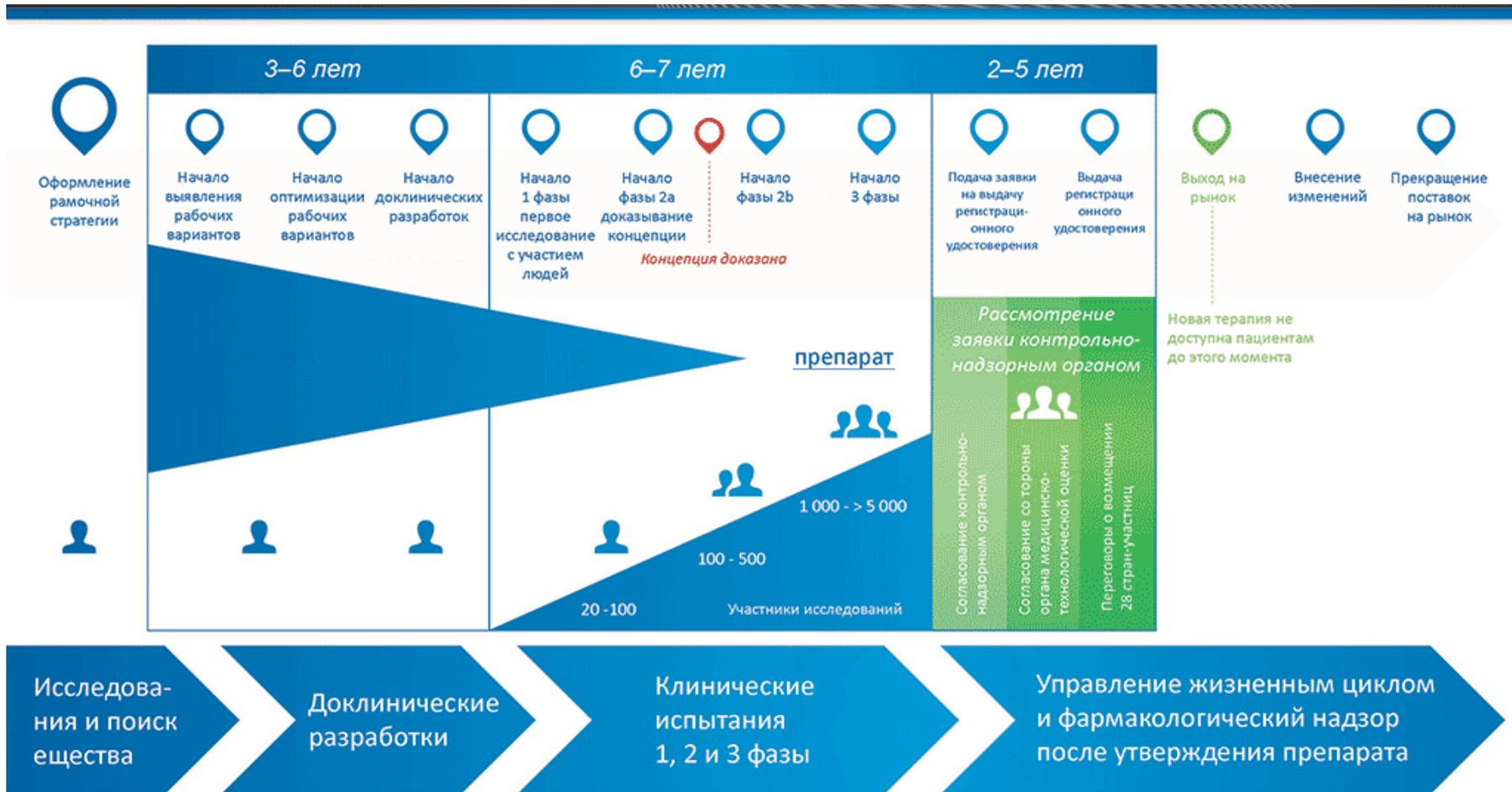


ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Кафедра фармакологии и биоинформатики



Общие принципы проведения доклинических исследований.

Фармацевтический факультет



Исследования и поиск
ещества

Доклинические
разработки

Клинические
испытания
1, 2 и 3 фазы

Управление жизненным циклом
и фармакологический надзор
после утверждения препарата



Участие пациентов



Принятие решения

— химическое, физическое, биологическое, микробиологическое, фармакологическое, токсикологическое и другие виды экспериментального изучения или серия исследований вещества (лекарственного средства) путем применения научных методов оценок в целях изучения специфического действия и/или доказательств безопасности для здоровья человека.

