

УДК 615.01

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАДЛЕЖАЩЕГО КАЧЕСТВА ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РОССИИ

А.И. Селезнева^{1*}, С.В. Глембоцкий¹, С.В. Поляков¹, М.Н. Макарова²,
В.Г. Макаров², А.А. Чурин³

Резюме. Главной целью доклинических исследований является создание эффективных, качественных и безопасных лекарственных средств (ЛС). Задача доклинических исследований – получение исчерпывающей информации, достоверных и воспроизводимых результатов. В статье представлен обзор современных нормативных документов, регламентирующих качество доклинических исследований, акцентировано внимание на наиболее важной информации, содержащейся в этих документах, и даны рекомендации специалистам. Внимательное и обоснованное применение правил, рекомендаций и исполнение требований нормативных документов специалистами, вовлеченными в процесс разработки лекарственных средств, позволяют получить достоверные, полные и качественные результаты доклинических исследований. Это исключительно важно как для планирования и проведения последующих клинических испытаний, так и с точки зрения целесообразности продолжения разработки.

Ключевые слова: доклинические исследования, разработка лекарственных средств, качество.

ANALYTICAL REVIEW OF THE NORMATIVE BASE TO PROVIDE THE GOOD QUALITY OF PRECLINICAL STUDIES IN RUSSIA

A.I. Selezneva^{1*}, S.V. Glembotsky¹, S.V. Polyakov¹, M.N. Makarova², V.G. Makarov², A.A. Churin³

Abstract. The main goal of preclinical studies is the development of effective, high-quality and safe drugs. The task of preclinical studies is to obtain exhaustive information, reliable and reproducible results. The article presents an overview of modern normative documents regulating the quality of preclinical studies, focuses attention on the most important information in these documents and gives recommendations to specialists. A careful and reasonable application of the rules, guidelines and implementation of requirements of regulatory documents by experts involved in the process of drug development, allow to obtain reliable, complete and qualitative results of preclinical studies. This is extremely important both for planning and conducting subsequent clinical trials, and for evaluation of the desirability of continuing the project of development.

Keywords: preclinical studies, drug development, quality.

1 – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП»), 109044, Россия, Москва, Лавров переулок, 6

2 – ЗАО «НПО «Дом фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, ул. Заводская, 3, к. 245

3 – НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, 634028, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 3

1 – State Institute of Drugs and Good Practices, 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia

2 – Scientific and Production Association «House of Pharmacy», 3, bd. 245, v. Kuzmolovsky, Vsevolozhsk district, Leningrad region, 188663, Russia

3 – E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, 3, Lenin av., Tomsk, 634028, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: arina_selezneva@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Современная фармацевтическая отрасль получила интенсивное развитие в этом и в прошлом веках. Однако, помимо выдающихся открытий в области медикаментозной терапии, в истории фармацевтики нашлось место и серьезным трагедиям, связанным с недостаточно полным изучением безопасности лекарственных средств. Так, в 1937 году произошла лекарственная трагедия в США: погибло 107 человек при использовании жидкого сульфаниламида, содержащего полиэтиленгликоль. В 1954 году во Франции погибло 100 человек в результате использования сталинона, содержащего свинец,

при лечении ожогов. В начале 1960-х годов в Европе и США разыгралась «талидомидовая трагедия», в результате которой пострадало более 10 тысяч человек [1]. В результате этих событий стала очевидна необходимость совершенствования регулирования качества и полноты исследований лекарственных средств и началось формирование нормативной базы для доклинических и клинических исследований. Специалисты ФБУ «ГИЛС и НП» в области разработки и регистрации лекарственных средств совместно с партнерскими исследовательскими центрами ЗАО «НПО «Дом фармации» и НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольд-

берга осуществили обзор современных нормативных документов, регламентирующих качество доклинических исследований. Был проведен анализ отечественных и некоторых зарубежных требований, выделены главные указания, содержащие информацию о надлежащем качестве доклинических исследований. Данный обзор не затрагивает область доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, качество которых также регулируется ГОСТ 33044-2014 [2], так как рекомендации и требования к этому виду лекарственных средств (ЛС) продолжают модифицироваться и дополняться.

