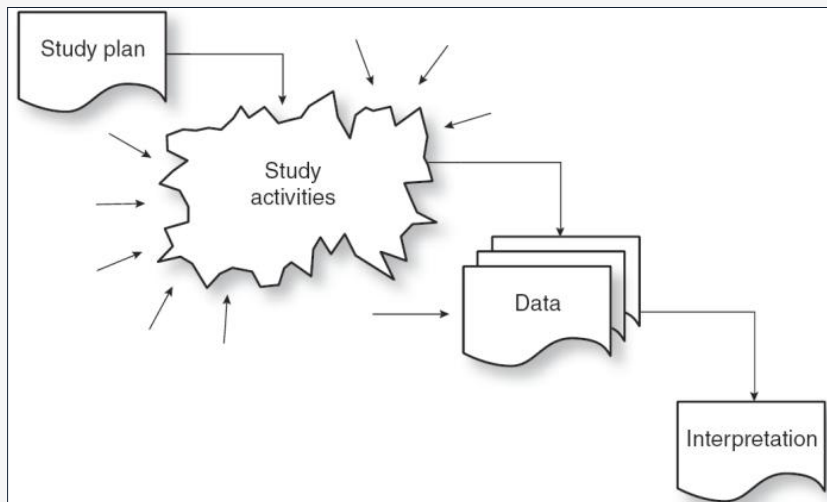
The first stage, the discovery of a potential NME, is not covered by a regulatory standard, nor are studies that demonstrate proof of concept. The WHO has recently published guidance on this early research phase: Quality Practices in Basic Biomedical Research – QPBR.

ЦЕЛЬ QPBR:

**УМЕНЬШЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ДАННЫХ
 ЗА СЧЕТ КОНТРОЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
 ПРОЦЕССОВ**
 (уменьшение количества неучитываемых
 факторов, использование адекватных
 контролей)



- УМЕНЬШЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛОЖНОНЕГАТИВНЫХ И ЛОЖНОПОЗИТИВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ
- ПОЛУЧЕНИЕ ПОВТОРЯЕМЫХ И ВОСПРОИЗВОДИМЫХ ДАННЫХ
- ОТСУТСТВИЕ ПРОБЛЕМ ИНТЕРПРЕТАЦИИ
- ПОЛУЧЕНИЕ ДАННЫХ, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ
- УМЕНЬШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЖИВОТНЫХ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ



Составляющие качества научного исследования

- **КАЧЕСТВО НАУЧНОЙ ГИПОТЕЗЫ**
- **КАЧЕСТВО ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ**

	Sound science?	Quality practices?	Results acceptable?
Study 1	x	x	<i>NO</i>
Study 2	x	✓	<i>NO</i>
Study 3	✓	x	<i>NO</i>
Study 4	✓	✓	YES

