

Приведение лаборатории доклинических исследований к требованиям GLP: от планирования до получения аккредитации

Игорь Макаренко, к.м.н., Руководитель
медицинского департамента

Совершенствование регуляторного законодательства

Приведение требований в соответствие с международными стандартами (в т.ч. EMA, FDA)

Признание данных, открытость

Как внутри страны (национальным регулятором), так и на внешних рынках

Экспансия на новые рынки, фарма 2030

Повышение экспортного потенциала, необходимость германизации подходов в т.ч. Анализ и оформления результатов

Разнообразие тест-систем



Грызуны



Приматы

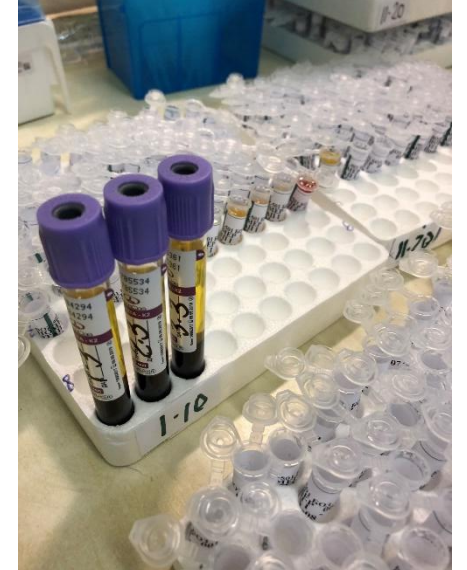
Разнообразие тест-систем



Грызуны

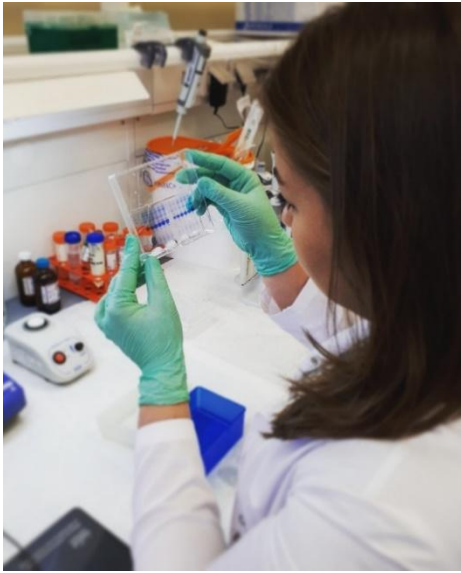


Приматы

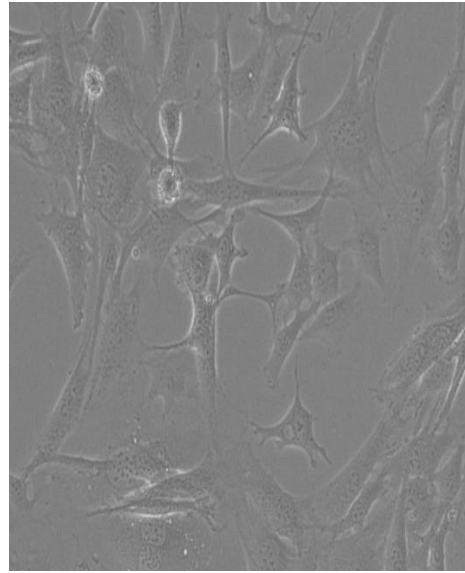


Биообразцы в рамках
клинических исследований

Разнообразие тест-систем



Изолированные рецепторы



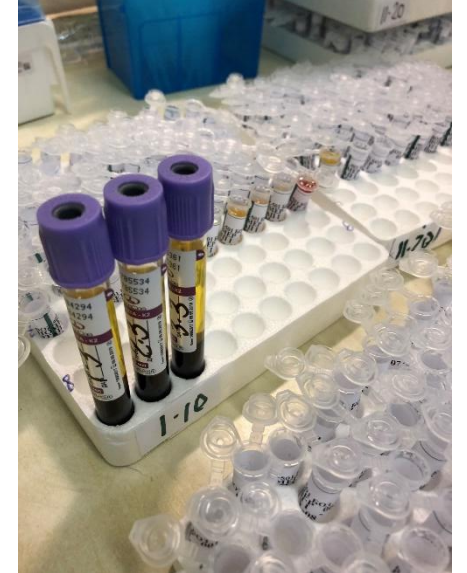
Клеточные линии



Грызуны



Приматы



Биообразцы в рамках клинических исследований

Методы анализа

OECD

4. *Test Methods*

Reference to the OECD Test Guideline or other test guideline or method to be used.

OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring (пп. 8.2.4)

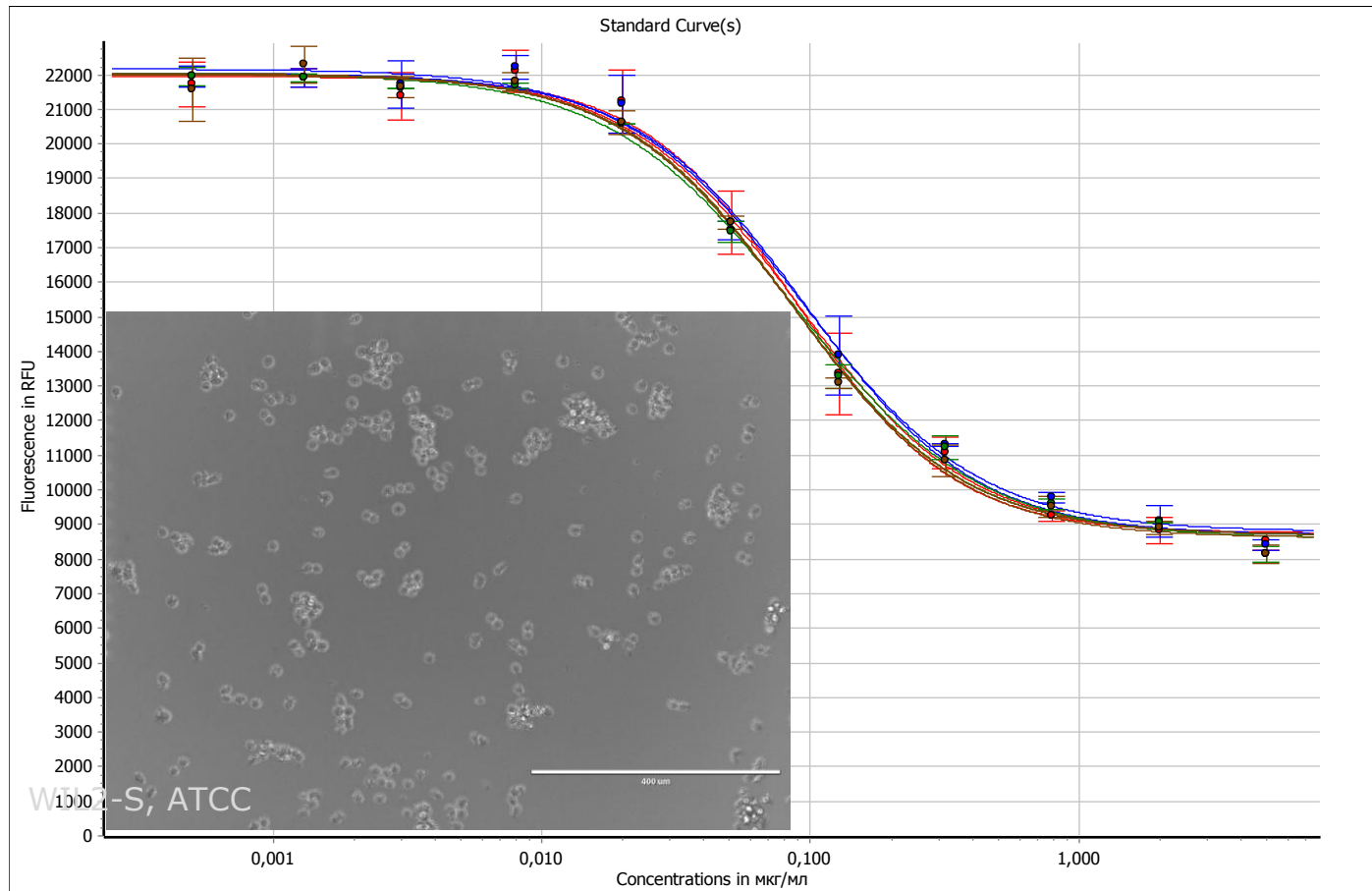
ГОСТ 33044-2014

3.8.2.4 Методы испытаний

Ссылки на соответствующие руководства по методам проведения испытаний Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), другие руководства и методики.