Надлежащее качество доклинических исследований обеспечивается не только соблюдением ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», который является основополагающим, но также возможностью и способностью российских испытательных лабораторий выполнять исследования и подтверждать их достоверность качественными отчетными документами, ценными для последующих этапов разработки и регистрации лекарственных средств.

Высокое качество доклинических исследований обеспечивает безопасность добровольцев, снижает затраты на следующие этапы и страховые риски, обеспечивает качество ЛС, их эффективность и безопасность. Грамотное обращение с нормативными документами позволяет обеспечить высокое качество доклинических исследований с минимальными вложениями.

Главной целью доклинических исследований является создание эффективного, качественного и безопасного ЛС. Задачей доклинических исследований является получение достоверного и воспроизводимого результата. Ведущий нормативный документ РФ в этой области – 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [3]. Пункты 1 и 2 ст.11 данного закона гласят: «Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства», «Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти» [3]. Таким образом, основополагающими нормативными документами в области разработки ЛС являются ФЗ-61 и ГОСТ 33044-2014. Однако ответы на вопросы, не освещенные в этих документах, могут быть получены из других национальных и международных стандартов, смысл которых не противоречит ФЗ-61 и ГОСТ 33044-2014.

Основные факторы, влияющие на качество доклинических исследований и описанные в нормативных документах, – это помещения, оборудование, тест-системы, качество тестируемых объектов и методы работы с ними, система управления персоналом и его квалификация, организация внутреннего и внешнего контроля и обеспечения качества исследований, правила документооборота, а также гуманное обращение с животными. Эти и некоторые другие факторы рассмотрены ниже с точки зрения применимых к ним нормативных документов и исполнения их рекомендаций на практике.

ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

Для обеспечения надлежащего качества доклинических исследований необходимо наличие вивария, способного обеспечить оптимальное содержание животных и отсутствие влияния условий содержания и состояния оборудования вивария на ход исследования и его результаты.

Основные требования и рекомендации к помещениям для содержания животных, для проведения экспериментов, хранения данных, образцов, кормов и других материалов, помещениям для персонала регулируются с помощью следующих документов: ГОСТ 33044-2014 [2], ГОСТ 33215-2014 [3], ГОСТ 33216-2014 [4], ГОСТ 33217-2014 [5], ГОСТ 33218-2014 [6], ГОСТ 33219-2014 [7], СП 2.2.1.3218-14 [8], Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [9] и отчасти постановлением Правительства РФ от 17 декабря 2013 г. № 1172 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития» [10].

Помещения должны быть устроены таким образом, чтобы влияние на ход исследований отсутствовало или было минимальным. Требования к помещениям, соблюдение которых может повлиять на качество доклинических исследований, следующие.

1. Условия содержания животных: в помещениях по обслуживанию и содержанию животных температура воздуха обеспечивается в пределах 20–26 °С (для мышей, крыс, песчанок, морских свинок), 16–22 °С (для кроликов), 18–29 °С (для кошек, собак и приматов), относительная влажность воздуха – в пределах 30–70 процентов, воздухообмен – 15–20 воздухообменов в час.
2. Площадь пола на одно животное нормируется исходя из минимальной для каждого вида животного определенной массы тела. Актуальные площади пола представлены в Директиве 2010/63/EU.

3. Максимальное разделение помещений по принципу «чистое/грязное», исключающее встречные или перекрестные потоки перемещения оборудования, инвентаря, материалов, персонала вивария, лабораторных животных. К «грязным» помещениям относятся: помещения изоляторов, предназначенные для содержания подозрительных по инфекционным заболеваниям животных или больных животных; помещение (или отделение) для мойки и дезинфекции оборудования и инвентаря; холодильное помещение или холодильная камера для сбора и хранения трупов животных, отходов; помещения для персонала вивария (душевая, туалет и гардеробная).
4. Обеспечение раздельной вентиляции «чистых» и «грязных» помещений.
5. Максимальная изоляция отдельных комнат/зон по направлению деятельности: архив (тестируемые объекты, биологические образцы, документация), комнаты для хранения кормов, подстила, инвентаря для содержания и обеспечения животных, комнаты для хранения химических веществ и реагентов, помещения для получения и хранения тестируемых объектов и приготовления их растворов с носителем, помещения для содержания животных (по видам отдельно), помещения для проведения экспериментальных манипуляций и диагностических процедур у животных, помещения для исследования биологических образцов, изолятор для больных животных. Офисные помещения для работы персонала должны предполагать автономный вход и выход без захода в виварий.

