

The importance of the principles of good laboratory practice in quality assurance of preclinical studies

*S. Parii, V. Valica, A. Ungureanu, C. Scutari, L. Turcan, L. Rusnac, E. Nicolai

Scientific Center of Drug Research, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: sergiu.parii@usmf.md. Manuscript received February 27, 2015; accepted April 05, 2015

Abstract

Background: The institution, which studies the safety of chemicals, biotechnological substances and nanotechnology products, should conduct researches in accordance with the principles and rules of GLP (Good Laboratory Practice). This standard establishes principles of good laboratory practice for application in non-clinical studies of substances contained in the medicines, pesticides, cosmetic products, veterinary drugs, food and feed additives, and industrial chemicals. GLP rules is a concept of research management, including the organization, preparation and conduct of the study, activity monitoring, obtaining and documenting data, concluding the report. Compliance with GLP principles in the conduct of studies is a mandatory requirement imposed by national regulatory agencies to determine the safety of chemical compounds and other substances related to the protection of human health and the environment. The issue of quality assurance of drug substances is particularly relevant during the authorization process of drugs. Application of standards is an important issue not only in the production of drug substances, but also in preclinical research and clinical studies. Application of GLP rules in research institution is guaranteed by a center quality assurance program, as well as by the institution's management control and independent audit.

Conclusions: GLP implementation in biomedical research centers of the university in the country will lead to proper management of preclinical laboratories and therefore will increase the credibility of scientific results at international level.

Key words: research institutions, quality assurance services, rules of good laboratory practice.

Importanța principiilor de bună practică de laborator în asigurarea calității studiilor preclinice

Introducere

Pentru utilizarea rațională a substanțelor medicamentoase noi, obținerea efectului terapeutic maxim și pentru prevenirea reacțiilor adverse, în stadiul testării, este necesar să fie obținută o caracterizare completă a preparatului potențial, date despre proprietățile lui medicamentoase și efectele adverse posibile [1].

Primul paragraf al Declarației de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale (AMM), care conține recomandări la studiile clinice prevede: cercetările biomedicale, care implică subiecți umani, trebuie să se desfășoare în conformitate cu principiile științifice acceptate, bazându-se pe experimente de laborator adecvate, folosind animale și studiind literatura științifică de specialitate [2].

Astfel, cerința obligatorie, adoptată în aproape toate țările lumii, este ca înainte de a efectua studii clinice ale medicamentelor noi, neapărat se desfășoară studii preclinice *in vitro* și pe modele de animale - *in vivo*.

Nemulțumirea autorităților și reprezentanților industriei din diferite țări cu referire la calitatea studiilor preclinice, pe rezultatul cărora se bazează aprecierea nivelului de inofensivitate pentru sănătatea umană și mediul înconjurător, a stat la baza implementării, sub conducerea *Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)*, a criteriilor pentru astfel de cercetări [3].

Pentru a exclude faptul de utilizare a diferitor procedee în cercetările similare, care ar putea împiedica comerțul internațional al produselor chimice, statele membre ale OCDE au stabilit sarcina de a armoniza metodele de cercetare și regulile de bună practică de laborator.

În 1979-1980, un grup internațional de experți, instituit în cadrul programului special pentru controlul produselor chimice, a elaborat un document intitulat „OCDE. Principii de bună practică de laborator (BPL)” [OECD. Principles of Good Laboratory Practice (GLP)], folosind metode organizaționale, științifice și experiența din diferite surse naționale și internaționale [4].

Aceste „Principii BPL” au fost aprobate de Consiliul OCDE în 1981 ca anexă la decizia acestuia, referitor la recunoașterea reciprocă a rezultatelor evaluării substanțelor chimice.

În 1995-1996, a fost format un nou grup de experți, care a reexaminat principiile de bună practică de laborator (BPL). Versiunea actualizată a acestui document a fost elaborată pe baza soluțiilor realizate de grupul de experți. Acest document abrogă și înlocuiește documentul inițial „Principii de bună practică de laborator (BPL)”, adoptat în 1981 [5].

