



Опыт организации и проведения исследований на соответствие требованиям GLP

Шнаушта В.С.

**Заведующий лабораторией фармакологических испытаний
к.б.н доцент**

**РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств
и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК**

С-Петербург июль 2022

Применение правил GLP

Содействуют получению в ходе испытаний обоснованных данных, которые признаются другими странами.

Исключают дублирование испытаний, обеспечив тем самым экономию времени и расходов на их проведение.

Помогают продвигать тестируемые продукты на международные рынки и способствует защите здоровья человека и охране окружающей среды.

GLP в Республике Казахстан

GLP является утверждённым Национальным стандартом в Республике Казахстан с 2015 года.

Национальный Центр Аккредитации (НЦА)

Комитета технического регулирования и метрологии
Министерства торговли и интеграции РК

Лаборатория фармакологических испытаний (ЛФИ)

РГП на ПХВ «НЦЭЛС и МИ» КМ ФК МЗ РК

Внедрению принципов Надлежащей лабораторной практики сотрудниками НЦЭЛС способствовали как нормативно-правовые акты Казахстана, так и их **стремление следовать мировым тенденциям в проведении доклинических/неклинических исследований.**



Этапы GLP - аккредитации

2015-2016 – подготовительный этап

2017- предварительный консультационный аудит

2017 - обучающие семинары и тренинги

2018 - инспекция SNAS. ЛФИ получила сертификат аккредитации на соответствие стандарту

Стандарт GLP OECD № Reg No. G-051

2019 - первый надзорный аудит SNAS

2020 - второй надзорный аудит SNAS

2021- плановая инспекция SNAS

Продление действия сертификата GLP до 2023 года

Область аккредитации – фармакокинетические исследования. Биоэквивалентность.



SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA
Karloveská 63, 840 00 Bratislava 4, Slovenská republika

STATEMENT OF GLP COMPLIANCE

No. G-051

Slovak National Accreditation Service certifies

conformity with GLP according to the Act No. 67/2010 Coll., the OECD Principles and Directive 2004/10/EC of European Parliament and of the Council, in the test facility

Laboratory of pharmacological tests

of Territorial Branch of the Republican State Enterprise with Economic Management "National Center for Expertise of Medicines and Medical Equipment" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Baytursynov Str. 40A, Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan
ID Number: 180341013131

Area of expertise: Pharmacokinetics and bioequivalence studies.

The above mentioned test facility is included in the Slovak National GLP Compliance Program and is inspected by Slovak National Accreditation Service on a regular basis.

Khassima Daurbayeva, Director, is the statutory body of the test facility, and represents it and acts on its behalf.

This statement is issued on 31.07.2018 and is valid until 31.07.2021.

Bratislava 31.07.2018



Martin Senčák
director



SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA
Karloveská 63, 840 00 Bratislava 4, Slovenská republika

CERTIFICATE OF GLP COMPLIANCE

No. G-051

Slovak National Accreditation Service certifies

conformity with GLP according to the Act No. 67/2010 Coll., the OECD Principles and Directive 2004/10/EC of European Parliament and of the Council, in the test facility

Laboratory of pharmacological tests

of Territorial Branch of the Republican State Enterprise with the Right of Economic Management "National Center for the Expertise of Medicines and Medical Devices" Committee for Quality Control and Safety of Medicines and Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Baytursynov Str. 40A, Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan
ID Number: 180341013131

Area of expertise: Pharmacokinetics and bioequivalence studies.

The above mentioned test facility is included in the Slovak National GLP Compliance Program and is inspected by Slovak National Accreditation Service on a regular basis.

Arnur Nurtaev, General director RSE on the REM "NCEMMD", is the statutory body of the test facility, who manages and represents it and acts on its behalf.

This statement is issued on 05.08.2019 and is valid until 31.07.2021.

Bratislava 05.08.2019



Martin Senčák
director



SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA
Karloveská 63, 840 00 Bratislava 4, Slovenská republika

CERTIFICATE OF GLP COMPLIANCE

No. G-051

Slovak National Accreditation Service certifies

conformity with GLP according to the Act No. 67/2010 Coll., the OECD Principles of GLP and Directive 2004/10/EC of European Parliament and of the Council, in the test facility:

Laboratory of pharmacological tests

of Territorial Branch of the Republican State Enterprise with the Right of Economic Management "National Center for the Expertise of Medicines and Medical Devices" Committee for Quality Control and Safety of Goods and Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan»

Baytursynov Str. 40A, Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan
ID Number: 180341013131

Area of expertise: Pharmacokinetics and bioequivalence studies.