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 (Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 22.12.2020) "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021), статья 4)

Информация

УДК 61

Глоссарий русскоязычных терминов в медицинской химии

О. Н. Зефирова,^а К. В. Балакин,^б М. Ю. Красавин,^в В. А. Палюлин,^г В. В. Порошков,^д Е. В. Радченко,^е Н. Ф. Салахутдинов,^ж А. А. Спасов,^з В. П. Фисенко,^и С. О. Бачуриш^к*

^аМосковский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

^бКазанский (Приволжский) федеральный университет,

Российская Федерация, 420111 Казань, ул. Кремлевская, 6

^вСанкт-Петербургский государственный университет,

Российская Федерация, 190034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

^гНаучно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича,

Российская Федерация, 119121 Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

^дНовосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук,

Российская Федерация, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9

^еВолгоградский государственный медицинский университет,

Российская Федерация, 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

^жПервый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,

Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

^зИнститут физиологически активных веществ Российской академии наук,

Российская Федерация, 142432 Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1.

E-mail: bovina_e@irac.ac.ru

Настоящий глоссарий составлен с целью представления в едином документе терминов (и их кратких определений), используемых в различных областях медицинской химии. Медицинская химия (medicinal chemistry — лекарственная химия, синоним — drug design — дизайн лекарств) — научное направление, предметом изучения которого являются поиск и создание лекарственных веществ, выявление взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью, а также конструирование структур, обладающих заданной активностью.

Необходимость создания глоссария продиктована быстрой изменением, происходящими в медицин-

ской химии, а также необходимостью установить русскоязычные стандарты определений. Краткие, но достаточно информативные определения сформулированы для ~150 основополагающих терминов, которые представляются важными для сообщества медицинских химиков и могут быть полезны фармакологам, токсикологам и исследователям смежных областей. Предлагаемый глоссарий не претендует на полноту охвата терминов фармакологии, биохимии и хемоинформатики. Он составлен на основе определений терминов медицинской химии, рекомендованных ИЮПАК^{1,2} первоначальный вариант перевода которых был выполнен академиком Н. С. Зефировым

Целью доклинических исследований лекарственных средств является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств.

Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 N 267 "Об утверждении Правил лабораторной практики" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 25.06.2003 N 4809)

Доклинические исследования направлены на определение варианта лечения, который имеет наибольшую вероятность успешного применения, оценку его безопасность и подведение аргументированной научной базы до перехода к этапу клинических исследований.



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН

О внесении изменений в статью 60 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» и статью 38 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Принят Государственной Думой

19 марта 2020 года

Одобен Советом Федерации

25 марта 2020 года

Статья 1

Внести в статью 60 Федерального закона от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; № 42, ст. 5293; 2012, № 26, ст. 3446; 2013, № 48, ст. 6165; 2014, № 52, ст. 7540; 2019, № 23, ст. 2917; № 52, ст. 7793) следующие изменения:

1) абзац первый изложить в следующей редакции:

«1. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения осуществляется



2 100052 93175 3

Задачи доклинических исследований:

- Оценка действенности и эффективности вещества в предполагаемых для применения условиях.
- Процесс введения и доставки лекарственного средства к нужной мишени в организме. С этой целью изучают фармакокинетику.
- Безопасность препарата: токсичность, летальность, негативное воздействие на физиологические свойства организма.
- Насколько целесообразно выпускать препарат на рынок, является он лучше аналогов, уже имеющих в медицинской практике, и насколько дорогим будет производство.

Нормативные правовые акты, регламентирующие доклинические исследования безопасности и эффективности лекарственных средств в Российской Федерации

Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 22.12.2020) "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021)

Статья 11. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения

1. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится путем применения научных методов оценок в 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)
(см. текст в предыдущей редакции)
3. Для организации и проведения доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения разработчики лекарственных средств могут привлекать научно-исследовательские организации, образовательные организации высшего образования, имеющие необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования.
(в ред. Федерального закона от 02.07.2013 N 185-ФЗ)
(см. текст в предыдущей редакции)
4. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится по утвержденному разработчиком лекарственного средства плану с ведением протокола этого исследования и составлением отчета, в котором содержатся результаты этого исследования и заключение о возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.
5. Проведение проверок соблюдения правил надлежащей лабораторной практики и правовых норм использования животных при проведении доклинических исследований лекарственных средств для медицинского применения осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.
(в ред. Федерального закона от 22.12.2014 N 429-ФЗ)
(см. текст в предыдущей редакции)
6. Результаты доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения могут быть представлены в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти в установленном порядке в целях государственной регистрации лекарственного препарата.