Отдельные комнаты/зоны помещений должны быть маркированы на входе и иметь ограниченный список сотрудников, имеющих доступ.
6. Рекомендуется изоляция помещений не только по направлению деятельности внутри организации, но и изолированное проведение каждого исследования и/или проекта. Помещения для экспериментальных животных должны позволять раздельное содержание различных видов животных и животных одного вида, используемых для исследования различных лекарственных средств.
7. С точки зрения устройства вивария важны требования к материалам отделки, главные из которых безвредность для человека и животных, возможность качественной очистки/мытья, дезинфекции и устойчивость к механическому повреждению. Материалы, из которых изготовлены поверхности, не должны наносить вреда здоровью животных и должны исключать возможность ранения животных.
8. Безопасными должны быть также все реагенты, применяемые для мытья и обеззараживания помещений. Уборка помещений должна осуществляться ежедневно с применением закрепленного за конкретным помещением инвентаря с соответствующей маркировкой для предотвращения перекрестной контаминации.
9. Несовместимые виды животных, например хищники и жертвы, или животные с различными требованиями к среде обитания не должны содержаться в одном помещении. Хищники и жертвы должны содержаться за пределами видимости, слышимости или распространения запахов друг друга.
10. При организации сбора, временного хранения, обеззараживания, обезвреживания и транспортировки отходов, образующихся при осуществлении деятельности в виварии, должны соблюдаться санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими и биологическими отходами. Необходимо обеспечить соответствующие условия для сбора, хранения и вывоза отходов, а также процедур их обезвреживания и последующей транспортировки, так чтобы выполнение этих процедур не могло повлиять на ход и результат исследований.
11. Оборудование, используемое при проведении доклинических исследований, должно своевременно проходить техническое обслуживание, калибровку, поверку и при необходимости валидацию. На каждый прибор необходим индивидуальный журнал. Вместе с тем у исследователей, как правило, отсутствует четкое понимание необходимости применения валидации к тому или иному оборудованию (процессу), так как отсутствуют четкие и понятные руководства на этот счет. По этой причине в разных исследовательских центрах данный вопрос имеет разную трактовку.

Следует отметить, что в последних ГОСТах, а именно в ГОСТ 33215-2014 [3], ГОСТ 33216-2014 [4], ГОСТ 33217-2014 [5], ГОСТ 33218-2014 [6], ГОСТ 33219-2014 [7], наиболее детально и полно описаны требования к помещениям, условиям содержания и ухода за животными соответственно виду животных с обоснованием этих требований.

ТЕСТ-СИСТЕМЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Получение достоверных, информативных и качественных результатов зависит от грамотного выбора тест-системы для доклинических исследований ЛС. При разработке инновационного ЛС выбор

тест-системы начинается еще с момента поиска мишеней фармакологического действия. Это могут быть модели *in vitro*, *in silico*, *ex vivo* и *in vivo*. В соответствии с выбранной мишенью необходимо осуществлять и выбор тест-системы для оценки эффективности ЛС. Для исследования безопасности, как правило, важен выбор релевантных видов животных. При правильном подборе тест-системы результаты доклинических исследований позволяют вовремя определить будущий потенциал (польза/риск) нового ЛС, выбрать наиболее перспективных кандидатов в ЛС, грамотно экстраполировать дозы в клинические исследования.

Выбор тест-системы и методов исследования определяется (но не ограничивается) рекомендациями следующих документов:

- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая [11];
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть вторая [12];
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I [13];
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том II [14];
- H. Vogel (ed.). Drug discovery and evaluation: pharmacological assays [15];
- ГОСТ Р 57146-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Изучение канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ [16];
- ГОСТ Р 57130-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследование генотоксичности и интерпретация полученных данных [17];
- ГОСТ Р 57147-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования противоопухолевых лекарственных средств [18].

В перечисленных выше документах описаны возможные для выбора тест-системы и методы исследований, анализа данных, варианты экстраполяции данных на человека и некоторые рекомендации по представлению результатов исследований.