The above-mentioned test facility is included in the Slovak National GLP Compliance Program and is inspected by Slovak National Accreditation Service on a regular basis.

Dautbaev Erken, General director RSE on the REM "NCEMMD", is the statutory body of the test facility, who manages and represents it and acts on its behalf.

This statement is issued on 01.08.2021 and is valid until 01.08.2023.

Bratislava 04.06.2021



Martin Senčák
director



Регламентация проведения GLP-исследований

- **Закон РК «О лекарственных средствах» 2004**
- **Национальный стандарт GLP Приказ МЗ РК от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15**
- **Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств № 81 от 3 ноября 2016 г.**
- **Правила проведения исследований БЭ ЛС в рамках Евразийского экономического союза № 85 от 3 ноября 2016 г**
- **OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/CHEM(98)17, 1997)**

Принципы GLP



Как построена система GLP-исследований в ЛФИ ?





Структура



Руководитель исследования



В качестве руководителя исследования для каждого исследования назначается специалист с соответствующей квалификацией, подготовкой и опытом работы до начала исследования

!!! Приказ/распоряжение

Замена руководителя исследования производится в соответствии с установленными процедурами и документально оформляется.







Персонал

Подтверждение квалификации
сертификатами обучения

Файл обучения персонала (PTF)

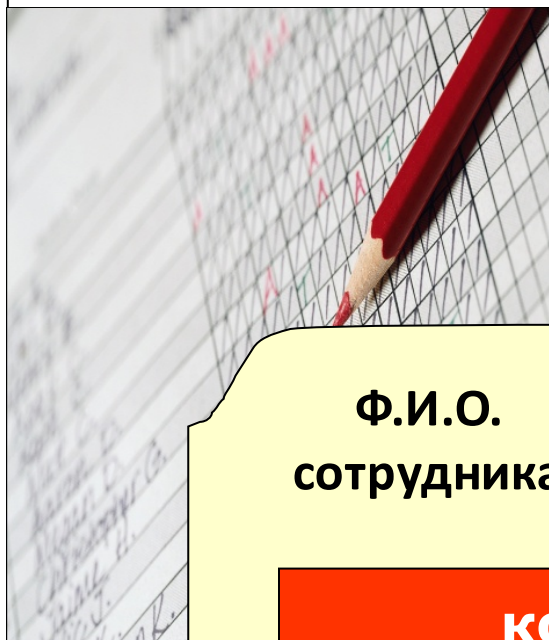
Должностная инструкция (JD)





Индивидуальное досье

Тренинги



Оценка
производительности

Оценка
компетентности

Ф.И.О.
сотрудника

конфиденциально



Индивидуальное досье

- Резюме (CV) с описанием опыта работы
- Образование и квалификация
- JD
- Образец подписи
- **РТФ** (GLP-сертификат, вводный инструктаж и внутреннее обучение, посещенные курсы, семинары, конференции по GLP)

РТФ

Доказательство того, что специалист подходит для выполнения поставленных задач



Оценка производительности





Матрица ответственности

F-GLP-SOP-0103-02 Версия 01	Конфиденциально	Страница 1 из 1
--------------------------------	-----------------	-----------------

Распределение основных обязанностей сотрудников ЛФИ по проведению GLP OECD - исследования (по состоянию на 20.04.2021)