Нормативные правовые акты, регламентирующие доклинические исследования безопасности и эффективности лекарственных средств в Российской Федерации

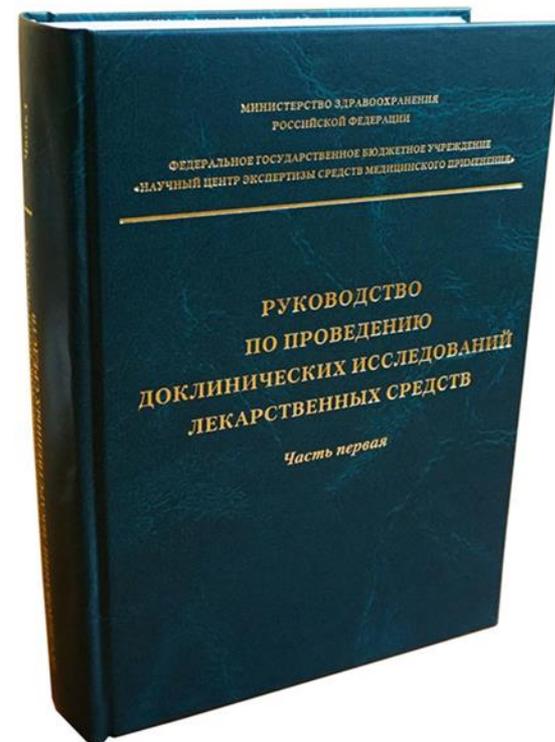
ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»

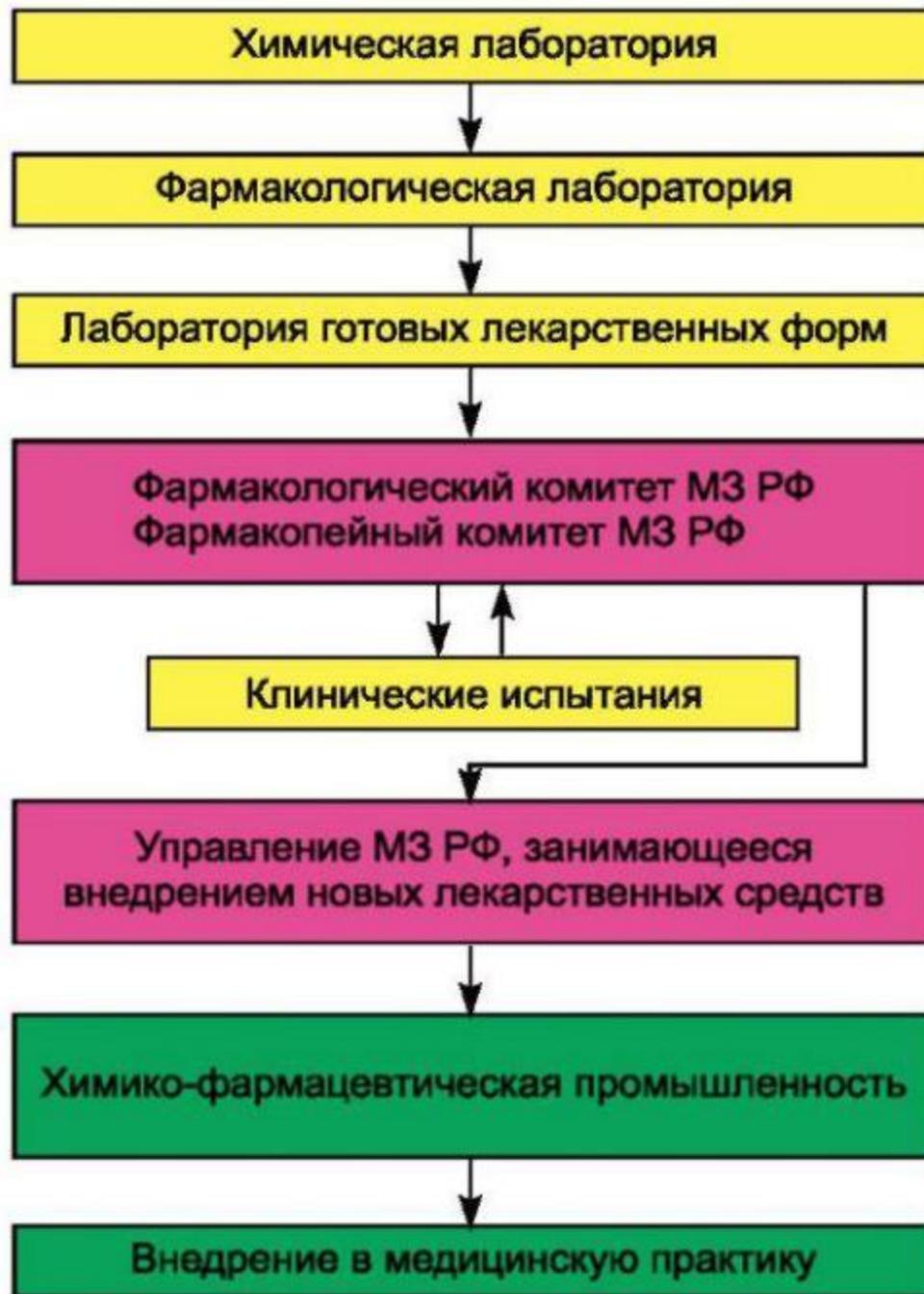
ГОСТ 31891-2012 Межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение Принципов GLP к исследованиям in vitro».