Особое внимание следует уделить выбору доз для исследования и способу применения ЛС.

Качество доклинических исследований, их информативность и полнота во многом определяют с уровнем квалификации специалистов, опреде-

ляющих дизайн исследования, выбор тест-систем и методов.

Многие тест-системы (в особенности это касается моделей *in vitro*, *in silico* и *ex vivo*) должны быть валидированы или верифицированы.

В соответствии с принципами Good Manufacturing Practice (GMP) принято определение, согласно которому валидация – это формулирование доказательства того, что реализация или использование всех процессов, процедур, оборудования, сырья, продуктов, видов деятельности или систем позволяет достигать ожидаемых результатов. Валидация необходима для аналитических методик, которые используются в ходе доклинических исследований ЛС. И здесь мы вплотную подходим к нормативным требованиям Международной организации по стандартизации, ИСО (International Organization for Standardization, ISO), документы которой также регламентируют качество доклинических исследований. Валидация аналитических методов, используемых в доклинических исследованиях, определяется ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений» [19]. Согласно ГОСТу аналитическую методику оценивают по следующим параметрам: правильность, сходимости, межлабораторная воспроизводимость, устойчивость, линейность, предел количественного определения, предел обнаружения, специфичность.

При выборе в качестве тест-системы лабораторных животных для обеспечения надлежащего качества исследований важно, чтобы выборка была равномерной и результаты исследований не зависели от индивидуальных различий параметров животных, а также от человеческого фактора. Ключевую роль в обеспечении оптимальной выборки животных играет рандомизация. Правильно проведенная рандомизация экспериментальных животных обеспечивает репрезентативность выборки и позволяет с уверенностью распространять результаты конкретного исследования на генеральную совокупность [20, 21].

Здоровье животных (исходное состояние животных при поступлении из питомника и поддержание здоровья животных после поступления) является одним из ведущих факторов, определяющих качество доклинических исследований.

Согласно «Ветеринарно-санитарным правилам содержания опытных (лабораторных) животных в вивариях научно-исследовательских институтов, станций, лабораторий, учебных заведений, а также в питомниках» [22] пополнение вивария животными разрешается только из питомников и вивариев, благополучных по инфекционным болезням. Благо-

получие животных, завозимых для пополнения вивария из других городов или районов, подтверждается ветеринарным свидетельством. На животных, приобретенных в том же городе или районе, получают справку главного ветеринарного врача города (государственного ветеринарного инспектора района).

В требованиях ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» нет указаний о необходимости использования для доклинических исследований SPF-животных (Specific Pathogen Free). Рекомендации по использованию животных с SPF-статусом озвучены организацией Federation for Laboratory Animal Science Associations (FELASA) [23].

Доклинические исследования могут осуществляться с использованием конвенциональных животных. Мониторинг состояния их эпидемиологического благополучия и здоровья необходимо для обеспечения качества доклинических исследований. Составление и выполнение программы необходимых для этого мероприятий должно быть обеспечено главным ветеринарным врачом вивария.

Здоровье животных зависит от многих факторов их содержания. Например, необходимо подвергать нормированию корма, которые животные получают в пищу. Одним из ключевых нормативных документов, используемых для выбора оптимального корма для грызунов, является ГОСТ Р50258-92 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия» [24].

Необходимые требования к качеству воды для животных описаны в ГОСТ 51232-98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества» [25]. Необходимо создание условий в виварии, обеспечивающих запас питьевой воды для животных на случай экстренных ситуаций.

Немаловажным фактором качественного выполнения исследования, помимо соблюдения условий воздухообмена, светового и температурного режима, количества животных на единицу площади, является обеспечение оптимальных зоосоциальных условий. Необходимо наблюдение за индивидуальным и групповым поведением животных в условиях содержания ежедневно [26]. При обнаружении признаков агрессии или других отклонений индивидуального поведения животное необходимо немедленно изолировать от других особей. Для обеспечения оптимальных условий содержания лабораторных животных рекомендуется обогащение среды.