Выпускающий контроль

Ритуксимаб



Тест на параллелизм

Тест на эквивалентность

Наличие внутренних контролей

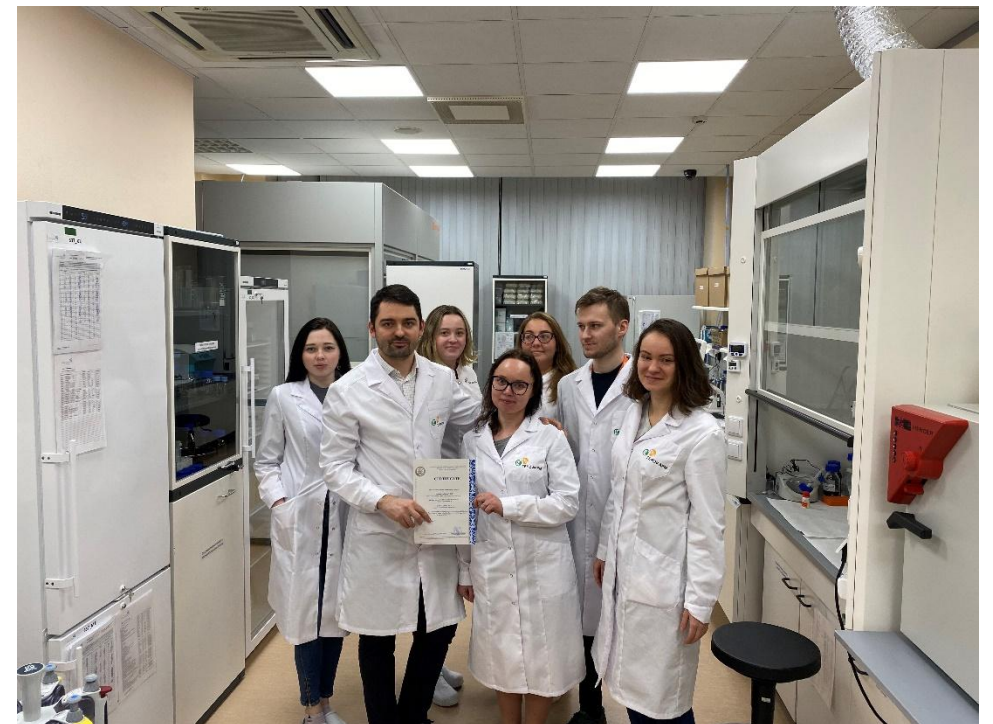
Программа сопоставимости инсулинов

Параметр молекулы	Атрибут	Метод	Статус	Аутсорсинг в России
Первичная структура	Масса нативного белка		GMP/17025	✓
	Масса А цепи		GMP/17025	✓
	Масса В цепи		GMP/17025	✓
	Аминокислотная последовательность		GMP/17025	✓
Вторичная, третичная и структуры более высокого порядка	Количество дисульфидных мостиков		GMP/17025	✓
	Вторичная структура		GMP/17025	✓
	Изоэлектрическая точка		GMP/17025	✓
	Квантовый выход флуоресценции		GMP/17025	✓
	Пик распределения частиц		GMP/17025	✓
	Массовые характеристики		GMP/17025	✓
	Содержание гексамеров		GMP/17025	✓
Родственные примеси	Содержание ВМБ		GMP/17025	✓
	A21-дезамидоинсулин		GMP/17025	✓
	Другие родственные примеси	GMP/17025	✓	
Биологическая активность	Связывание с инсулиновым рецептором типа А	GLP	—	
	Связывание с инсулиновым рецептором типа В	GLP	—	
	Фосфорилирование инсулинового рецептора	GLP	—	
	Инсулин-индуцированный захват глюкозы	GLP	—	
	Инсулин-индуцированный липогенез	GLP	—	
	Ингибирование индуцированного липолиза	GLP	—	