МЗ РФ Приказ N 199н Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики (от 1 апреля 2016 г.).

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1-2. Под ред. Миронова А.Н. и др. 2012 г.

СП 2.2.1.3218-14 « Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».





Good Laboratory Practice (GLP) — надлежащая лабораторная практика

это международная система норм, правил и требований к лабораториям, которые изучают действие новых химических веществ на человека и окружающую среду, а также правила контроля качества этих исследований и оформления их результатов.

[О GLP](#)[Лаборатории](#)[Новости](#)[Документы](#)[Производителям](#)[Контакты](#)[Войти](#)

[Главная](#) / [О GLP](#)

О GLP

Good Laboratory Practice (GLP) — надлежащая лабораторная практика

Это международная система норм, правил и требований к лабораториям, которые изучают действие новых химических веществ на человека и окружающую среду, а также правила контроля качества этих исследований и оформления их результатов.

GLP применяют во многих странах мира как обязательный стандарт качества при проведении исследований новых фармацевтических и косметических продуктов, пищевых и кормовых добавок, пестицидов, химических веществ и ветпрепаратов



GLP – МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ
ПРОВЕДЕНИЯ НЕКЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

[← На главную](#)

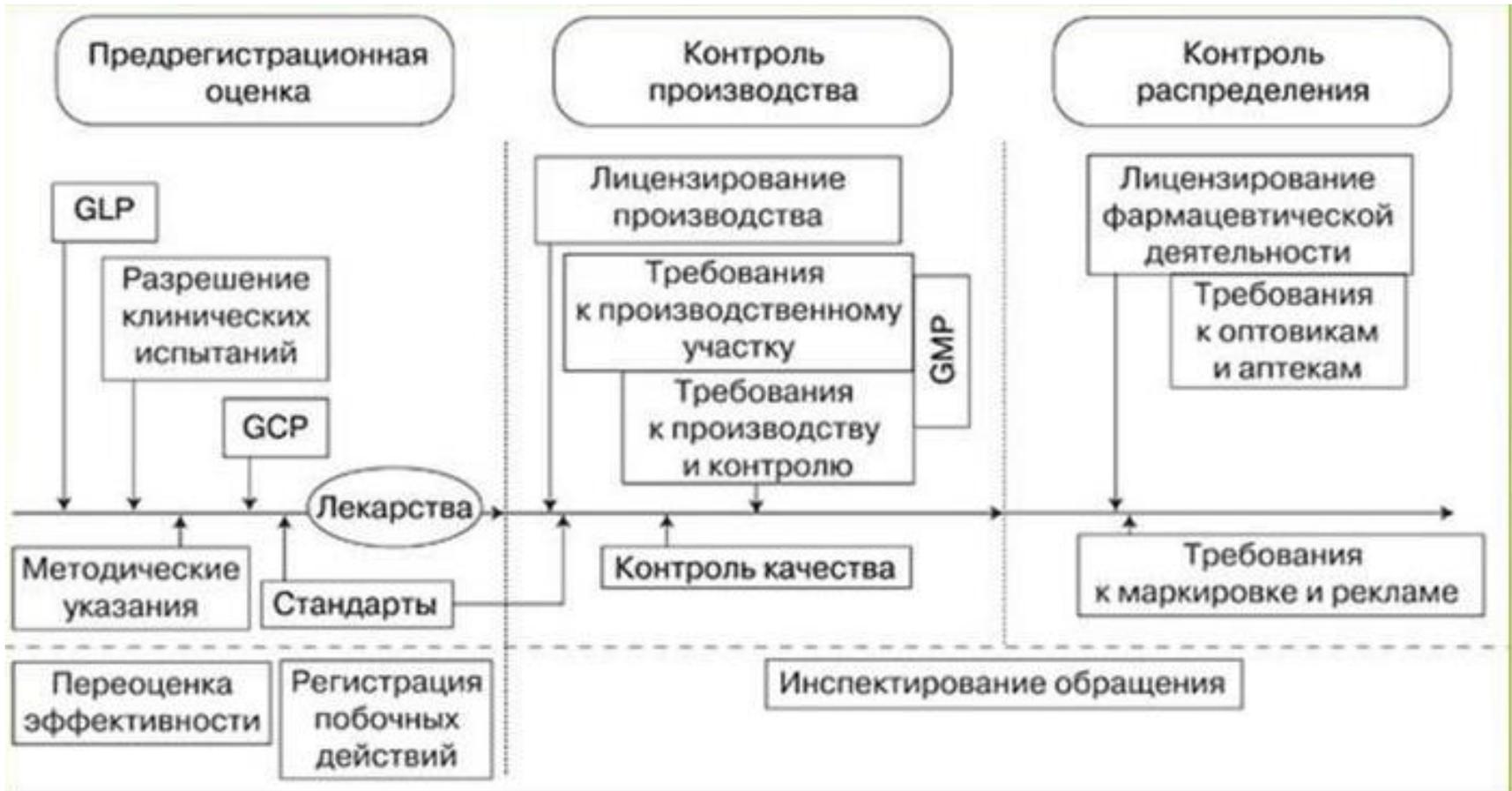


ОЭСР

[Соглашение о взаимном признании данных ОЭСР](#)

[Страны-участницы](#)

Контрольно-разрешительная система: единство правил GLP, GCP и GMP



Источник: рабочий документ ВОЗ «Глобальная гармонизация регуляторных требований к фармацевтическим препаратам»

Российские стандарты по GLP (24.04.2018)

ГОСТ 31882-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Организация и контроль архивов

ГОСТ 31891-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Применение Принципов GLP к исследованиям in vitro

ГОСТ 31890-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках

ГОСТ 31889-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Подача заявки и проведение инспекций и аудитов исследований в другой стране

ГОСТ 31888-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP

ГОСТ 31887-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Применение Принципов GLP к компьютеризированным системам

ГОСТ 31900-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Руководство по подготовке отчетов об инспекциях испытательных центров

ГОСТ 31881-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP

ГОСТ 31886-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Применение Принципов GLP к краткосрочным исследованиям
24.04.2018

ГОСТ 31885-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Применение Принципов GLP к исследованиям в полевых условиях

Российские стандарты по GLP (24.04.2018)

ГОСТ 31884-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP

ГОСТ 31883-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP

ГОСТ 31880-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Руководство по проведению инспекций лабораторий и аудитов исследований

ГОСТ 31879-2012 ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Руководство по процедурам мониторинга соответствия Принципам GLP

ГОСТ 33044-2014 Принципы Надлежащей Лабораторной Практики

Принципы GLP применимы для всех испытаний в области медицинской и экологической безопасности, проводимых в целях регистрации:

лекарственных средств;



пестицидов;



пищевых и кормовых добавок;



косметической продукции;



ветеринарных препаратов;

