

Лекція № 6

Тема: Доклінічне дослідження ефективності лікарських засобів

План:

1. Поняття про до клінічні дослідження
2. Принципи проведення клінічних досліджень лікарських засобів
3. Система забезпечення якості доклінічних досліджень
4. Приміщення
5. Устаткування
6. Тест-системи
7. Досліджувані і стандартні препарати
8. Стандартні операційні процедури
9. Планування та проведення досліджень
10. Записи результатів дослідження
11. Звіт про проведені дослідження

1. Поняття про до клінічні дослідження

Доклінічні дослідження ефективності - оцінка фармакологічної активності потенційного ЛЗ для лікування того чи іншого захворювання, а так само фармакодинамічних властивостей ЛЗ. Даний вид досліджень проводиться на моделях захворювань лабораторних тварин і є основою для розробки показань до застосування та дизайну подальших клінічних досліджень.

Для вибору доз і схем застосування ЛП проводять фармакокінетичні доклінічні дослідження, що включають дослідження всмоктуваності, розподілу, метаболізму та виведення ЛЗ із організму. Дані доклінічні дослідження також є незамінним фрагментом оцінки біоеквівалентності дженерикового ЛП.

Пошук нових лікарських засобів проводиться спочатку на експериментальних тваринах (доклінічні дослідження), потім на людях (клінічні дослідження).

Експериментальні дослідження. В процесі експериментальних досліджень вивчається загальна фармакологія «кандидата» у лікарські засоби (досліджуваної речовини, діючої речовини), його фармакокінетика, метаболізм і токсичність. Виявляються, перш за все, фармакологічні властивості допоміжних речовин і, по можливості, її основних метаболітів. Досліджується специфічна активність діючих речовин, зокрема ефективність при експериментальній патології, ліганд-рецепторна взаємодія, специфічність дії, вплив на основні фізіологічні системи - нервову, серцево-судинну, дихальну, кістково-м'язову, сечо-статеву.

Вивчається фармакокінетика, біотрансформація і розподіл діючих речовин у тканинах тварин, біодоступність, зв'язування з білками, виведення. Визначаються константи елімінації, абсорбції і екскреції, що дає уяву щодо швидкості виведення ДР із організму шляхом біотрансформації, швидкості її поступлення із місць введення в кров і швидкості виведення з сечею, жовчю, калом, слиною та ін. Важливе значення має визначення періодів напіввиведення, напівабсорбції, напіврозподілення та багатьох інших параметрів.

Особлива увага приділяється вивченню токсичності діючих речовин, зокрема вплив на репродуктивну функцію, спадковий апарат (гепатотоксичність, мутагенність), можливу канцерогенність тощо.

Після завершення експериментальних досліджень їх результати поступають у відповідні адміністративні органи для отримання дозволу на проведення клінічних досліджень. Такими органами являються: в Україні - Державний фармакологічний центр МОЗ України, в Росії - Державний центр експертизи і контролю лікарських засобів МОЗ Росії, в США - Управління по контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами (FDA), в Європі - Європейське агентство по оцінці лікарських препаратів (EMA) та ін.

Ці організації дають дозвіл на проведення випробувань на людях за умови дотримання таких вимог:

- представлена інформація щодо доклінічного випробування стверджує, що досліджувана речовина може застосовуватись для лікування захворювань;
- клінічні випробування адекватно розроблені і можуть дати достовірну інформацію щодо ефективності і безпечності діючої речовини;
- досліджувана речовина достатньо безпечна для випробувань на людях;
- можливі клінічні випробування не піддають непотрібному ризику, осіб, які приймають участь у дослідженні.

Як це представлено на малюнку 1, із сотень тисяч хімічних сполук, протестованих на початку процесу пошуку лікарського засобу, лише 10-20 сполук отримують право на продовження дослідження. З них тільки 5-10 перейде до клінічних досліджень

2. Принципи проведення клінічних досліджень лікарських засобів

Метою доклінічних досліджень лікарських засобів є отримання науковими методами оцінок і доказів ефективності та безпеки лікарських засобів.

Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться за затвердженим планом з веденням протоколу і складанням звіту, до якого заносяться результати доклінічних досліджень лікарських засобів.

Доклінічні дослідження лікарських засобів на тваринах проводяться відповідно до міжнародних правил. Контроль за дотриманням правових та етичних норм використання тварин при проведенні доклінічних досліджень лікарських засобів здійснюється МОЗ Росії та територіальними органами контролю якості лікарських засобів.