Часто для выполнения некоторых диагностических процедур (измерение АД, регистрация ЭКГ и др.) эффективным является проведение предваритель-

ного тренинга животных с целью приучения их к взятию на руки, фиксации в посадочном домике и др. Это важно для получения данных физикальных исследований без влияния на них тревожности животного [27]. Как с точки зрения гуманного обращения с животными, так и с позиций возможного влияния на результаты исследований необходимо обеспечить отсутствие возможности наблюдения находящимися в клетках содержания животными производимых над другими животными болезненных процедур и эвтаназии.

КАЧЕСТВО Тестируемых объектов И МЕТОДЫ РАБОТЫ С НИМИ

Согласно ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», для обеспечения надлежащего качества доклинических исследований в испытательном центре необходимо оформление регистрационных записей, в которых должны быть указаны характеристики объектов испытаний и стандартных объектов исследования, даты их получения, сроки годности, первоначальное количество и сведения об учете расхода. Для планирования и проведения доклинических исследований исследователям необходима максимально полная информация о тестируемом и стандартном объекте, включая данные о составе, сертификат анализа, паспорт безопасности и др.

Качество доклинических исследований в значительной степени определяется обеспечением и контролем поддержания стабильности тестируемого и стандартного объекта во время получения, хранения и введения в тест-систему. Для облегчения введения объектов в тест-систему, как правило, используется носитель. Необходимо выбирать инертный носитель, применение которого не повлияет на свойства тестируемого и стандартного объектов и оставит без изменений свойства тест-системы.

Важно использование таких методов работы с тестируемым и стандартными объектами, которые не повлияют на их свойства.

ГУМАННОЕ ОБРАЩЕНИЕ С ЖИВОТНЫМИ

ГОСТ 33044-2014 прописано: «...принципы надлежащей лабораторной практики направлены на обеспечение приемлемости результатов научных исследований. Приемлемость в данном случае означает, с одной стороны, доказательность и надежность данных, с другой – соблюдение принципов гуманного обращения с лабораторными животными». На сегодняшний день в России отсутствует актуальное законо-

дательство, регламентирующее гуманное обращение с лабораторными животными, в связи с чем необходимо опираться на международную нормативную документацию и опыт. Для обеспечения гуманного обращения с животными при исследовательских центрах необходимо создание комитета по содержанию и использованию животных» (IACUC) или биоэтической комиссии, целью которых является оценка целесообразности и гуманности каждого из исследований. Основным актуальный документ, описывающий оптимальное содержание, правила проведения болезненных процедур, методы устранения боли и дистресса у лабораторных животных и описание гуманных методов эвтаназии, – Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [9].

УПРАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЕМ И ПЕРСОНАЛОМ

Согласно ГОСТ 33044-2014, полную ответственность за качество доклинических исследований несет администрация исследовательского центра. Управление исследованием осуществляется руководителем исследования, который назначается приказом администрации исследовательского центра. Руководитель исследования осуществляет общее руководство проведением исследования, отвечает за подготовку заключительного отчета, взаимодействует с персоналом с целью обеспечения надлежащего качества исследований. Весь персонал, вовлеченный в исследование или имеющий косвенное отношение к качеству исследований, должен знать принципы надлежащей лабораторной практики и иметь профессиональную квалификацию, соответствующую роду деятельности.

Для обеспечения качества важна предварительная подготовка к доклиническому исследованию. Такая подготовка включает обзор литературы по предполагаемым методам исследований и информации о планируемых к исследованию веществах (данные о безопасности и эффективности), а также выбор методов анализа данных. Предварительная подготовка может быть частично проведена заранее путем формирования информационных баз с данными об отдельных группах соединений и стандартными воспроизводимыми методами исследований.

Обоснование дизайна и подготовка плана исследования в зависимости от его вида непременно осуществляется в соответствии с национальными и/или международными стандартами, руководствами и рекомендациями [11–18, 28–31].

Важно обеспечение доступа задействованного в исследовании персонала к необходимой документации, литературе и стандартным операционным процедурам (СОП).

Перед началом исследования необходимо донесение до вовлеченного персонала заранее разработанного плана действий в случаях непредвиденных ситуаций.

Для обеспечения непредвзятости доклинических исследований возможно, но не регламентировано проведение слепого исследования, с целью чего при получении тестируемых объектов им могут быть присвоены коды.