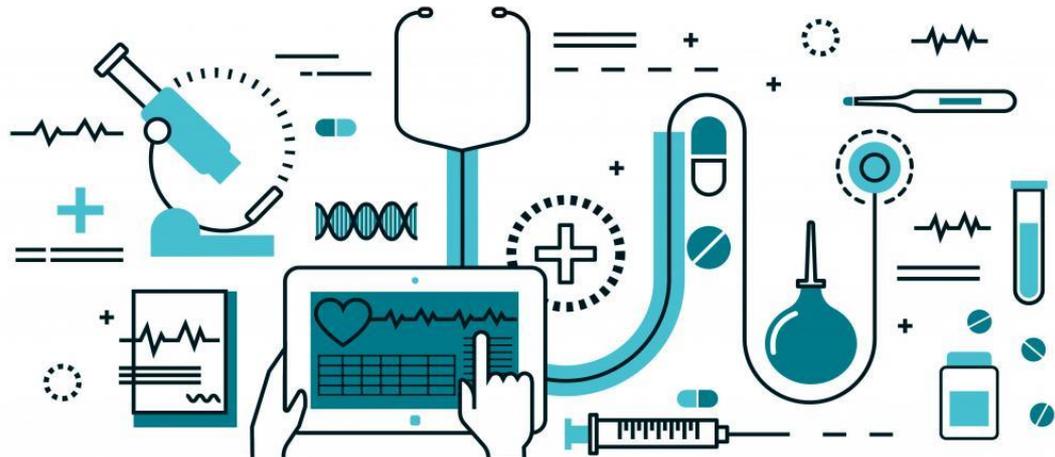


химических веществ промышленного назначения.



Виды доклинических испытаний

1. Токсикологические
2. Общефармакологические и специфические фармакологические (клинико-фармакологическая группа)
3. Фармакокинетические (биодоступность/биоэквивалентность, метаболизм, выведение)
4. Химические, физические, биологические, микробиологические и др. исследования ЛС.



Аспекты безопасности

Общая токсичность. Эта характеристика определяет, насколько вреден препарат и какова его токсическая и летальная доза.

Репродуктивная токсичность. Эта характеристика касается репродуктивной функции организма.

Тератогенность. Это понятие означает уровень негативного влияния на плод во время беременности.

Аллергенность. Способность вещества вызывать аллергию.

Иммунотоксичность. Это свойство весьма важно, так как иммунитет трудно поддается восстановлению в случае появления нарушений.

Фармакокинетика. Означает сам механизм движения вещества в организме.

Фармакодинамика. Если предыдущий пункт определяет влияние организма на изменение вещества, то фармакодинамика говорит о том, как исследуемое вещество влияет на организм.

Мутагенность - способность препарата вызывать мутации.

Канцерогенность. Это достаточно сложный для изучения на этапе доклинических исследований аспект, так как образование злокачественных опухолей в организме до сих пор слабо изучено. Но вещества, введение которых в организм дало явно связанную с этим реакцию образования опухолей, не проходят этот этап и бракуются.

Исследование общей токсичности

Моделирование на компьютере.

Это позволяет строить прогнозы на основании информации о химическом строении вещества и его свойствах, полученных в процессе поиска.

Лабораторные исследования.

Клеточные культуры.

Исследования токсичности на живых организмах.

Животные, рыбы, редкорастения.

Изучение токсичности вещества на животных требуется для:

идентификации и измерения кратковременного и длительного токсического действия лекарственного средства, включая: обратимость токсических эффектов и сферу их распространения в организме.

Изучение острой токсичности

- токсичность при однократном или дробном введении через короткие (не более 3-6 часов) интервалы в течение суток.

Исследование качественного и количественного признаков острых токсических реакций после однократного введения вещества в тех пропорциях и физико-химическом состоянии, в которых вещества содержится в ГЛС.

Два или более видов млекопитающих.

Два способа введения, один из которых идентичный или подобен тому, который рекомендуют для введения человеку, а другой обеспечивает системное действие вещества.

Изучение различных признаков токсичности.

Период наблюдения за животным – 14 суток (но не менее 7 сут.).

Определение хронической токсичности

- токсичность при повторных введениях.

Исследование предназначено для выявления физиологических и/или патологоанатомических изменений, обусловленных повторным введением вещества или комбинации вещества и определения зависимости этих изменений от дозы.

Субхроническая (подострая) токсичность - продолжительность введения 2-12 недель.

Хроническая токсичность (включает в себя повторные введения препарата на протяжении 3-6 мес (до 1 года и более)).

Цель – определение нетоксичного диапазона доз. Кумулятивное действие.

Продолжительность зависит от условий клинического применения.

Если ЛС предназначено для однократного применения – только одно испытание субхронической токсичности (2-4 нед).

