

УДК 615.03

ОБЗОР ОСНОВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРАВИЛАХ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (ПРИКАЗ ОТ 01 АПРЕЛЯ 2016 г. № 199н, ВВЕДЕННЫЙ ВЗАМЕН ПРИКАЗА МИНЗДРАВА ОТ 23 АВГУСТА 2010 г. № 708н)

М.С. Журавлева^{1*}, М.В. Лебедева¹

Резюме. В данной статье приведен обзор изменений в требованиях к процессам организации, планирования, порядку проведения и контроля качества доклинических исследований лекарственных средств, а также к оформлению их результатов и архивированию, утвержденных приказом Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н.

Ключевые слова: надлежащая лабораторная практика, лекарственное средство, изменения, требования, обзор, доклинические исследования.

AN OVERVIEW OF THE MAIN CHANGES IN THE RULES OF GOOD LABORATORY PRACTICE (THE ORDER OF 01 APRIL 2016 № 199n ENTERED INSTEAD OF THE ORDER OF MINISTRY OF HEALTH OF 23 AUGUST 2010 № 708n)

M.S. Zhuravleva^{1*}, M.V. Lebedeva¹

Abstract. This article provides an overview of the changes in requirements, processes, organization, planning, conducting and quality control of preclinical studies medicines, as well as making their results and archiving, approved by order of Ministry of Health of the Russian Federation from 01 April 2016 N 199n.

Keywords: good laboratory practice, medicine, changes, requirements, review, preclinical studies.

1 – Независимый испытательный центр ООО «ОЛФАРМ», 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 3А

1 – Independent testing center «OLPHARM», 3A, Nagatinskaya str., Moscow, 117105, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: juravleva@olpharm.ru

ВВЕДЕНИЕ

Согласно «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года» одной из основных задач в области здравоохранения является контроль над получением эффективных и безопасных препаратов [1].

Все более пристальное внимание уделяется вопросу надлежащего контроля качества лекарственных средств, что обусловлено динамически изменяющимися международными подходами к оценке качества продукции, ужесточением требований национального и международного законодательства, а также интеграцией нашей страны в международное пространство. В этой связи возрастает роль соответствующей нормативной базы [2].

На современном рынке услуг в сфере анализа лекарственных препаратов для медицинского применения любая испытательная лаборатория соответствует или стремится соответствовать общепринятым правилам и стандартам.

Основная цель применения принципов GLP при проведении неклинических испытаний заключается в обеспечении высокого качества и надежности данных испытаний, связанных с безопасностью химических веществ и их соединений, содержащихся в лекарственных средствах, ветеринарных препаратах, пищевых и кормовых добавках, а также химических веществах промышленного назначения, в рамках гармонизации процедур тестирования [3].

Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (взамен приказа Минздрава от 23.08.2010 г. № 708н) введены измененные и дополненные правила организации проведения доклинических исследований (ДКИ) в целях гармонизации законодательства РФ с международными стандартами правил проведения лабораторных исследований лекарственных препаратов.

ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ДОПОЛНЕНИЯ

Приказ № 199н вносит ряд важных изменений и пояснений в перечень требований к проведению доклинических исследований в испытательных лабораториях, в то же время большая часть правил

остаётся аналогичной приказу № 708н и направлена на обеспечение еще большей надежности организации и проведения доклинических исследований.

В целях ознакомления с нововведениями предлагаем Вам сравнительный анализ приказов №№ 708н и 199н (таблица 1).

Таблица 1.