Ф.И.О.	Функциональная обязанность																																	
	Общее руководство и управление ем исследованиям	Ответственность за проведение всех этапов GLP исследования	Дополн. к протоколу плану исследования и соответствующим СОП	Составление Плана исследования	Выбор методов и исследований и определение ресурсов для проведения испытаний	Составление проекта БАМ	Составление Плана и отчета основных этапов исследования	Формирование итогового отчета	Проверка и утверждение итогового отчета	Составление и проверка записей по исследованию	Выполнение заданий по исследованию	Обеспечение своевременной обработки исходных данных	Контроль над проведением всех этапов исследования	Проведение подготовительного этапа исследования	Проведение подготовительных работ на всех этапах исследования	Хромографирование и обработка полученных результатов	Ответственность за прием, учет и хранение РСОСО и их фрактивов	Ответственность за прием, учет и хранение биоматериалов	Контроль качества воды	Документальное оформление полученных данных	Статистический анализ	Ответственность за проведение валидации КС	Проведение валидации расчетов таблиц с помощью программы «EXCEL»	Участие в разработке и актуализации документов СОК по проведению исследований в соответствии с требованиями GLP	КС аттестации лаборатория исследования	Ответственность за функционирование архива ЛФИ	Контроль Т.С. режима окружающей среды и холодала	Санитарная обработка рабочих зон и утилизация отходов	Самостоятельная подготовка и повышение квалификации в соответствии с планом внутреннего и внешнего обучения GLP					
Шнаушта В.С.	+	+	+	+	+	+	+	+	+				+																					+
Дуйсенова М.У.	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	0			+						+	0										+	
Ногайбаева А.А.			+							+	+	+											0										+	
Базилова Ф.А.			+							+	+	0					+	0					+	+	0								+	
Ельжасова А.М.			+							+	+	+											0	0									+	
Джексембиева Л.Р.			+							+	+			+			0	+				0	0							0	+	0	+	
Чиныбекова Б.Д.																																+	+	

Примечание: «+» - ответственность «0» - первый замещающий сотрудник

Составлен: зав. ЛФИ (должность) Шнаушта В.С. (Ф.И.О.) Вилф (подпись) «20» 04 2021 г.

Согласован: Ин по качеству GLP (должность) Микашова И.К. (Ф.И.О.) Микашова И.К. (подпись) «20» 04 2021 г.



Система обеспечения качества (СОК)

СОК – независимая группа контроля качества

Содействует успешному проведению испытаний путем наблюдения за ходом исследования, что позволяет свести к минимуму количество потенциальных ошибок и отклонений от СОП.



Программа обеспечения качества исследований (Quality Assurance Program)

Копии учебных планов СОПы

Инспекции по исследованию, по процессам с записями результатов

САРА

Отчет с информацией по каждой инспекции (даты, этап исследования)

Система обеспечения качества (СОК)

Три типа аудита:

Проверки-аудиты по исследованию

Проверки испытательных блоков

Проверки-аудиты процесса исследования





Документация

- **Руководство по качеству**
- **Процедуры менеджмента качества (ПМК)**
- **Стандартные операционные процедуры (СОП)**
- **Записи (о соответствующих формах)**



Стандартные операционные процедуры (SOPs)

SOPs — неотъемлемый компонент GLP

- **Аналитические СОПы** (описывают процедуру выполнения исследования и контроля качества)
- **СОПы по оборудованию** (описывают эксплуатацию и калибровку, обслуживание оборудования)
- **СОПы по процессам** (уборка помещений, движение расходных материалов и химреактивов)
- **СОП по ведению документации** (Ведение учета, отчетность, хранение, кодирование исследований, сбор данных, подготовка отчетов, системы индексации, обработка данных, включая валидацию компьютеризированных систем).





Мастер - лист

Приложение 4 к Руководству по качеству Версия 04		ЛФИ		Страница 2 из 12
№	Номер главного документа	Название документа	Кодировка рекомендуемой формы	Рекомендуемая форма
1.	QM-04	РУКОВОДСТВО ПО КАЧЕСТВУ		
2.	GLP-QMP-01	УПРАВЛЕНИЕ ПЕРСОНАЛОМ		
3.			F-GLP-QMP-01	Идентификация подписей
4.	GLP-SOP-0101	Обучение персонала		
5.			F-GLP-SOP-0101-01	План обучения сотрудников на год
6.			F-GLP-SOP-0101-02	Программа внутреннего обучения
7.			F-GLP-SOP-0101-03	Учебная ведомость
8.			F-GLP-SOP-0101-04	План обучения сотрудника
9.			F-GLP-SOP-0101-05	Отчет по обучению сотрудника
10.	GLP-SOP-0102	Безопасность и охрана труда		
11.			F-GLP-SOP-0102-01	Форма журнала по ТБ
12.	GLP-SOP-0103	Личное дело сотрудника		
13.			F-GLP-SOP-0103-01	Резюме
14.			F-GLP-SOP-0103-02	Распределение основных обязанностей сотрудников ЛФИ по проведению GLP-исследования.
15.			F-GLP-SOP-0103-03	Лист обучения сотрудника
16.	GLP-SOP-0104	Гигиена персонала		
17.	GER-QMP-02	СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА		
18.	GLP-SOP-0201	Инспекционные проверки		
19.			F-GLP-SOP-0201-01	План-график инспекций исследования
20.			F-GLP-SOP-0201-02	Протокол инспекции исследования
21.			F-GLP-SOP-0201-03	Протокол инспекции лаборатории
22.			F-GLP-SOP-0201-04	Протокол инспекции процесса
23.	GLP-SOP-0202	Корректирующие и предупреждающие действия		
24.			F-GLP-SOP-0202-01	План-протокол корректирующих и предупреждающих мероприятий