Отсутствие в РФ аккредитованных GLP лабораторий, занимающихся *in-vitro* тестами

Добровольная сертификация

Подача заявления	28.08.2019	2 месяца
1-я инспекция	05.11.2019	
Получение сертификата	15.11.2019	



Аккредитация

Основные этапы

Предварительная инспекция

Инспекция испытательного центра, проверка соответствия системы принципам GLP, интервью с персоналом.

Основная инспекция

Инспекция отдельных исследований. Проверка текущих и архивированных исследований соответствию принципам GLP.

Завершающая инспекция

Финальная проверка устранения всех несоответствий, выявленных на этапе 2. При не устранении хотя бы 1-го – повторный цикл аккредитации.



Билингвальные СОП



СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА

STANDARD OPERATING PROCEDURE

Правила работы на приборе для измерения межмолекулярных взаимодействий (Octet)

Rules for intermolecular interactions measurement instrument (Octet)

SOP-GLP-009-01

	Должность / Position	ФИО / Full Name	Дата / Date	Подпись / Signature
Разработал / Developed	Мл. медицинский научный советник / Jr. medical scientific advisor	А.Р. Доротенко / A.R. Dorotenko	10.09.2010	
Согласовал / Conformed	Специалист по обеспечению качества / QA specialist	И. С. Гиба / I.S. Giba	10.09.2010	
Утвердил / Approved	Руководитель отдела фармакологии и ранних фаз клинических исследований / Head of pharmacology and early phase of clinical trials department	И.Е. Макаренко / I.E. Makarenko	16.09.2010	

Актуализация / Update		
Дата / Date	Актуальна / Relevant	Подпись сотрудника СОК / QAU signature
14.09.2010	Да, введена впервые / Yes, first introduced	
	<input type="checkbox"/> Да/Yes <input type="checkbox"/> НЕТ/No	
	<input type="checkbox"/> Да/Yes <input type="checkbox"/> НЕТ/No	
	<input type="checkbox"/> Да/Yes <input type="checkbox"/> НЕТ/No	

Этот документ предназначен для использования стороной, которой он был адресован, и содержит не подлежащую разглашению, конфиденциальную информацию и/или коммерческую тайну, защищаемую от раскрытия в соответствии с действующим законом. Принимая такую документацию, сторона признает, что такой материал является конфиденциальным, и соглашается не раскрывать ее любому третьему лицу без предварительного письменного согласия ЗАО «Фарм-Холдинг» и не использовать ее в любых других целях, кроме предназначенной.

This document is intended for use by the party to which it was addressed and contains non-divulged confidential information and/or trade secrets protected from disclosure in accordance with applicable law. By accepting such documentation, the party acknowledges that such material is confidential and agrees not to disclose it to any third party without the prior written consent of Pharm-Holding CJSC and not to use it for any other purpose than intended.



СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА STANDARD OPERATING PROCEDURE Ведение клеточных культур Cell culture maintenance

SOP-GLP-011-02

ЦЕЛЬ / PURPOSE

Стандартная операционная процедура (далее СОП) устанавливает порядок выполнения рутинной работы с клеточными культурами в лаборатории доклинической фармакологии ЗАО «Фарм-Холдинг», предназначенная для сотрудников, выполняющих свою деятельность на территории доклинической фармакологии.

This standard operating procedure (the "SOP") establishes the procedure of handling cell cultures at the laboratory of non-clinical pharmacology of CJSC «Pharm-Holding». The Procedure is intended for the employees performing their activities at the laboratory of non-clinical pharmacology.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ / SCOPE

СОП является обязательной при выполнении работ с клеточными культурами в лаборатории доклинической фармакологии ЗАО «Фарм-Холдинг».