ПРАВИЛА ДОКУМЕНТООБОРОТА

В каждом испытательном центре должен регулярно обновляться реестр проводимых доклинических исследований. Каждому исследованию должен быть присвоен индивидуальный номер. Подготовка плана исследования, как правило, осуществляется непосредственно после согласования дизайна исследования с разработчиком ЛС (спонсором исследования) на этапе заключения договора. Параллельно согласовывается и основной план-график, где указываются сроки выполнения основных этапов исследования, график его проведения и шаблоны первичной документации. В процессе подготовки плана исследования важно уделить внимание оформлению шаблонов первичной документации, основная цель которых – максимально исключить техническую ошибку и/или фальсификацию результатов. Шаблоны первичной документации должны быть четкими и понятными для лаборантов и исследователей. При необходимости перед началом исследования необходимо проводить инструктаж.

Для обеспечения надлежащего качества исследований необходимо в полном объеме обеспечить персонал информативными СОП. Персонал исследовательского центра должен быть ознакомлен с данными СОП и обучен их выполнению.

Оформление отчетов и приложений к ним является неотъемлемой частью обеспечения качества доклинических исследований и осуществляется в соответствии с ГОСТ 7.32-2001 [32], ГОСТ Р 7.0.5-2008 [33] и ГОСТ Р 7.0.12-2011 [34], описывающими основную структуру отчета о НИР, правила оформления текста, требования к библиографическим ссылкам и сокращениям.

В процессе оформления отчета необходимо уделять особое внимание полноте полученных данных, их качеству, выбору метода обработки и анализа. При обсуждении результатов необходимо использовать до-

стоверные и актуальные источники литературы, желательно опубликованные в последние 5 лет. К каждому отчету о доклинических исследованиях в обязательном порядке прикладывается заключение службы по обеспечению качества.

Особое место в обеспечении качества доклинических исследований занимает архивирование и хранение образцов и документов. Архивирование должно обеспечивать сохранность и конфиденциальность, четкую систематизацию и ограничение доступа, а также возможность ретроспективного анализа результатов исследования в течение установленного периода времени.

КВАЛИФИКАЦИЯ ПЕРСОНАЛА

Профессиональная и слаженная работа команды исследовательского центра напрямую влияет на качество доклинических исследований. Высокий уровень квалификации сотрудников позволяет обеспечить оптимальную систему управления исследованиями и персоналом, разработать грамотный дизайн исследования, сохранить ресурсы времени и средств как для исследовательского центра, так и для разработчика ЛС (спонсора исследования).

Квалификация персонала определяется уровнем и профилем образования, дополнительным внешним, а также внутренним (в пределах исследовательского центра) образованием и опытом профильной деятельности.

Для обеспечения надлежащего качества исследований со стороны исследовательского центра необходим периодический контроль знаний и практических навыков персонала, внутреннее и внешнее обучение, периодическое качественное повышение квалификации.

ОРГАНИЗАЦИЯ ВНУТРЕННЕГО И ВНЕШНЕГО КОНТРОЛЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» исследовательский центр должен иметь в своей структуре группу специалистов, независимых от проведения исследований, – службу по обеспечению качества. Данное подразделение совместно с администрацией разрабатывает и внедряет документированную программу обеспечения качества, целью которой является обеспечение администрацией испытательного центра соблюдения принципов надлежащей лабораторной практики. Работа службы качества должна быть направлена не только на контроль исполнения правил (инспек-

ции отдельных исследований, испытательного центра, отдельных процессов), но и на обеспечение необходимых ресурсов для надлежащего проведения исследований.

Принципы и методы работы службы обеспечения качества испытательного центра регламентируются ГОСТ Р ИСО 9001-2015 [35] и ГОСТ 31883-2012 [36].

ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ С РАЗРАБОТЧИКОМ ЛС (СПОНСОРОМ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Для обеспечения надлежащего качества доклинических исследований немаловажным является также взаимодействие с разработчиком ЛС (спонсором исследования). Как правило, разработчик ЛС обладает опытом и знаниями, уникальными для тестируемого объекта [37]. В связи с этим важным является не только соблюдение договорных условий между разработчиком ЛС (спонсором исследования) и испытательным центром, но и постоянное взаимодействие на всех промежуточных этапах.