КОПИЯ



Формы ведения записей

F-GLP-SOP-0805-01 Версия: 02	Конфиденциально	Количество страниц: 1
---------------------------------	-----------------	-----------------------

ПЛАН-ЗАДАНИЕ № VP-1

СЕЛЕКТИВНОСТЬ (Валидация БАМ XXXX)

Дата	Код исследования
------	------------------

Цель:	Валидация БАМ XXXX по параметру: «Селективность» (VP-1-1; VP-1-2; VP-1-3; VP-1-4)
Характеристика: Селективность	Способность аналитического метода отделить и количественно определять аналит в присутствии других компонентов в образце. Она должна быть обеспечена на нижнем пределе количественного определения.

№ этапа	Название этапа	Действия
1	Подготовительный этап	Проводиться согласно с проектом БАМ XXXX
2	Пробоподготовка	Проводиться согласно с проектом БАМ XXXX
3	Хроматографирование	Проводиться согласно с проектом БАМ XXXX Критерии приемлемости: *

Примечание:
* EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2**, EMA, 2015 "Guideline on bioanalytical method validation".

Этапы:	Исполнители: (Ф.И.О.)	Ознакомлены: (Дата, подпись)
Подготовительный этап		
Пробоподготовка		
Хроматографирование		

	Ф.И.О.	Дата	Подпись
Составлено:			
Согласовано:			



Проведение исследования



Начальный этап -
коллегиальное
совещание и
планирование
всех этапов
исследования

Схема процесса GLP исследования

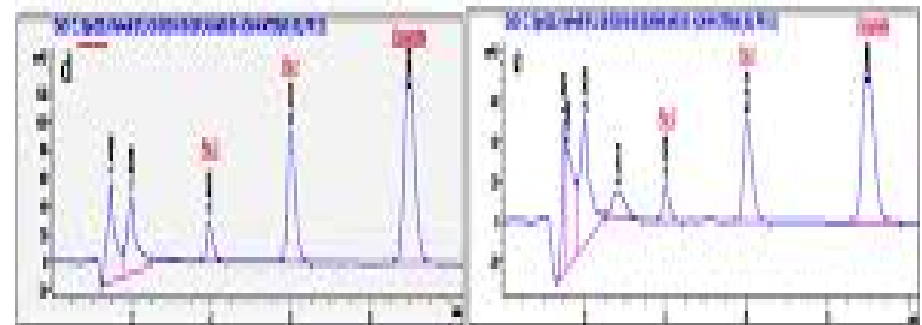
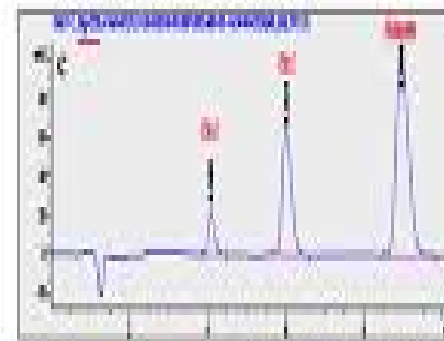
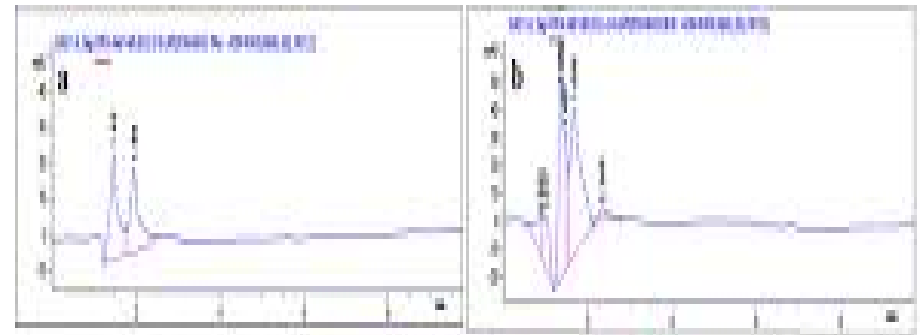


