

УДК 615:519.076

В. Є. ДОБРОВА

*Національний фармацевтичний університет*

## ОБҐРУНТУВАННЯ СИСТЕМИ ОБРОБКИ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВІДПОВІДНОСТІ ДО СУЧАСНИХ ВИМОГ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЇХ ЯКОСТІ

*У роботі проведено аналіз вимог Належної лабораторної практики щодо забезпечення якості планування, проведення та обробки результатів доклінічних досліджень ЛЗ. Обґрунтовано необхідність використання системного підходу щодо наскрізного забезпечення якості випробувань — від вибору цілей, задач та розробки його плану, до завершального етапу обробки результатів доклінічних досліджень ЛЗ і формування загальних висновків. На базі запропонованих підходів та структурної схеми планування розроблено узагальнений алгоритм статистичної оцінки результатів доклінічних досліджень ЛЗ.*

**Ключові слова:** доклінічні дослідження, статистична модель експерименту, алгоритм планування, аналіз результатів, належна лабораторна практика

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Процес розробки лікарських засобів (ЛЗ) не можливий без проведення доклінічних досліджень, за результатами яких встановлюються показники, що характеризують вплив препарату на людину, та відокремлюються серед них ті, що визначають можливий негативний вплив. Впровадження сучасних препаратів у клінічну практику здійснюється лише на підставі їх детального експериментального вивчення та з'ясування їх специфічної фармакологічної активності та безпеки [2].

Прагнення української фармацевтичної промисловості розширювати співробітництво з країнами-членами Європейського Союзу та приєднання України до Світової організації торгівлі вимагає приділяти більше уваги питанням забезпечення якості на всіх етапах розробки та створення ЛЗ. У зв'язку з цим, важливим та своєчасним стає впровадження у фармацевтичне виробництво Належної лабораторної практики, Good Laboratory Practice (GLP), що спрямована на забезпечення якості та достовірності даних, отриманих в результаті проведення досліджень.

Вимоги та принципи Належної лабораторної практики (GLP) охоплюють різнобічні нормативні аспекти організації доклінічних досліджень: планування, виконання, забезпечення моніторингу, реєстрації та зберігання даних, обробки результатів, формування звіту про результати

випробувань тощо. Принципи GLP полегшують обмін інформацією та результатами досліджень між лабораторіями та виробниками. У зв'язку з цим своєчасність удосконалення існуючих та розробки нових науково-методичних підходів до планування, вибору методик та параметрів оцінки, а також надання результатів доклінічних досліджень є беззаперечною.

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Згідно з вимогами Належної лабораторної практики, висновки за результатами доклінічних досліджень повинні базуватися на даних випробувань гарантовано високої якості та відповідної достовірності [3]. При цьому велика увага приділяється вибору адекватних фармакологічних моделей дослідження та процесу проведення випробувальних експериментів [2, 5]. Значно менше уваги приділяється розробці спільних положень, які б охоплювали всю систему планування, проведення вимірів і обробки результатів досліджень у цілому.

Одним з важливих доповнень до настанови Належної лабораторної практики є концепція, відповідно до якої при плануванні та проведенні випробувань необхідно забезпечити контроль достовірності кінцевих результатів випробувань. Для такої оцінки пропонується використовувати статистичні параметри та методики обробки результатів [1, 2, 4–6].

© В. Є. Добрава, 2010

## ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Огляд літературних джерел показав, що у фаховій літературі вже широко розглянуті окремі питання вибору та реалізації адекватних фармакологічних моделей, обробки результатів і надані найбільш поширені методи статистичного аналізу медичних показників [2, 4–6]. У той же час системне планування доклінічних досліджень ЛЗ, яке б враховувало всі аспекти цього науково-дослідного завдання, на цей час у дослідницькій практиці не реалізоване і залишається актуальним.

Вирішити цю проблему можна за допомогою впровадження системи статистичного моделювання доклінічних досліджень та залучення фахівця з біостатистики вже на етапі вибору критеріїв оцінки фармакологічних моделей та планування доклінічного дослідження.

## ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи стало обґрунтування використання системного підходу щодо обробки результатів доклінічних досліджень ЛЗ з урахуванням правил Належної лабораторної практики (GLP). А також на базі запропонованих підходів розробка узагальнених схем щодо вибору параметрів та моделей статистичної оцінки результатів доклінічних досліджень ЛЗ згідно з вимогами Належної лабораторної практики: «Стандартні операційні процедури. Контроль критеріїв достовірності».

## ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Забезпечення вимог Належної лабораторної практики щодо планування та проведення доклінічного дослідження неможливе без урахування усіх складових цього складного процесу. Реалізація принципів щодо наскрізного забезпечення якості випробувань можлива тільки на базі системного підходу. Згідно цього підходу необхідно визначити взаємозалежні процеси дослідження, встановити загальну ключову ціль та керувати лабораторними, вимірювальними й обчислювальними процесами у загальній системі з метою поліпшення результативності та ефективності доклінічного дослідження в цілому.

Проведення доклінічного дослідження повинно розпочинатися з наукового обґрунтування та розробки протоколу. З метою забезпечення якості випробування та, враховуючи вимоги Належної лабораторної практики, була розроблена узагальнена схема планування доклінічного дослідження, яка надана на рис. 1.

Планування доклінічного дослідження повинно розпочинатися з визначення його цілі та аналізу фармакологічних моделей, які необхідні

для її досягнення. Потрібно при цьому встановити наявність адекватних моделей, а у випадку їх відсутності або недостатньої відповідності — обґрунтувати необхідність і можливість створення нової моделі або модифікації існуючої. Результатом цього аналізу є висновок-обґрунтування.