Збір, обробка та зберігання інформації, отриманої в ході доклінічного дослідження лікарських засобів, повинні забезпечувати точне і обґрунтоване уявлення про ефективність та безпеки лікарських засобів і об'єктивність даних, отриманих в ході дослідження.

Виробництво та зберігання досліджуваного лікарського засобу, а також поводження з ним здійснюються відповідно до правил організації виробництва і контролю якості лікарських засобів (GMP), а використання - відповідно до затвердженого протоколом дослідження.

Організація, яка проводить Доклінічні дослідження лікарських засобів, повинна бути укомплектована персоналом, що має необхідну освіту, підготовку, кваліфікацію та досвід роботи.

Керівник організації погоджує протокол, призначає беруть участь у дослідженні, для здійснення незалежного контролю якості проведення дослідження, забезпечує своєчасне підвищення кваліфікації та підготовку персоналу.

Персонал, який бере участь у проведенні дослідження, знайомиться з протоколом, інформацією про досліджуваний лікарський засіб, а також з функціями і обов'язками осіб, що беруть участь в дослідженні.

Керівник дослідження організовує, здійснює і контролює: проведення доклінічного дослідження; виконання протоколу дослідження і поправок до нього, стандартні операційні процедури; забезпечення доступу персоналу до матеріалів доклінічного дослідження; дотримання правил проведення якісних доклінічних досліджень; конфіденційність отриманих результатів; відповідальних виконавців.

Відповідальні виконавці забезпечують підготовку і проведення ключових етапів дослідження, включаючи навчання персоналу; контроль дотримання стандартних методів і процедур, збір і документування отриманих даних; ведення обліку непередбачених обставин та вжиття заходів щодо їх усунення; представлення результатів дослідження у вигляді звіту.

Організація-розробник лікарського засобу видає висновок про можливість проведення в подальшому клінічних досліджень лікарського засобу.

3. Система забезпечення якості доклінічних досліджень

Якість проведення доклінічних досліджень забезпечується контролем з боку керівника дослідження і незалежної і систематичною перевіркою документації та діяльності, що відноситься до дослідження, що проводиться з метою підтвердження факту здійснення зазначеної діяльності та оцінки відповідності процедур збору, обробки та представлення даних вимогам чинного законодавства, цих Правил, протоколу дослідження, стандартним процедурам.

Контроль якості за проведенням доклінічних досліджень лікарських засобів включає в себе оформлення переліку досліджень, що проводяться в організації, із зазначенням для кожного дослідження керівника і замовника, назви досліджуваного лікарського засобу, опису тест-системи, дати початку і стану кожного дослідження на поточний момент часу; оцінку протоколів і методів дослідження на відповідність правилам лабораторної практики; моніторинг поточних досліджень; звіт про проведені перевірки та рекомендації щодо ліквідації недоліків.

Для здійснення контролю якості керівництво організації, що проводить доклінічні дослідження лікарських засобів, повинно призначити відповідно до правил лабораторної практики відповідальних осіб за моніторинг дослідження з числа співробітників, які беруть участі в дослідженні.

За результатами моніторингу оформляється висновок про хід проведення доклінічного дослідження, яке доводиться до відома керівництва організації та керівника дослідження, а в разі виявлення недоліків і порушень, представляються рекомендації щодо їх усунення.

4. Приміщення

Приміщення, призначені для проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, повинні розташовуватися, проектуватися, пристосовуватися і експлуатуватися таким чином, щоб забезпечити якісне виконання проведених досліджень. Для експериментальних досліджень обов'язкова наявність віварію.

Приміщення для експериментальних тварин повинні:

Забезпечувати ізоляцію (карантин) надходять тварин, хворих тварин і тварин, підозрюваних у носійстві інфекцій;

Дозволяти роздільне утримання різних видів тварин і тварин одного виду, що є об'єктом дослідження різних лікарських засобів;

Відповідати вимогам санітарно-епідеміологічного та ветеринарного законодавства.

Корми, обладнання та інвентар для догляду за тваринами необхідно зберігати в приміщеннях, ізольованих від місць утримання тварин. Приміщення для проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, в тому числі для роботи з небезпечними для здоров'я і життя людини об'єктами дослідження, повинні відповідати встановленим санітарно-гігієнічним правилам.

5. Устаткування

Організації, що проводять доклінічні дослідження лікарських засобів, повинні бути оснащені необхідним обладнанням, прошедшим метрологічний контроль і калібрування в установленому порядку.