Тест-системы

HPLC- MS

HPLC-UV

HPLC - Flu





Оборудование



Технический файл:

- Инструкция по эксплуатации
- Квалификация
- SOP
- Калибровка
- Поверка
- Инвентарный номер
- Журнал по эксплуатации и техобслуживанию
- Лейблирование



Квалификация оборудования и аналитического и валидация компьютеризированных систем являются обязательными регуляторными требованиями.



Хранение реагентов



Все реагенты хранятся надлежащим образом в соответствии с инструкциями производителя.

Условия хранения:

- Хранение при комнатной температуре
- Холодовое хранение от 2°C до 8°C.
- СО хранятся отдельно в комнате с ограниченным доступом

Транспортировка биообразцов

Обязательно!!!

- соблюдение температурного режима (логгеры)
- время транспортировки
- упаковка и консервация
- акты приема-передачи по установленной форме





Маркировка

Важным элементом соблюдения принципов GLP является **маркировка исследуемых образцов.**

По требованию GLP – кодировка **образцов должна быть индивидуальной и неповторяемой.**

Нами разработан **подход индивидуальности и неповторяемости элементов кодировки с описанием в СОП.**





Хранение биоматериала

Холодильные
камеры
– 80°C





GLP в исследованиях БЭ. Валидация

- **Валидация методики** количественного определения исследуемого вещества
- **Валидация компьютеризированных систем:**
 - программное обеспечение оборудования
 - валидация расчетных систем (электронные таблицы EXCELL)





Валидация методики

Селективность (Selectivity)

Эффект матрицы (Effect matrix)

Степень (полнота) экстракции (Recovery)

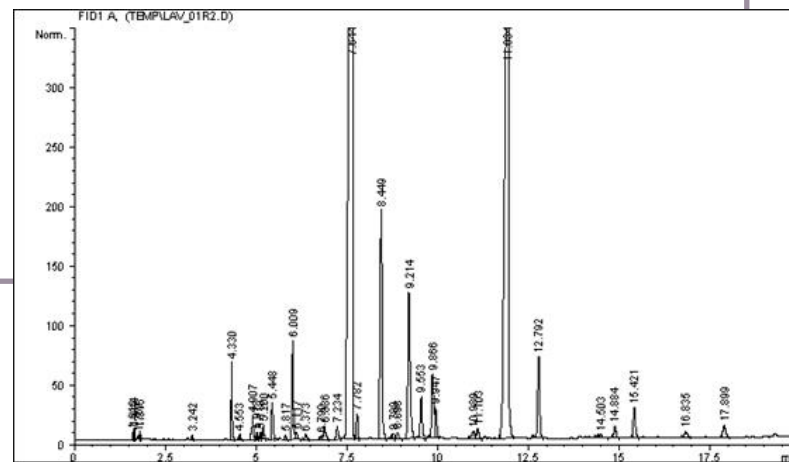
Линейность (Linearity)

Правильность (Accuracy)

Прецизионность (Precision)

Стабильность (Stability)

Разведение (Dilution)