The given SOP is mandatory during any activities involving handling of cell cultures at the laboratory of non-clinical pharmacology of CJSC «Pharm-Holding».

ССЫЛКИ / REFERENCES

ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики
ГОСТ 31891-2012 Применение Принципов надлежащим образом следствия in vitro

- GOST 33044-2014 Principles of Good Laboratory Practice
- GOST 31891-2012 Application of GLP Principles to In Vitro Studies

СИМВОЛЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ / ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS

СОП – Стандартная операционная процедура;
ОФ – Отдел фармакологии и ранних фаз клинических исследований;
МКБ – Российская коллекция первичных культур позвоночных;
МКВ – Американская коллекция первичных культур;
МКЕ – Европейская коллекция клеточных культур;
П – Период между посевом и логарифмической фазой роста клеток;
ЛФ – Логарифмическая фаза роста

- SOP – Standard Operating Procedure;
- DPEPCR – Department of Pharmacology and Early Phases of Clinical Research;
- MCB – Master Cell Bank;
- WCB – Working Cell Bank;
- RCCC V – the Russian Collection of Cell Cultures of Vertebrates;
- ACCC – the American Collection of Cell Cultures;
- ECCC – the European Collection of Cell Cultures;
- lag-period – the period between inoculation and the logarithmic growth phase of cells;
- log-phase – the logarithmic growth phase of cells

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ / REVISION

СОП пересматривается по мере необходимости, но не реже одного раза в три года.

This SOP shall be revised as necessary but at least every three years.

РАЗДЕЛЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ / RESPONSIBILITY

Обязанности за соблюдением данной процедуры описаны в Таблице 1.

Responsibilities for compliance with this SOP are outlined in Table 1.



Валидация комп. систем

Фарм-Холдинг
Инновации и Развитие

Квалификация проекта (DQ)
GraphPad Prism Software
CSV-GLP-001-01

ФИО	ДОЛЖНОСТЬ
Доротенко А.Р.	Медицинский научный сотрудник
Сопорова В.Б.	Научный сотрудник ОФРФКИ
Калиганова А.В.	Научный сотрудник ОФРФКИ
Мавренко И.Е.	Руководитель ОФРФКИ
Губа И.С.	Специалист по обеспечению качества

Фарм-Холдинг
Инновации и Развитие

Квалификация установки (IQ)
Testo Comfort Software Basic 5.0
CSV-GLP-003-01

ФИО	ДОЛЖНОСТЬ
Сельманский Т.А.	Лаборант ОФРФКИ
Ташченко К.В.	Старший лаборант ОФРФКИ
Мавренко И.Е.	Руководитель ОФРФКИ
Губа И.С.	Специалист по обеспечению качества

Фарм-Холдинг
Инновации и Развитие

Квалификация установки (IQ)
CLARIOstar® Control и
CLARIOstar® Microplate Data Analysis Software
CSV-GLP-004-02

6. НЕОБХОДИМЫЕ ТЕСТЫ И КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ

Наименование показателя	Критерий приемлемости	Результат испытания	Соответствие критериям приемлемости
Компетентность поставщика ПО			<input checked="" type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Лицензионность CLARIOstar® Control и CLARIOstar® Microplate Data Analysis Software (MARS)			<input checked="" type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
CLARIOstar® Control			<input checked="" type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
CLARIOstar® Microplate Data Analysis Software (MARS)			<input checked="" type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Система резервного копирования Acronis			<input checked="" type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

ST-GLP-014-01 «Протокол IQ»