TABLE OF CONTENTS

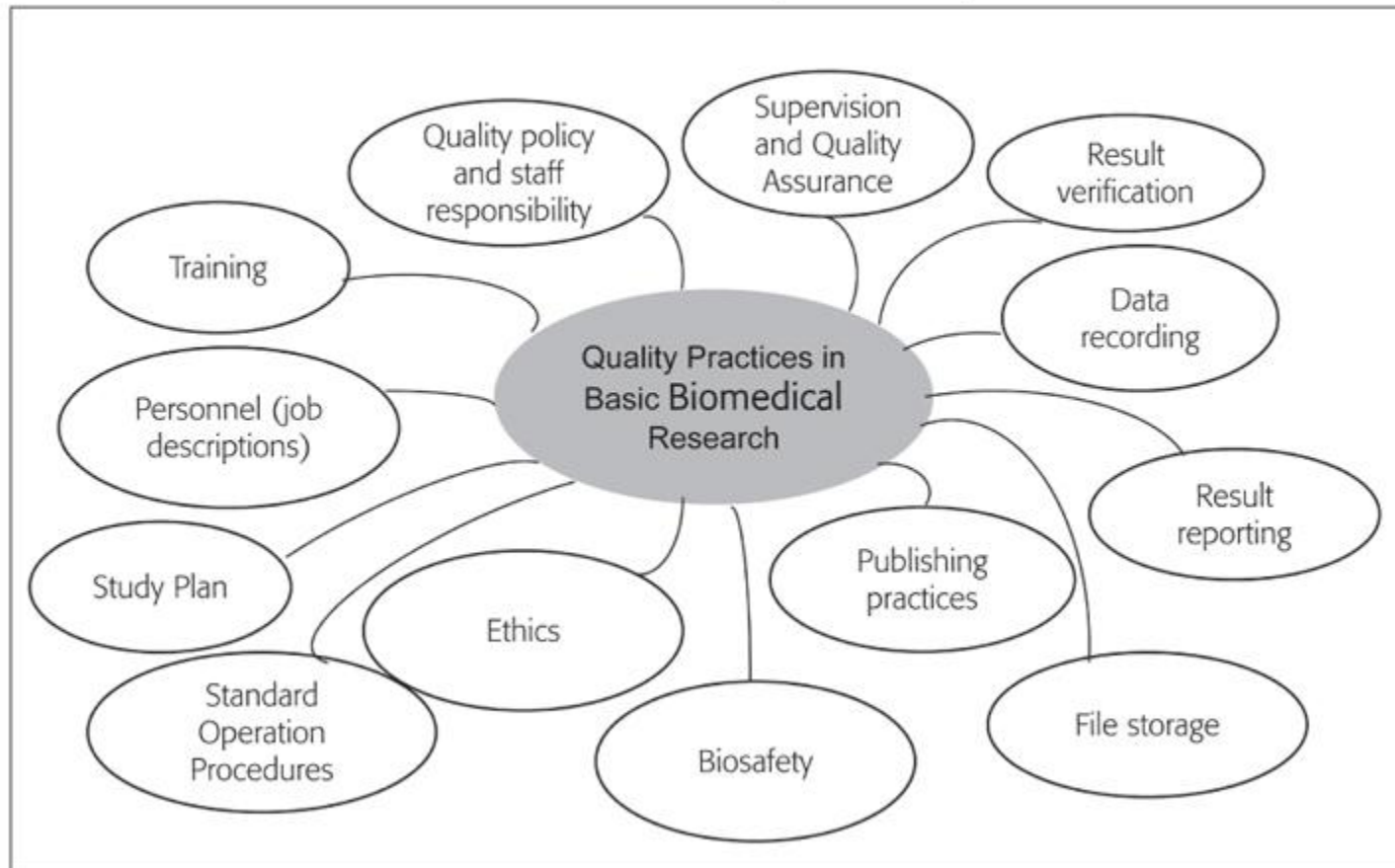
FOREWORD	7
SCOPE AND PRINCIPLES	11
1. INTRODUCTION TO QUALITY PRACTICES IN BIOMEDICAL RESEARCH	13
2. WHAT IS BASIC BIOMEDICAL RESEARCH?	17
2.1 Basic biomedical research: drug development model	17
2.1.1 <i>Stage 1a: discovery per se</i>	18
2.1.2 <i>Stage 1b: transitional research</i>	18
2.1.3 <i>Stage 1c: non-regulated, non-clinical research</i>	18
2.2 Basic biomedical research other than drug development	18
2.2.1 <i>Stage 1a: discovery stage per se</i>	19
2.2.2 <i>Stage 1b: transitional research</i>	19
2.2.3 <i>Stage 1c: practical proof of principle (POP) stage</i>	19
3. WHAT IS QUALITY IN RESEARCH?	25
3.1 Relationship between study and data	27
3.2 Data, records and report	28
3.3 Reproducibility	29
3.4 The purpose of quality practices	29
4. THE QUALITY PRACTICES IN BASIC BIOMEDICAL RESEARCH	31
4.1 Organization	31