Специальные токсикологические исследования

- специальные токсикологические исследования:

местно-раздражающее,

аллергизирующее действие,

канцерогенность,

репродуктивная токсичность,

генотоксичность (мутагенность),

эмбриотоксичность,

тератогенность,

гонадотоксичность,

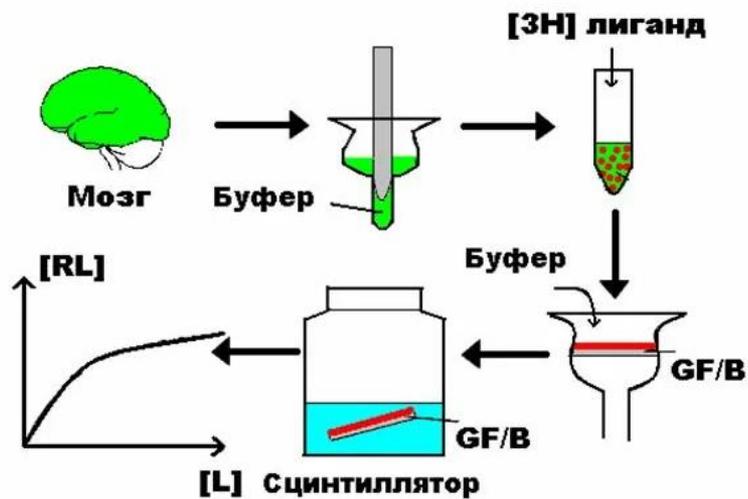
иммунотоксичность,

пирогенность.

Общепармакологические испытания

эффективность при экспериментальной патологии

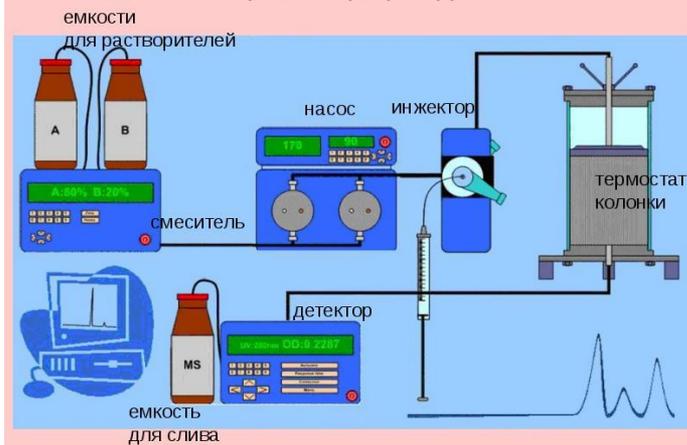
лиганд-рецепторное взаимодействие и специфичность действия (фармакодинамика)



Фармакокинетика и метаболизм

всасывание
распределение связывание с белками
выведении
биодоступность
скорости элиминации
абсорбция
экскреция
период полувыведения
период полуабсорбции
период полураспределения начальная концентрация
равновесная концентрация
объем распределения
общий клиренс

Схема хроматографов для ВЭЖХ



Основные принципы GLP

Компетентность и ответственность персонала

Программа обеспечения качества

Помещения

Оснащенность лаборатории

Тест-системы

Соблюдение условий хранения изучаемых веществ

Внутренний контроль за проведением исследования

Ведение протокола исследования

СОП. Первичная документация (Досье исследов.)

Оформление окончательного отчета

Сохранность данных эксперимента

Основные требования GLP к персоналу исследовательской организации

➤ Организация, проводящая ДИ ЛС, должна быть укомплектована персоналом, имеющим соответствующее образование, подготовку, квалификацию и опыт работы

➤ Полномочия и ответственность персонала должны быть оформлены документально

➤ Руководитель организации обеспечивает выполнение организацией установленных требований к проведению ДИ (техническая оснащенность (компьютеризация) лабораторий, вивария и т. д.)

➤ Руководитель исследования организует, осуществляет и контролирует:

- проведение ДИ
- выполнение персоналом протокола исследования
- документальное оформление результатов, интерпретацию и анализ получаемых данных
- составление отчета об исследовании
- обеспечение конфиденциальности полученных результатов

➤ Ответственные исполнители обеспечивают:

- подготовку и проведение основных этапов исследования
- контроль за соблюдением установленных СОП
- сбор и документирование полученных данных
- регистрацию всех отклонений от протокола исследования и установленных процедур и принятие мер по их устранению
- представление результатов исследования в виде отчетов

➤ Администрация организации должна обеспечить:

- объективность и независимость подразделения (группы контроля качества) или уполномоченных сотрудников, осуществляющих контроль за правильным проведением испытаний