Експлуатація обладнання проводиться відповідно з технічним паспортом та інструкцією із застосування. Результати проведення профілактичних оглядів обладнання та поточного ремонту фіксуються в спеціальному журналі, доступному в будь-який час співробітникам користувачеві установкою або забезпечують його обслуговування, і містить такі відомості: найменування приладу, виробника, країни походження

виробника, модель приладу, серійний (заводський) номер, дата отримання та постановки на облік в лабораторії, дата запуску в експлуатацію, інвентарний номер, місце розташування приладу, співробітник, відповідальний за використання приладу, співробітник (підрозділ, організація), відповідальний за технічне обслуговування приладу, детальні записи про планове обслуговування обладнання, датовані і завірені підписом відповідальної особи, детальні записи про будь-які ушкодження, відмовах, ремонті приладу, датовані і завірені підписом співробітника (особи), відповідального за технічний стан приладу, детальні записи про калібрування приладу, датовані і завірені підписом особи, відповідальної за обслуговування приладу.

6. Тест-системи

Вид, розмір і характеристики тест-систем повинні відповідати категоріям доклінічних досліджень лікарських засобів. Умови проведення досліджень на тест-системах повинні виключати вплив зовнішніх чинників, здатних вплинути на якість одержуваних даних.

Доклінічні дослідження проводяться на здорових тварин. Всі процедури, пов'язані з доглядом за тваринами (годування, напування, зміна підстилки, пересадження, миття клітин, прибирання приміщень, в яких утримуються тварини) описуються в стандартних операційних процедурах.

Новоприбулих тварин ізолюють для оцінки стану їх здоров'я. Джерела надходження, умови і дата надходження повинні бути документально оформлені. У разі погіршення стану здоров'я тварин та їх загибелі, не пов'язаних з проведенням доклінічного дослідження, зазначених тварин необхідно ізолювати від основної групи і піддати, при необхідності, лікуванню, якщо це допускається протоколом дослідження, або гуманного умиротворення. Діагноз, лікування і його результати повинні бути задокументовані.

Для забезпечення індивідуального спостереження у процесі виконання дослідження тварини мають бути ідентифіковані. Спосіб ідентифікації тваринного документується. Всі клітини, вольєри, контейнери, призначені для утримання тварин, також підлягають маркуванню. Тварини, призначені для дослідження різних лікарських засобів, просторово ізолюються одна від одної.

Корми і вода для тварин повинні забезпечувати харчові потреби відповідно до протоколу дослідження, бути вільними від патогенних мікроорганізмів і шкідливих домішок і не повинні впливати на результати дослідження.

Місця утримання тварин та виробничі приміщення піддаються періодичній санітарній обробці, не надає впливу на результати дослідження.

7. Досліджувані і стандартні препарати

Фізична або юридична особа, незалежно від форм власності, яке є ініціатором проведення доклінічного дослідження лікарського засобу і відповідає за його організацію (далі - замовник) надає в організацію, що проводить Доклінічні дослідження лікарських засобів, досліджуваний лікарський засіб, необхідну документацію, із зазначенням температурного

режиму, умов і термінів зберігання досліджуваного препарату, дані по стабільності, інформацію про заходи щодо забезпечення безпеки роботи з досліджуваним препаратом, розчинники і процедури розчинення, а також, якщо необхідно, пристрої для введення препарату.

8.2. Досліджуваний лікарський засіб повинен мати упаковку для захисту при транспортуванні від забруднення або псування.

Організація, що проводить доклінічне дослідження, повинна:

Мати затверджений порядок прийому та обліку надходження лікарського засобу.

Проводити облік лікарських засобів при надходження, витрачання, поверненні замовнику або їх утилізації.

Вживати заходи по забезпеченню ідентифікації досліджуваних і стандартних речовин (етикетка із зазначенням назви, хімічної формули, номера серії, дати випуску, умов зберігання та термінів придатності) та їх стабільності протягом всього дослідження.

Зберігати досліджуваний лікарський засіб окремо від речовин, реактивів, препаратів порівняння відповідно до рекомендацій замовника, з дотриманням умов зберігання, зазначених виробником, протягом усього терміну придатності.

8. Стандартні операційні процедури

Стандартні операційні процедури розробляються на всі виробничі операції, включаючи: надходження, ідентифікацію, маркування, обробку, відбір проб, використання та зберігання досліджуваних і стандартних речовин; обслуговування і калібрування вимірювальних приладів та обладнання для контролю навколишнього середовища; приготування реактивів, живильних середовищ, кормів; ведення записів, звітів та їх зберігання; обслуговування приміщень, в яких містяться тест-системи, прийом, транспортування, розміщення, опис, ідентифікацію і догляд за тест-системами; поводження з тест-системами; знешкодження або утилізація тест-системи; здійснення програми по забезпеченню якості.