of contents

4.1.1 Quality policy and staff responsibility	31
4.1.2 Personnel and training	33
4.2 Physical resources	34
4.3 Documentation	35
4.3.1 Prescriptive documents: research proposals and study plans	37
4.3.2 Standard operating procedures	40
4.3.3 Descriptive documents: good record keeping	43
4.3.4 Use of notebooks	45
4.3.5 Reporting results	47
4.3.6 Storage and archiving of records	49
4.4 Supervision/quality assurance	50
4.4.1 Reviewing staff qualifications	50
4.4.2 Verification of results	51
4.4.3 Evaluation and review of final report	52
4.5 Publishing practices	53
4.5.1 Reporting the results in smaller, separate publications	54
4.5.2 Publishing negative results	54
4.5.3 Assigning credit to contributors	55
4.5.4 List of authors	55
4.5.5 Choice of publishing forum	55
4.5.6 Patents and scientific publishing	56
4.6 Ethical considerations	57
4.6.1 Biosafety	59
5. CONCLUSIONS	61

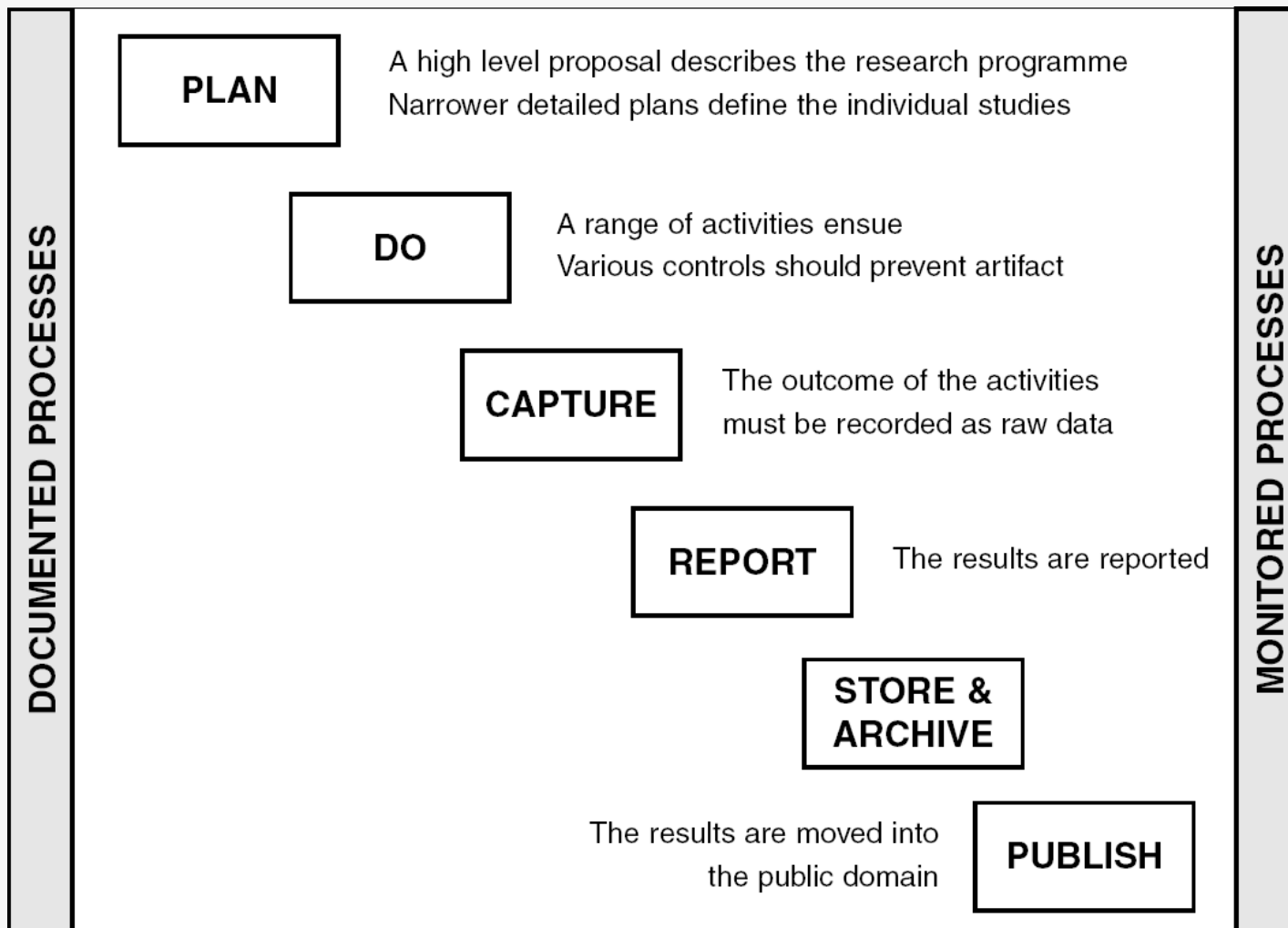
Стандарт качества QPBR: контролируемые процессы