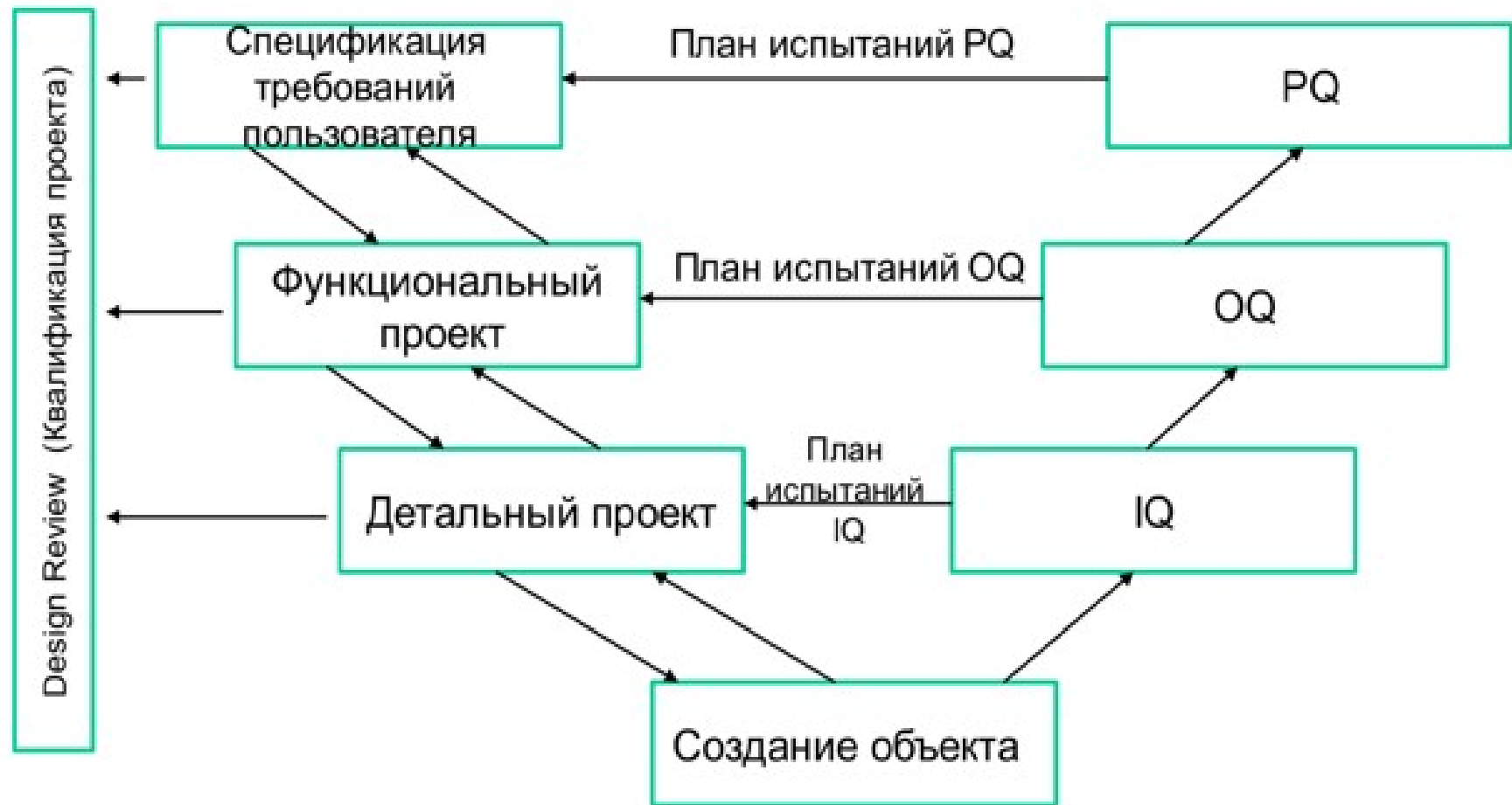


Валидация компьютеризированных систем (КС)

подтверждение посредством оценки и предоставления объективных доказательств того, что характеристики КС соответствуют потребностям пользователя и своему назначению, а также все требования стабильно выполняются.



Валидация компьютеризированных систем (КС)



Валидация компьютеризированных систем (КС)

Для КС с элементами программного обеспечения

- тех спецификация требований пользователя (TS)
- функциональная спецификация (FS)
- оценка критичности