Изменения, внесенные в Правила надлежащей лабораторной практики

Изменения	Приказ № 708н	Приказ № 199н
Содержание	Выделено большее количество глав, последовательность этапов исследования в которых несколько нарушена	Число глав сокращено путем объединения их по тематике, но их изложение более последовательно: <ul style="list-style-type: none"> – требования к испытательной лаборатории и персоналу испытательной лаборатории, система обеспечения качества доклинических исследований; – проведение доклинических исследований; – оформление результатов доклинического исследования; – хранение документов и материалов доклинического исследования
Многоцентровое доклиническое исследование	Нет информации	Предусматривается, что фазы, этапы доклинического исследования могут проводиться на двух и более испытательных площадках, в том числе географически удаленных, организационно обособленных
Даты начала и окончания исследования	Не обозначены критерии начала и окончания доклинического исследования	Датой начала доклинического исследования является дата подписания руководителем доклинического исследования протокола (плана, программы) доклинического исследования, датой окончания доклинического исследования является дата подписания руководителем доклинического исследования заключительного отчета о проведенном доклиническом исследовании
Персонал	В ходе планирования и проведения ДКИ выделены роли <u>руководителя организации</u> , проводящей доклиническое исследование, <u>ответственного исполнителя исследования</u> и <u>соисполнителей</u> , а также группа специалистов организации для обеспечения независимого контроля качества ДКИ (<u>группа контроля качества</u>)	Введено понятие <u>руководителя испытательной лаборатории</u> , который обеспечивает комплекс мер, направленных на соблюдение персоналом настоящих Правил, по истечении срока хранения документов ДКИ уведомляет об этом организатора исследования, назначает лиц, ответственных за систему обеспечения качества, а также назначает <u>руководителя доклинического исследования</u> , <u>ведущего исследователя</u> и соответствующих по квалификации заданным целям <u>исследователей</u>
Стандартные операционные процедуры (СОП)	Ответственный исполнитель контролирует надлежащее выполнение утвержденных в организации стандартных лабораторных и производственных процедур. Нет указаний о процедуре утверждения СОП.	Руководитель испытательной лаборатории утверждает стандартные операционные процедуры. Руководитель испытательной лаборатории назначает лицо (лиц), ответственное за систему обеспечения качества испытательной лаборатории, в обязанности которого входит разработка стандартных операционных процедур, их своевременный пересмотр и доведение утвержденных СОП до сведения персонала испытательной лаборатории и систематическая проверка их соблюдения. Руководитель доклинического исследования обеспечивает представление исследователям стандартных операционных процедур, относящихся к доклиническому исследованию

Изменения	Приказ № 708н	Приказ № 199н
Сведения о соблюдении правовых и этических норм обращения с животными	Внесено как обязательный пункт отчета о результатах доклинического исследования с использованием животных	Нет информации о сведениях соблюдения правовых и этических норм обращения с животными
Уникальный идентификационный номер исследования	Есть указание о том, что образцы лекарственных средств, навески и другие материалы должны иметь индивидуальный шифр, позволяющий однозначно идентифицировать исследование, использовавшуюся тест-систему, методы, вид исследования, а также ссылку на ответственного исполнителя и соисполнителей	Внесено требование о присвоении уникального идентификационного номера каждому доклиническому исследованию
План и протокол исследования	<p>Руководитель организации, проводящей доклиническое исследование, согласовывает план доклинического исследования.</p> <p><u>В плане</u> доклинического исследования излагаются схемы и график проведения доклинического исследования (включая его этапы и части), описываются цели, задачи, методы (в том числе методы обобщения и оценки результатов), а также меры по обеспечению безопасности участвующих в нем животных.</p> <p><u>В протоколе</u> доклинического исследования фиксируются действия, связанные с выполнением процедур доклинического исследования, осуществляемые в соответствии с утвержденным планом этого доклинического исследования.</p> <p>Ответственный исполнитель, организует и контролирует оформление протокола доклинического исследования и изменений к нему</p>	<p>Руководитель доклинического исследования утверждает <u>протокол (план, программу)</u> доклинического исследования.</p> <p>Доклиническое исследование проводится в соответствии с утвержденным руководителем исследования <u>протоколом</u> исследования, содержащим в том числе следующую информацию:</p> <p>а) сведения, идентифицирующие доклиническое исследование, исследуемое вещество;</p> <p>б) описание дизайна доклинического исследования, целей и задач доклинического исследования;</p> <p>в) описание исследуемого вещества;</p> <p>г) наименование и адрес организатора доклинического исследования;</p> <p>д) наименования и адреса участвующих в проведении доклинического исследования испытательных лабораторий, испытательных площадок;</p> <p>е) фамилии, имена, отчества (при наличии) и адреса руководителя доклинического исследования, ведущего исследователя, исследователей, принимающих участие в доклиническом исследовании;</p> <p>ж) планируемые даты начала и завершения доклинического исследования;</p> <p>з) подробное описание методов исследований, наименований тест-систем, используемых в доклиническом исследовании, с обоснованием их выбора, способы и пути введения исследуемого вещества, лекарственного средства (ЛС), методы статистической обработки.</p> <p>Изменения, дополнения в протокол исследования утверждаются руководителем исследования и приобщаются к протоколу исследования</p>
Заключительный отчет о проведении ДКИ	<p>В процессе проведения доклинического исследования ЛС ответственный исполнитель и соисполнители обеспечивают подготовку отчета о результатах доклинического исследования, включая заключение о возможности проведения в дальнейшем клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.</p> <p>После окончания доклинического исследования отчет о его результатах утверждается руководителем организации, проводившей доклиническое исследование</p>	<p>Все данные, получаемые в ходе доклинического исследования, описываются исследователем в отчетах о проведении ДКИ с указанием даты составления такого отчета, фамилии, имени, отчества (при наличии) исследователя и проставлением подписи исследователя.</p> <p>Руководитель доклинического исследования подписывает заключительный отчет.</p> <p>Руководитель испытательной лаборатории назначает лицо (лиц), ответственное за систему обеспечения качества испытательной лаборатории, в обязанности которого входит проверка заключительных отчетов</p>