Страница 5 из 7

OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE MONITORING
Number 17

Трансфер данных



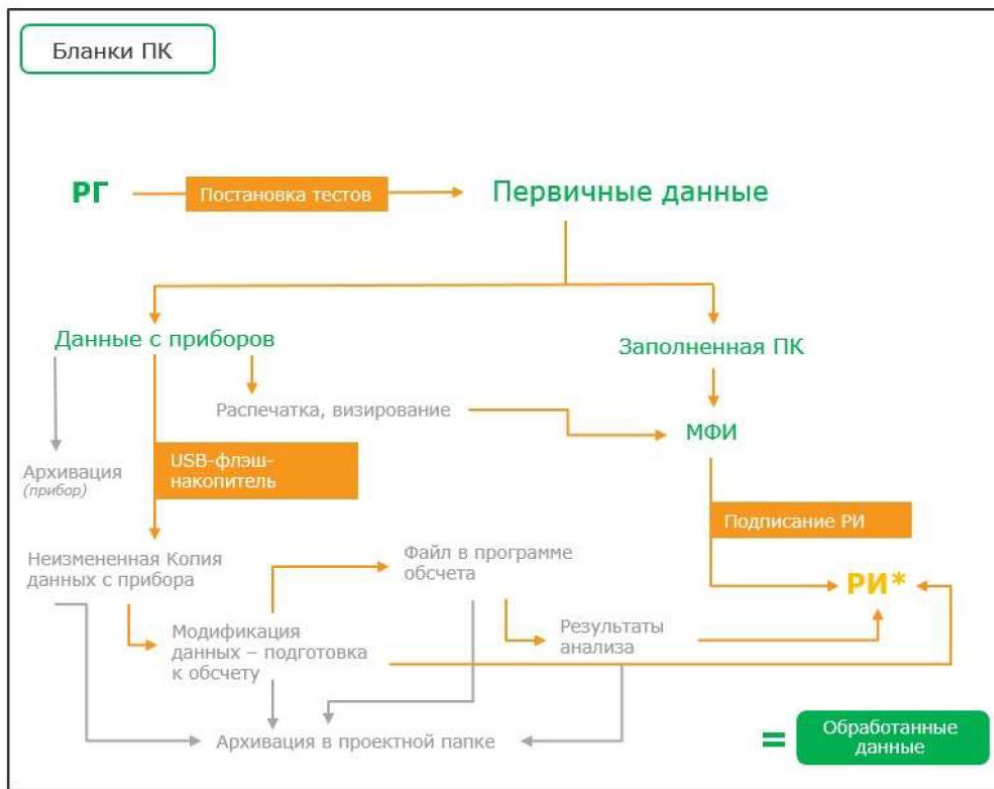
СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА
STANDARD OPERATING PROCEDURE
Оформление и перенос первичных данных
Appearance and transfer of raw data
 SOP-GLP-038-01

	Должность / Position	ФИО / Full Name
Разработал / Developed	Мл. научный сотрудник / Jr. research assistant	А.Н. Афанасьева / A.N. Afanaseva
Согласовал / Conformed	Руководитель службы обеспечения качества / Head of QA department	И.С. Гиба / I.S. Giba
Утвердил / Approved	Руководитель фармакологии и ранних фаз клинических исследований / Head of pharmacology and early phase of clinical trials department	И.Е. Макаренко / I.E. Makarenko


Актуализация / Update		
Дата / Date	Актуальна / Relevant	Подпись сотрудника QAU signature
31.03.2017	Да, введена впервые / Yes, first introduced	
	<input type="checkbox"/> ДА/Yes <input type="checkbox"/> НЕТ/No	
	<input type="checkbox"/> ДА/Yes <input type="checkbox"/> НЕТ/No	
	<input type="checkbox"/> ДА/Yes <input type="checkbox"/> НЕТ/No	

Этот документ предназначен для использования стороной, которой он был адресован, и содержит не подлежащую разглашению, конфиденциальную информацию и/или коммерческую тайну, защищенную от разглашения в соответствии с действующим законом. Принимая такую документацию, сторона признает, что такой материал является конфиденциальным, и соглашается не разглашать ее никому третьему лицу без предварительного письменного согласия ЗАО «Фарм-Холдинг» и не использовать ее в любых других целях, кроме предназначенной.

This document is intended for use by the party to which it was addressed and contains non-divulged confidential information and/or trade secrets protected from disclosure in accordance with applicable law. By accepting such documentation, the party acknowledges that such material is confidential and agrees not to disclose it to any third party without the prior written consent of Pharm-Holding CJSC and not to use it for any other purpose than intended.