Данное взаимодействие должно осуществляться всеми доступными современными способами коммуникации и по возможности протоколироваться в документации по текущему исследованию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существующие нормативные документы представляют преимущественно полную информацию о правилах обеспечения надлежащего качества доклинических исследований и способах их исполнения. Внимательное и обоснованное применение правил, рекомендаций и требований специалистами, вовлеченными в процесс разработки лекарственных средств, позволяют получить достоверные, полные и качественные результаты доклинических исследований, что исключительно важно как для планирования и проведения последующих клинических испытаний, так и с точки зрения целесообразности продолжения разработки. Существуют вопросы обеспечения надлежащего качества, требующие дополнительной детализации и разъяснения для испытательных центров, что является приоритетным направлением профессионального сообщества в области разработки лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Т. Бурбелло и др. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств // Пособие для врачей. – СПб. 2008. Т. 28.
2. ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики».

3. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (редакция, действующая с 1 января 2017 года).
4. ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур.
5. ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.
6. ГОСТ 33218-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами.
7. ГОСТ 33219-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями.
8. СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденные Постановлением от 29 августа 2014 г. № 51.
9. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.
10. Постановление Правительства РФ от 17 декабря 2013 г. № 1172 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития».
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ. – М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 2 / ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ. – М.: Гриф и К, 2012. 536 с.
13. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I / ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ. – М.: Гриф и К, 2013. 328 с.
14. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. II / ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ. – М.: Гриф и К, 2013. 280 с.
15. Н. Vogel (ed.). Drug discovery and evaluation: pharmacological assays // Springer Science & Business Media, 2007. № 5. P. 18–26.
16. ГОСТ Р 57146-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Изучение канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ.
17. ГОСТ Р 57130-2016. Лекарственные средства для медицинского применения исследование генотоксичности и интерпретация полученных данных.
18. ГОСТ Р 57147-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования противоопухолевых лекарственных средств.
19. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений.
20. J.E. de Aguilar-Nascimento. Fundamental steps in experimental design for animal studies // Acta Cirúrgica Brasileira. 2005. V. 20(1). P. 2–8.
21. А.И. Селезнева, М.Н. Макарова, А.В. Рыбакова. Методы рандомизации животных в эксперименте // Международный вестник ветеринарии. 2014. № 2. С. 84–90.
22. Ветеринарно-санитарные правила содержания опытных (лабораторных) животных в вивариях научно-исследовательских институтов, станций, лабораторий, учебных заведений, а также в питомниках (утв. Минсельхозом СССР 26.08.1964).
23. Recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. Recommendations of the European Laboratory Animal Science Associations 2014 (FELASA).
24. ГОСТ Р 50258-92. Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия.
25. ГОСТ 51232-98. Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества.
26. В.П. Пошивалов. Этологический атлас для фармакологических исследований на лабораторных грызунах. – М.: Деп. В ВИНТИ, 1978. С. 3164–3178.
27. А.И. Селезнева, А.В. Рыбакова, М.Н. Макарова, М.А. Ковалева, С.В. Ходько, В.Г. Макаров. Психоэмоциональное состояние и подготовка лабораторных крыс к диагностическим и лечебным процедурам // Международный вестник ветеринарии. 2013. № 3. С. 72–78.
28. ГОСТ Р 56702-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности.
29. ГОСТ Р 56701-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств.
30. ГОСТ Р 56700-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности.
31. ГОСТ Р 56699-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов. Общие рекомендации.
32. ГОСТ 7.32-2001. Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. «Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления».
33. ГОСТ Р 7.0.5-2008. Национальный стандарт Российской Федерации. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления.
34. ГОСТ Р 7.0.12-2011. Национальный стандарт Российской Федерации. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила.
35. ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования.
36. ГОСТ 31883-2012. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Обеспечение качества в соответствии с принципами GLP.
37. ГОСТ 31888-2012. Роль и обязанности спонсора в соответствии с принципами GLP.
38. А.А. Крылатова, И.Е. Шохин, Е.П. Образцова, А.О. Монаенков. Опыт сертификации биоаналитической лаборатории согласно ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 4(17). С. 218–221.