Изменения	Приказ № 708н	Приказ № 199н
Валидация компьютеризированных систем	Нет информации	<p>Валидацию компьютеризированных систем организует назначенное руководителем испытательной лаборатории лицо (лица), ответственное за разработку, валидацию, эксплуатацию и обслуживание компьютеризированных систем и имеющее соответствующую квалификацию, опыт и подготовку.</p> <p>Руководитель испытательной лаборатории обеспечивает контроль проведения валидации системы программного обеспечения.</p> <p>Руководитель доклинического исследования обеспечивает прохождение валидации компьютеризированных систем, используемых в доклиническом исследовании.</p>
Хранение документов и материалов ДКИ	<p>После завершения ДКИ все первичные данные, а также заверенные в установленном порядке копии плана и протокола доклинического исследования, отчета о его результатах и заключения группы контроля качества должны храниться в отдельных помещениях, специально выделенных для этих целей.</p> <p>Материалы ДКИ помещенные в архив, должны быть обозначены в соответствии с порядком хранения для быстрого поиска. Срок хранения архивных материалов определяется внутренним актом организации, проводящей доклинические исследования. Функции по архивированию и поддержанию архива должны быть возложены на специальных работников организации, проводящей доклинические исследования</p>	<p>Хранение документов и материалов ДКИ осуществляется в помещениях, имеющих режим ограниченного доступа и обеспечивающих конфиденциальность получаемых при доклинических исследованиях материалов и данных.</p> <p>К документам и материалам, подлежащим архивированию относятся:</p> <p>а) протокол исследования, исходные данные, пробы, образцы сравнения, отчеты о доклиническом исследовании;</p> <p>б) документы о проведенных проверках при проведении ДКИ;</p> <p>в) документы о квалификациях, обучении, опыте, должностные инструкции персонала испытательной лаборатории;</p> <p>г) документы и отчеты об использовании и калибровке оборудования;</p> <p>д) документы о валидации компьютеризированных систем;</p> <p>е) документы обо всех утвержденных, измененных, пересмотренных, отмененных стандартных операционных процедурах.</p>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из проведенного сравнительного анализа можно сделать вывод о более детализированном характере утвержденных требований приказа № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Определены новые единицы персонала, разграничивающие роли в контроле за проведением доклинических исследований, предусмотрена идентификация и маркировка документов и материалов исследования, подчеркнута значимость стандартных операционных процедур, являющихся элементом управления качеством исследований [4, 5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 (ред. от 07.04.2016) «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».
2. А.В. Зажигалкин, О.В. Мезенцева, Д.О. Скобелев, А.А. Топорков, И.А. Косорукова. Применение нормативной базы как инструмент совершенствования деятельности в области контроля качества лекарственных средств и медицинских изделий // Вестник Росздравнадзора. 2015. № 3. С. 69–76.
3. ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 13 октября 2010 г., регистрационный № 18713).
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 15 августа 2016 г., регистрационный № 43232).
6. 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. 216–219.