Информация о тест-системе

	Тест «Захват глюкозы» Test «Glucose uptake»	Первичная карта «Протокол эксперимента» Source record «Protocol of experiment» GP40041-P6-03-71-01-01

1. Цель / Purpose

1.1. Сравнительная оценка инсулин-индуцированного захвата глюкозы клетками линии L6J1 в

2. Дизайн исследования / Study design

2.1. Объекты испытания / Test objects

No.	Название Name	Код Code	Серия Lot	Срок годности Expiration date	Производитель Manufacturer
1.		К3		31.08.2021	
2.		К2		31.10.2021	
3.		К3		31.07.2022	
4.		К1		14.03.2022	
5.		К2		12.03.2022	
6.		К3		13.03.2022	

2.2. Клеточная линия / Cell line
Миобласты крысы линии L6J1 (ИМЦ РАН, 02-02-01-02)

2.3. Схема эксперимента / Experiment design

Этапы эксперимента / Experiment stages	Дата Date	Подпись Signature
День 1, вт Рассев клеток L6J1 в 6*96wp, n=1, от 30.10.2020, конфл. <i>Монсолой</i> в DMEM+2% ЛС, 8000 клеток/луэка	03.11.2020	<i>Тед</i>
День 4, пт	06.11.2020	<i>Тед</i>
День 7, пн	09.11.2020	<i>Тед</i>
День 8, вт	10.11.2020	<i>Тед</i>
День 11, пт Детекция после 72±4 часов инкубации	13.11.2020	<i>Тед</i>

	Должность Position	ФИО Full name	Дата Date	Подпись Signature
Утвердил/Approved by	Научный сотрудник	В.Б. Сагарова	02.11.2020	<i>В.Б. Сагарова</i>
Согласовал/Conformed by	Медицинский научный советник	А.Р. Доротеенко	02.11.2020	<i>А.Р. Доротеенко</i>
Разработал/Designed by	Научный сотрудник	В.Б. Сагарова	02.11.2020	<i>В.Б. Сагарова</i>
Исполнитель/Performed by	Лаборант	Т.А. Селаменских	03.11.2020	<i>Т.А. Селаменских</i>
Начало эксперимента/Started:	03.11.2020	Окончание эксперимента/Finished:	13.11.2020	