Дотримання стандартних операційних процедур здійснюється з метою забезпечення якості, достовірності та відтворюваності результатів дослідження.

Відхилення від СОП повинні бути документально оформлені і погоджені з керівником дослідження. Стандартні операційні процедури підлягають своєчасного перегляду.

9. Планування та проведення досліджень

Доклінічне дослідження лікарських засобів повинно проводитися відповідно до протоколу, що відображає цілі роботи і методи, використовувані для досягнення цих цілей. Протокол дослідження повинен бути схвалений замовником і затверджений керівником дослідження.

Протокол включає в себе:

Мета дослідження;

Завдання дослідження;

Відомості про досліджуваний лікарський засіб (фізичні, хімічні, біологічні, фармацевтичні властивості);

Відомості про препарат порівняння (фізичні, хімічні, біологічні, фармацевтичні властивості);

Використовувані методи дослідження;

Опис використовуваної в дослідженні тест-системи;

Способи і шляхи введення досліджуваного препарату і препарату порівняння;

Схема дослідження, обґрунтування обраної схеми дослідження;

Етичні та правові норми доклінічного дослідження;

Оцінка ефективності та безпеки досліджуваного препарату;

Поправки до протоколу доклінічного дослідження;

Статистична обробка результатів дослідження;

Складання звіту;

Література.

Внесені зміни до протоколу дослідження затверджуються керівником дослідження, а відхилення від протоколу (незаплановані події, непередбачені обставини, упущення) записуються, пронумеровуються, підписуються, датуються в додатку із зазначенням причин.

Записи результатів дослідження

У організації, що проводить доклінічні дослідження, повинні зберігатися всі вихідні дані, результати вимірювань і спостережень, обчислень і перетворення даних, записи про калібрування обладнання, звіти (у тому числі проміжні), а також інші матеріали та документи, що мають безпосереднє відношення до даного дослідження.

Дані, зразки, навішування і т.д. повинні мати індивідуальний шифр, що дозволяє однозначно ідентифікувати дослідження, що використовувався тест, метод, вид дослідження, і біологічну систему, і посилання на співробітників лабораторії, які брали участь в отриманні даних або зразків, у підготовці чи проведенні дослідження.

Первинні дані, отримані в ході дослідження, повинні бути негайно зареєстровані, підписані і датовані, не допускається їх знищення, підміна або перепис. Дані на електронних носіях по можливості дублюються в паперовому варіанті.

Виправлення первинних даних оформляються у вигляді доповнень, які підписуються і датуються відповідальними виконавцями, із зазначенням причин помилок.

Матеріали дослідження повинні дозволяти відновити хід дослідження. Після проведення доклінічного дослідження матеріали передаються в архів. Умови архіву повинні забезпечувати безпечне і конфіденційне зберігання всіх матеріалів дослідження.

10.Звіт про проведені дослідження

Заявник протягом 30 днів після закінчення проведення доклінічного дослідження лікарського засобу представляє звіт про проведене дослідження.

У звіті про доклінічному дослідженні лікарського засобу повинні бути представлені:

Назва, адреса організації, дати початку і завершення доклінічних досліджень, мета і завдання дослідження.

Опис досліджуваного лікарського засобу, включаючи відомості про фізичних, хімічних, біологічних, фармацевтичних властивостях, складі лікарської форми.

Вид дослідження характеристика і обґрунтування тест-системи, відібраної для проведення доклінічних досліджень.

У разі проведення експериментальних досліджень на тваринах необхідно вказати:

Вид, вік, кількість тварин у кожній групі, стать, показники маси тіла, джерело живлення.

Режим дозування, кратність і шлях введення досліджуваного лікарського засобу.

Схема проведення доклінічного дослідження лікарського засобу.

Опис методів статистичної обробки результатів, результати дослідження, представлені у вигляді узагальнюючих таблиць (графіків) з відповідною статистичною обробкою, і коментарів до них, обговорення результатів, висновки.

Звіт про результати проведення доклінічних досліджень складається керівником досліджень, підписується керівником організації та скріплюється печаткою організації.

Доповнення до звіту повинні бути оформлені у вигляді додатків, що містять посилання на відповідний розділ звіту (параграф, малюнок, таблицю і т.д.) і підписаних керівником організації.