Figure 1
Quality parameters evaluated according to the Handbook of quality practices in basic biomedical research (WHO, 2006)



Source: Elaborated by the author.

• КАЧЕСТВО ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ



«GOOD INSTITUTIONAL PRACTICES»:

Администрации учреждения, выполняющему экспериментальные исследования:

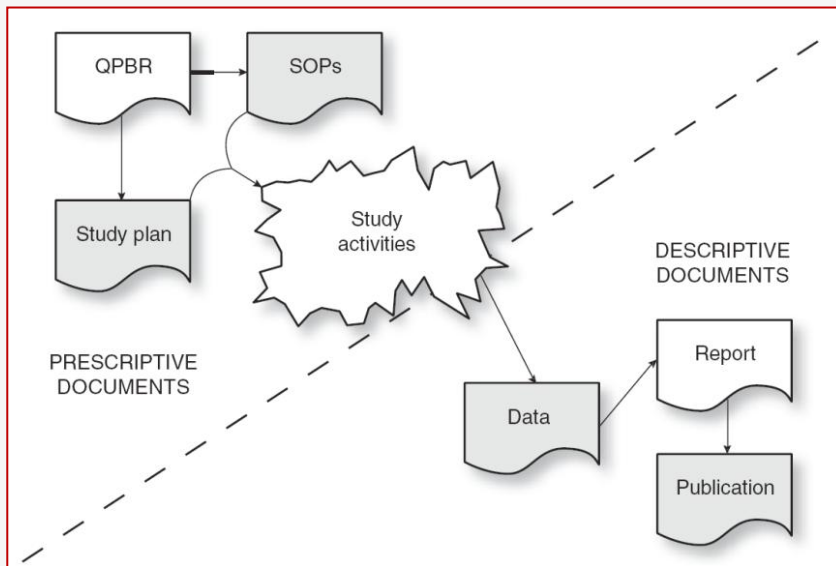
- ❖ Следует иметь документ (политику) с описанием стандартов качества, который должен
 - применяться ко всем сотрудникам в проведении экспериментальных работ,
 - очерчивать обязанности на различных организационных уровнях
 - определять механизмы, с помощью которых администрация организации, обеспечивает применение заявленных стандартов и контроль их выполнения.

- ❖ Обеспечивать адекватные условия работы (планировка помещений и поддержание технического состояния), позволяющие получать качественные данные.

- ❖ Определять круг обязанностей и уровень подготовки персонала (документально), обеспечивать финансовую поддержку образования и подготовки кадров.

ДОКУМЕНТАЦИЯ:

- предписывающая
- описывающая



Стандартные операционные процедуры (СОП)

- Стандартные методы, использование оборудования и пр.
- Проведение исследований (критические вопросы дизайна исследования, учет данных и написание отчета)
- Общие вопросы администрирования (безопасность, поддержание санитарного состояния, учет персональных данных сотрудников и пр.)