Журнал ведения клеточных культур Cell culture log

Наименование культуры/Cell line name	L6J1	Питательная среда / Culture medium	DMEM+10% FBS				
No.	Дата Date	Исходные параметры Initial parameters	Проводимая операция Procedure	Конечные параметры Terminal parameter	Код эксперимента Experiment code	Примечания Note	Подпись Signature
67	03.11.2020	ГБК/МСВ 0202/РБК/МСВ/0102 n=1 сопл. <i>Монсолой</i> 1*Т-75	<input type="checkbox"/> Заморозка / Cryopreservation <input type="checkbox"/> Разморозка / Defrost <input checked="" type="checkbox"/> Пересев / Subcultivation <input checked="" type="checkbox"/> Рассев / Inoculation <input checked="" type="checkbox"/> Смена среды / Change of medium	n=2 К-во клеток / Cells# 1:20 1*Т-75 6*96wp	GP40041-P6-03-71-01-01	-	<i>Тед</i>
68	06.11.2020	ГБК/МСВ 0202/РБК/МСВ/0102 n=2 сопл. <i>Монсолой</i> 1*Т-75	<input type="checkbox"/> Заморозка / Cryopreservation <input type="checkbox"/> Разморозка / Defrost <input checked="" type="checkbox"/> Пересев / Subcultivation <input type="checkbox"/> Рассев / Inoculation <input type="checkbox"/> Смена среды / Change of medium	n=3 К-во клеток / Cells# 1:20 1*Т-75	-	-	<i>Тед</i>
69	10.11.2020	ГБК/МСВ 0202/РБК/МСВ/0102 n=3 сопл. 95% 1*Т-75	<input type="checkbox"/> Заморозка / Cryopreservation <input type="checkbox"/> Разморозка / Defrost <input checked="" type="checkbox"/> Пересев / Subcultivation <input type="checkbox"/> Рассев / Inoculation <input type="checkbox"/> Смена среды / Change of medium	n=4 К-во клеток / Cells# 1:20 1*Т-75	-	-	<i>Тед</i>
70	13.11.2020	ГБК/МСВ 0202/РБК/МСВ/0102 n=4 сопл. 95% 1*Т-75	<input type="checkbox"/> Заморозка / Cryopreservation <input type="checkbox"/> Разморозка / Defrost <input checked="" type="checkbox"/> Пересев / Subcultivation <input type="checkbox"/> Рассев / Inoculation <input type="checkbox"/> Смена среды / Change of medium	n=5 К-во клеток / Cells# 1:20 3*Т-75	-	-	<i>Тед</i>
71	14.11.2020	ГБК/МСВ 0202/РБК/МСВ/0102 n=5 сопл. 95% 2*Т-75	<input type="checkbox"/> Заморозка / Cryopreservation <input type="checkbox"/> Разморозка / Defrost <input checked="" type="checkbox"/> Пересев / Subcultivation <input checked="" type="checkbox"/> Рассев / Inoculation <input type="checkbox"/> Смена среды / Change of medium	n=6 К-во клеток / Cells# 1:20 1*Т-75 3147	GP40041-P6-03-72-11-01	-	<i>Тед</i>
72	20.11.2020	ГБК/МСВ 0202/РБК/МСВ/0102 n=6 сопл. <i>Монсолой</i> 1*Т-75	<input type="checkbox"/> Заморозка / Cryopreservation <input type="checkbox"/> Разморозка / Defrost <input checked="" type="checkbox"/> Пересев / Subcultivation <input type="checkbox"/> Рассев / Inoculation <input type="checkbox"/> Смена среды / Change of medium	n=4 К-во клеток / Cells# 1:20 1*Т-75	-	-	<i>Тед</i>

Сроки проекта

Подача заявления на проведение аккредитации

29.01.2020

1-я инспекция

14.08.2020

Устранение несоответствий

13.10.2020

2-я инспекция

21.12.2020

Устранение несоответствий

02.04.2021

Завершающая инспекция

05.05.2021

Подписание приказа о признании соответствия GLP

11.06.2021

16 месяцев

Подтверждение статуса соответствия!



13



ЗАО «Фарм-Холдинг»
Адрес: 198515, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 34, л. А

Тел.: (812) 493-55-01

E-mail:
inform@geropharm.ru

ИНН: 7813348911

Испытательный центр (Отдел фармакологии и отдел ранних фаз клинических исследований)

ФИО руководителя: Макаренко Игорь Евгеньевич

Тел.: (905) 225-62-57

E-mail:
Igor.Makarenko@geropharm.com

Адрес (адреса) места (мест) проведения неклинических (доклинических) лабораторных исследований: 198515, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 34, л. А

Другие исследования: исследование биологической активности in vitro; исследование близкородственных и производственных примесей терапевтических белков; исследование лиганд-рецепторного взаимодействия

Приказ от
11.06.2021
№ НЛП-16

Действующий

<https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/reestr-isytyatelnykh-laboratoriy-tsentrov-sootvetstvuyushchikh-printsipam-nadlezhashchey-laboratorno/>

Завершение

GLP – это не система, это стиль жизни.

Современные реалии предполагают большое количество внешних аудитов. Если Вы живете по GLP, вы не готовитесь к аудитам. Вы всегда к ним готовы.

Благодарности

- Роман Драй
- Иван Гиба
- Валерия Сапарова
- Анна Калатанова
- Артем Доротенко
- Ольга Авдеева
- Ксения Тищенко
- Алина Афанасьева
- Татьяна Сельменских
- Белла Зиннатулина
- Анастасия Майборода
- Елизавета Каплан
- Ольга Костина

Игорь Макаренко

к.м.н.

Руководитель Медицинского департамента

191144, Санкт-Петербург

Дегтярный переулок, 11Б

тел.: +7(812)703-79-75 (240)

Igor.Makarenko@geropharm.com



Спасибо за
внимание!