Scopul „Principiilor de bună practică de laborator (BPL)” este de a asigura promovarea aplicării principiului de evaluare a calității datelor obținute în rezultatul cercetărilor. Comparabilitatea nivelului calității datelor, obținute în rezultatul cercetărilor, formează baza pentru acceptarea reciprocă a datelor din diferite țări. În cazul în care o țară poate conta pe datele cercetărilor din alte țări, duplicarea testelor poate fi evitată, economisind timp și resurse. Aplicarea „Principiilor de bună practică de laborator (BPL)” va permite evitarea barierelor tehnice în activitățile de comerț și va contribui la protecția sănătății umane și a mediului înconjurător [6, 7].

Acest standard stabilește norme de bună practică de laborator, aplicate tuturor studiilor preclinice ale substanțelor, care se conțin în produsele medicamentoase, pesticide, produse

cosmetice, medicamente de uz veterinar, aditivi alimentari, furajeri, precum și în produsele chimice de uz industrial. Substanțele evaluate pot fi de origine sintetică, biogenă, precum și organisme vii. Scopul cercetărilor constă în obținerea datelor referitoare la proprietățile substanțelor studiate și/sau inofensivitatea acestora pentru sănătatea umană și/sau mediul înconjurător [3, 4].

Scopul și aplicarea

BPL constituie un sistem de norme, regulamente și indicații concepute pentru a asigura concordanța și valabilitatea rezultatelor studiilor preclinice. BPL sunt definite ca un complex de măsuri pentru asigurarea calității ce se referă la organizarea procesului de cercetare și condițiile, în care trebuie să fie planificate, executate, monitorizate și autorizate studiile preclinice de inofensivitate în domeniul ocrotirii sănătății și ecologiei. BPL sunt aplicabile pentru laboratoarele farmacologice, toxicologice etc. cu profil biologic, precum și în domeniul cercetării toxicologiei industriale, și anume, cu referire la studierea proprietăților compușilor chimici, utilizați în producția de consum (non-medicament), cu scop de a evalua potențialul lor pericol pentru sănătatea umană și starea mediului înconjurător. BPL are ca scop să asigure acceptabilitatea rezultatelor cercetărilor științifice a medicamentelor noi la etapa studiului experimental. Acceptabilitatea în acest caz înseamnă, pe de o parte, concludența și fiabilitatea datelor, pe de altă parte – respectarea principiilor de tratare umană a animalelor de laborator. Instituția care cercetează inofensivitatea chimică și biologică a produselor clasice chimice, biotehnologice, produselor modificate genetic și nanotehnologice, trebuie să dispună de un serviciu de asigurare a calității, cu scop de a oferi garanții că încăperile, echipamentul, personalul, metodele și documentația sunt în conformitate cu cerințele normative. Serviciul de asigurare a calității trebuie să fie independent față de angajații implicați în derularea cercetărilor, totodată, persoanele din acest serviciu trebuie să fie la curent cu procedurile de cercetare și să raporteze direct conducerii instituției [3, 8, 4].

Termeni și definiții

Pentru prezentul document sunt utilizați următorii termeni și definiții:

Documentație – înregistrări sub orice formă, care descriu metodele de realizare și/sau rezultatele studiilor preclinice, factorii care influențează cercetarea, precum și acțiunile efectuate în timpul studiilor preclinice.

Materialele studiului preclinic al medicamentelor – un set de documente pentru studiul preclinic al substanței medicamentoase, ce includ rapoarte cu privire la cercetările chimice, fizice, biologice, microbiologice, farmaceutice, farmacologice, toxicologice și alte cercetări științifice sau date din literatura de specialitate privind componența, indicatorii de calitate și metodele de control al calității, proprietățile, activitatea specifică și inofensivitatea substanței medicamentoase, inclusiv și protocelele studiilor preclinice.

Raport – rezultatele studiilor preclinice, prezentate în scris, inclusiv descrierea metodelor statistice și preclinice, date obținute în procesul cercetării și concluziile respective.

Date primare sunt toate înregistrările de laborator și documentația originală, la fel ca și copiile verificate ale acestora, care constituie rezultatul observațiilor originale și al activităților din cadrul studiului. Acestea pot include, de exemplu, înregistrări din fișele și registrele de lucru, poze și video, înregistrări ale aparatajului automatizat, înregistrările parametrilor mediului înconjurător în încăperile de adăpost al animalelor, certificatele animalelor de laborator, documentația curentă a stării lor de sănătate, înregistrări privitor exploatarea și deservirea tehnică a echipamentului etc.