На базі обраної фармакологічної моделі проводиться організація вимірювального експерименту:

- обґрунтування обраної тест-системи та проведення процесів забезпечення достовірності випробувань (розрахунок обсягу вибірки з експериментальних зразків, проведення рандомізації, визначення можливих умов втрати однорідності вибірок та ін.);
- вибір методик проведення та схеми організації експерименту;
- визначення параметрів, які будуть оцінюватися, та способів їх оцінки;
- визначення переліку необхідного вимірювального обладнання та метрологічних вимог до нього.

При цьому необхідно розробити план експерименту, а також проаналізувати наявні стандартні операційні процедури (СОПи) стосовно їх відповідності цілі експерименту та завданням, які виникають при її реалізації. У разі потреби — розробити нові СОПи або допрацювати наявні.

Обрана фармакологічна модель, визначені методики вимірювання, схеми організації експерименту та параметри, що будуть оцінюватися, є основою подальшого обґрунтування статистичної моделі. Відповідно до цієї моделі проводиться подальша розробка системи обробки результатів доклінічних досліджень ЛЗ та створення статис-



Рис. 1. Загальна структурна схема планування доклінічного дослідження та розробки його протоколу ЛЗ на згідно вимог GLP



Рис. 2. Алгоритм планування статистичної оцінки доклінічних досліджень ЛЗ

тичного плану вимірювання. Алгоритм процедури статистичної обробки результатів вимірювань надано на рис. 2. На завершальному етапі відбувається формування протоколу доклінічного дослідження з урахуванням вищезазначених процесів та планів.

Система обробки результатів доклінічного дослідження (рис. 2) базується на математичній моделі відповідного фармакологічного або вимірювального експерименту. При аналізі її особливостей та обґрунтуванні відповідності дослідженню визначаються параметри оцінки та критерії достовірності. Необхідно враховувати, що ці параметри можна описати як кількісним

так і якісним типом статистичних даних, що обумовлює вибір відповідних методик та статистичних моделей для їх оцінки. Крім того, вибір комбінованих схем організації фармакологічного експерименту, вивчення одночасного впливу декількох факторів на тест-систему, а також дослідження процесу у часі або при зміні умов оточуючого середовища вимагає використання методів та моделей дисперсійного, регресійного та кореляційного аналізу.

За результатами статистичного моделювання створюється план розрахунку результатів вимірювань та оцінки параметрів фармакологічної моделі.

**ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ  
ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК**

1. Проведено аналіз вимог Належної лабораторної практики щодо забезпечення якості планування, проведення та обробки результатів доклінічних досліджень ЛЗ.
2. Обґрунтовано необхідність використання системного підходу щодо наскрізного забезпечення якості випробувань — від вибору цілей, задач та розробки його плану, — до завершального етапу обробки результатів доклінічних досліджень ЛЗ і формування загальних висновків.
3. На базі запропонованих підходів та структурної схеми планування розроблено узагальнений алгоритм статистичної оцінки результатів доклінічних досліджень ЛЗ.
4. Створена система обробки результатів випробувань буде використана як базова в подальшому для моделювання конкретних фармакологічних досліджень та при плануванні доклінічних досліджень ЛЗ.
5. У подальшому на базі запропонованого алгоритму буде доцільним розробити статистичні моделі фармакологічних методик доклінічного вивчення нешкідливості ЛЗ, методик з оцінки специфічної активності та ін.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ./ С. Гланц. — М.: Практика, 1998 — 459с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації/ за редакцією О.В. Стефанова. — К.: Издательский дом «Авиценна», 2001.— 528 с.
3. Настанова 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. — Приказ МЗ Украины от 25.04.2008 г. № 191.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA/ О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических вещества/ Под общ. ред. Р.У. Хабриева. — М.:ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 832 с.
6. Чубенко А.В. Статистические методы медико- биологических исследований с использованием EXCEL/ А.В. Чубенко, С.Н. Лапач, П.Н. Бабич. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.

## УДК 615:519.076

В.Е. Доброва

### ОБОСНОВАНИЕ СИСТЕМЫ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СООТВЕТСТВИИ С СОВРЕМЕННЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИХ КАЧЕСТВА

В работе проведен анализ требований Надлежащей лабораторной практики по обеспечению качества планирования, проведения и обработки результатов доклинических исследований лекарственных средств. Обоснована необходимость использования системного подхода при сквозном обеспечении качества исследования от постановки целей и задач, разработки его плана до завершающего этапа обработки результатов исследования и формирования общих выводов. На базе предложенных подходов и структурной схемы планирования разработано обобщенный алгоритм статистической оценки результатов доклинических исследований лекарственных средств.

**Ключевые слова:** доклиническое исследование, статистическая модель эксперимента, алгоритм планирования, анализ результатов.

## UDC 615:519.076

V.E. Dobrova

### THE PROVE OF SYSTEM DEVELOPMENT RESULTS OF PRE-CLINICAL STUDIES OF MEDICAL PRODUCTS ACCORDING TO THE MODERN DEMANDS OF THEIR QUALITY PROVIDING

In work the analysis of requirements of Good Laboratory Practice on maintenance of quality of planning, carrying out and processing of results pre-clinical studies of medical products is carried out. Necessity of use of the system approach is proved at through maintenance of quality of research from statement of the purposes and problems, working out of its plan to the closing stage of processing of results of research and formation of the general conclusions. On the basis of the offered approaches and the planning block diagramme it is developed the generalised algorithm of a statistical estimation of pre-clinical studies results of medical products.

**Key words:** pre-clinical studies, statistical model of experiment, algorithm of planning, the analysis of results.

*Адреса для листування:*

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра управління якістю НФаУ.

Тел: (057) 755-70-82.

e-mail: proskurlena@yandex.ru

Надійшла до редакції: 12.04.10