СОПы, Обучение пользователей и администраторов системы

Проведение испытаний IQ, OQ и PQ

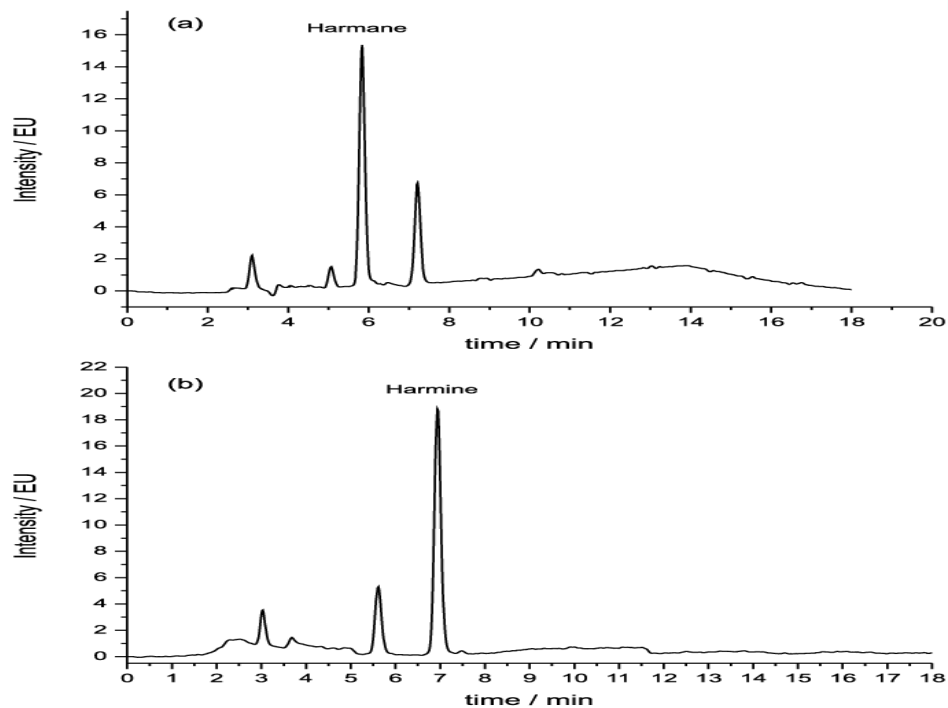
Валидация расчетных систем

КАЛИБРОВОЧНАЯ КРИВАЯ						
Название БАМ	BAM-SFB-05					
Идентификационный код исследования	BE-SFB-2020/02					
ФИО сотрудника						
Дата						
Название таблицы	Таблица 3. Результаты валидации калибровочной кривой для SFB в диапазоне от 100 до 4000 нг/мл					
Версия	01					
Название растворов	Введенная фактическая концентрация, μ , нг/мл	№ раствора	Найденная концентрация, X_{ij} , нг/мл	Средняя найденная концентрация \bar{X}_j , нг/мл	δ_j , %	Критерий приемлемости / δ_j / \leq 20 % - для СС_01 / δ_j / \leq 15 % - для СС_02 - СС_10
СС_01	99,60	1	91,90	93,32	-6,31	Удовлетворяет
		2	94,74			
СС_02	199,20	1	190,21	198,38	-0,41	Удовлетворяет
		2	206,56			
СС_03	298,80	1	298,51	302,92	1,38	Удовлетворяет
		2	307,32			
СС_04	498,10	1	450,53	464,35	-6,77	Удовлетворяет
		2	478,18			
СС_05	996,30	1	1057,98	1003,06	0,68	Удовлетворяет
		2	948,14			
СС_06	1494,40	1	1397,01	1446,37	-3,21	Удовлетворяет
		2	1495,72			
СС_07	1992,60	1	3000,00	2427,10	21,81	Не удовлетворяет
		2	1854,20			
СС_08	2988,90	1	3000,37	2989,17	0,01	Удовлетворяет
		2	2977,98			
СС_09	3985,20	1	3945,34	3973,18	-0,30	Удовлетворяет
		2	4001,03			
СС_10		1		Недостаточно информации	#ЗНАЧ!	#ЗНАЧ!



Целостность электронных данных

Электронное хранение всего первичного материала на сервере с ограниченным доступом





Архивирование

Хранение и обеспечение целостности отчетов и всех материалов исследования

- План исследования, первичные данные, пробы тестовых образцов, итоговый отчет
- Отчеты всех проверок СОК
- Отчеты и журналы по обслуживанию и калибровке ЛО -
- Записи о квалификации ЛО
- Обучение и распределение функциональных обязанностей
- Документация по валидации
- История всех СОП
- Отчеты по мониторингу окружающей среды

Умение быстро находить требуемый документ – показатель надлежащей работы СОК





Заключение

Опыт внедрения GLP в ЛФИ было успешным по нескольким причинам:

система разрабатывалась «снизу вверх» с привлечением персонала всех подразделений

хорошая подготовленность, научно-техническая компетентность персонала лаборатории и всех звеньев центра

небольшой количественный состав лаборатории с четким распределением обязанностей и определенной управленческой структурой





Благодарю за внимание!

Алматы, Байтурсынова 40А
Интернет-сайт: www.NDDA.kz

E-mail: V.Shnaukshta@dari.kz
Телефон: (+7 727) 233 03 48