STANDARD OPERATING PROCEDURE

LOGO

Title: **pH meter operation and maintenance**

SOP no: **001**

Edition no: **01**

Business process: **Pharmacology**

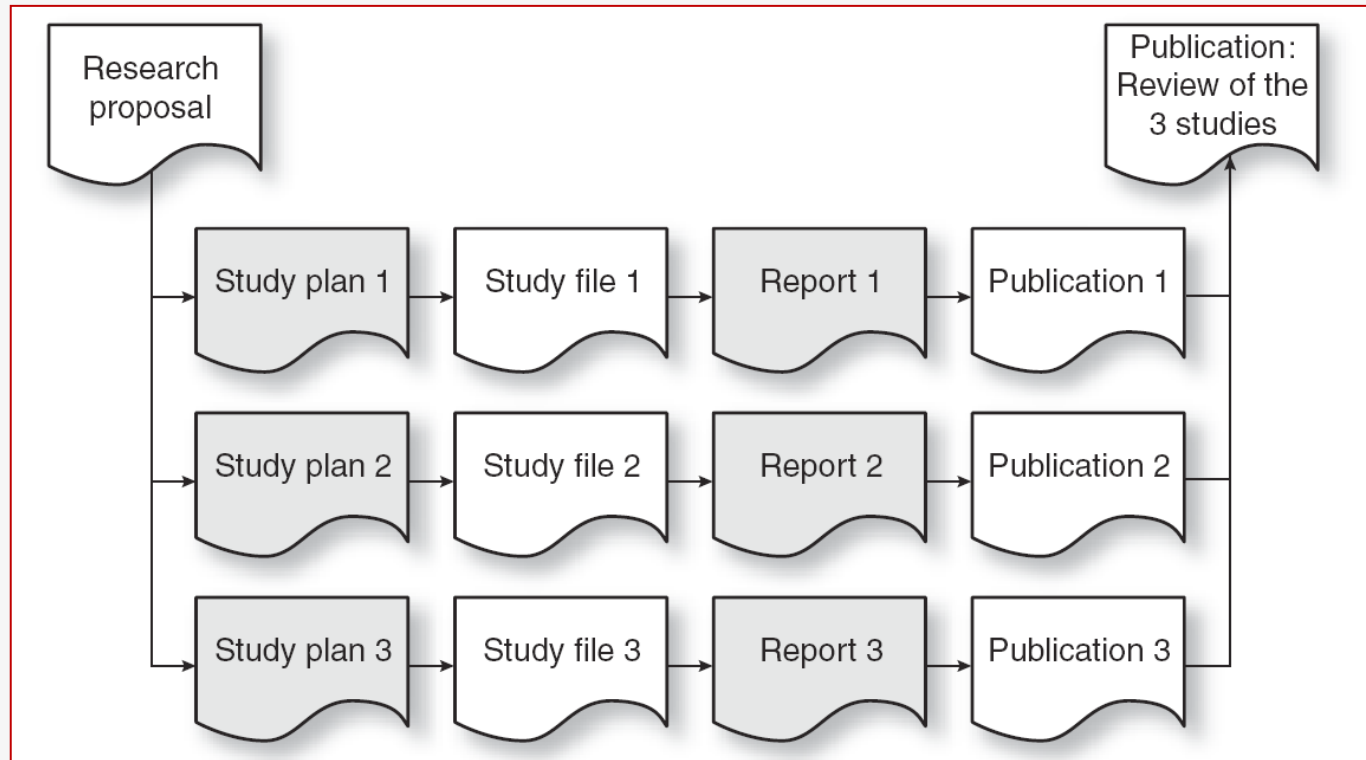
Project: all

Topic: Apparatus

Applies to: **Therapeutic drug monitoring and pharmacology laboratory**

Valid from: 15 May 2005

1. Introduction	3
2. Responsibilities	3
3. Procedures	3
3.1 Materials	3
3.1.1 Equipment	3
3.1.2 Reagents	4
3.1.3 Disposables	4
3.2 Preparation of reagents	4
3.3 pH-meter operation and maintenance	4
3.3.1 Operation	4
3.3.1.1 Making a measurement with the M90	4
3.3.1.2 Operating Hints	5
3.3.2 Calibrating the M90	5
3.3.3 pH sensor information	6
3.3.4 Precautions and limitations:	6
3.3.5 Maintenance and troubleshooting:	6
3.3.6 Display codes and problem-solving:	7
4. Records and archives	7
5. Definitions and abbreviations	8
6. References	8
7. Change Log	8
8. Appendices	8



- Достаточность данных для публикации (1 исследование – 1 публикация)
- Список авторов (автор и принципиальный автор)
- Выбор способа представления данных (какой журнал, какой доклад и пр.)

Спасибо за внимание!



belozertseva@gmail.com