➤ В обязанности группы контроля качества входит:

- документальное оформление перечня исследований
- оценка протоколов и методов исследования на соответствие установленным требованиям
- отчеты проверок и рекомендации по устранению недостатков

Основные требования GLP к помещениям исследовательской организации



➤ Помещения, предназначенные для проведения ДИ ЛС, следует располагать, проектировать и эксплуатировать так, чтобы обеспечить выполнение проводимых исследований в соответствии с установленными требованиями

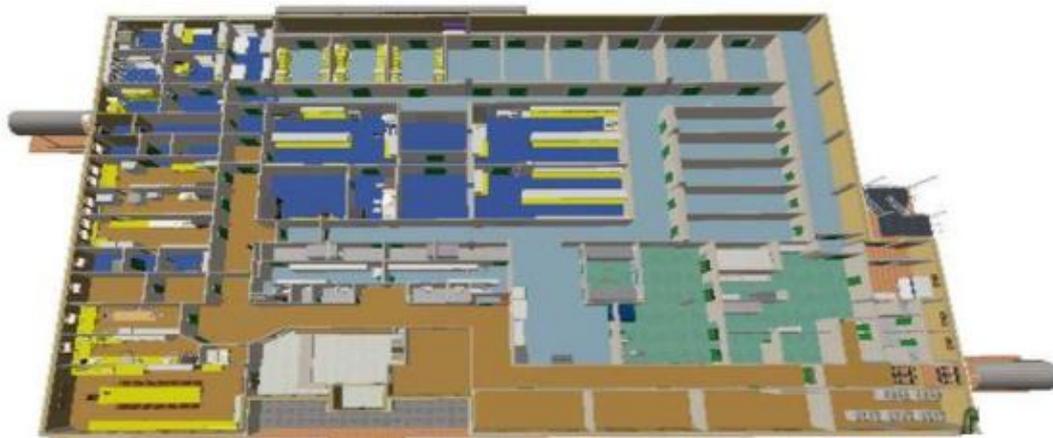
➤ Планировка помещений для содержания экспериментальных животных должна обеспечивать:

- изолированное содержание различных видов животных
- раздельное содержание тест-систем
- изоляцию поступающих и больных животных
- наличие отдельных помещений для хранения кормов, оборудования и инвентаря для ухода за животными

➤ Наличие в организации изолированных помещений для хранения архивных образцов и документов

➤ Помещения для проведения ДИ должны соответствовать установленным санитарно-гигиеническим нормам

➤ Все производственные помещения должны подвергаться периодической санитарной обработке, не оказывающей влияния на результаты исследования



Требования на примере ИБХ РАН

Основные требования GLP к оборудованию исследовательской организации

➤ Измерительное и испытательное оборудование, используемое в исследованиях, должно пройти метрологический контроль, поверку (калибровку) и иметь соответствующее заключение специалистов

➤ Эксплуатация оборудования проводится уполномоченным персоналом в соответствии с техническим паспортом и СОП по использованию и обслуживанию оборудования

➤ Безопасное обращение, транспортирование, хранение, использование и плановое обслуживание измерительного и испытательного оборудования должно осуществляться в соответствии с документально оформленными и утвержденными СОП

➤ Необходимый учет используемого испытательного и измерительного оборудования

- наименование прибора, производителя, страны производителя;
- модель прибора, серийный (заводской) номер, дата получения и постановки на учет, дата запуска в эксплуатацию, инвентарный номер;
- месторасположение прибора;
- сведения о месте хранения технического паспорта на прибор, инструкциях по его эксплуатации;
- данные о сотруднике, ответственном за использование прибора;
- данные о сотруднике (подразделении, организации), ответственном за техническое обслуживание прибора;
- подробные записи о плановом обслуживании оборудования и результатах проведения профилактических осмотров, датированные и заверенные подписью ответственного лица;
- подробные записи о любых повреждениях, отказах, ремонте прибора, датированные и заверенные подписью сотрудника (лица), ответственного за техническое состояние прибора;
- подробные записи о калибровке прибора, датированные и заверенные подписью лица, ответственного за обслуживание прибора

ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ



Дизайн исследования - это комбинация требований относительно сбора и анализа данных, необходимых для достижения целей исследования

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

«Направленный поиск новых блокаторов 5-HT₁-рецепторов среди производных индола и бензимидазола и изучение их фармакологических свойств»