Protocolul studiului preclinic – document care stabilește volumul general al cercetărilor, în care se descriu obiectivele, metodologia, procedurile, metodele de prelucrare statistică a datelor și planificare a studiului.

Conducătorul studiului – persoană responsabilă pentru desfășurarea studiului preclinic al substanței medicamentoase.

Procedurile standard de operare (PSO) sunt proceduri scrise, care prezintă modul în care trebuie efectuate anumite teste de laborator de rutină sau activități care, în mod normal, nu sunt specificate detaliat în protocolul de studiu sau în ghidurile metodice.

Sistemul de testare include orice animal, plantă, microorganism, inclusiv sistem celular, subcelular, chimic și fizic sau orice asociere de acest tip, folosită în cadrul studiului preclinic al substanțelor medicamentoase [3, 8, 4].

Principiile studiilor preclinice ale substanțelor medicamentoase

Scopul studiilor preclinice este de a dovedi prin metode științifice de evaluare și concluzii privitor eficacitatea și inofensivitatea substanțelor medicamentoase. Studiile preclinice ale medicamentelor se desfășoară conform planului aprobat, cu întocmirea protocolului și perfectarea raportului cu rezultatele cercetărilor. Studiile preclinice pe animale se desfășoară în conformitate cu normele internaționale. Respectarea normelor de drept și etice de utilizare a animalelor în studiile preclinice ale substanțelor medicamentoase se monitorizează de organele teritoriale, abilitate pentru controlul calității medicamentelor.

Colectarea, prelucrarea și stocarea informațiilor, obținute în procesul desfășurării studiului preclinic al substanțelor medicamentoase, trebuie să reflecte obiectiv eficacitatea și inofensivitatea medicamentelor studiate. Producerea și depozitarea produsului medicamentos experimental se face în conformitate cu normele de bună practică de producere (GMP), iar utilizarea – în conformitate cu protocolul studiului aprobat.

Instituția, care desfășoară studii preclinice ale substanțelor medicamentoase, trebuie să dispună de personal cu studii corespunzătoare, instruit, calificat și cu experiență. Conducătorul instituției vizează protocolul, numește persoanele responsabile pentru controlul calității studiului desfășurat, asigură instruirea profesională și calificată a personalului. Personalul implicat în desfășurarea studiului, face cunoștință cu protocolul, informația referitoare la produsul medicamentos cercetat, precum și cu funcțiile și responsabilitățile persoanelor ce participă în studiu. Conducătorul studiului organizează, implementează și controlează derularea studiului preclinic; executarea protocolului studiului și modificările la

acesta; procedurile standard de operare; accesul personalului la materialele studiului preclinic; respectarea normelor de calitate în desfășurarea studiului; confidențialitatea rezultatelor obținute. Executorii responsabili trebuie să asigure pregătirea și desfășurarea etapelor-cheie ale studiului, inclusiv instruirea personalului; monitorizarea respectării metodelor și procedurilor standard de colectare, precum și documentarea rezultatelor obținute; evidența situațiilor neprevăzute și adoptarea unor măsuri de remediere; prezentarea rezultatelor studiului sub forma unui raport. Instituția, care a elaborat produsul medicamentos, emite o concluzie despre posibilitatea efectuării ulterioare a studiilor clinice ale produsului medicamentos [9, 3, 4, 8].

Programul de asigurare a calității studiilor preclinice

Programul de asigurare a calității studiilor preclinice este susținut prin revizuirea sistematică a documentației și a activităților referitoare la cercetare, efectuată de către conducătorul studiului, cu scopul de a confirma că activitățile menționate și procedurile de evaluare se petrec în conformitate cu legislația în vigoare, protocolul aprobat și procedurile standard de operare. Pentru controlul calității studiilor preclinice a substanțelor medicamentoase se perfectează o listă cu enumerarea activităților de cercetare; pentru fiecare activitate se desemnează coordonatorul și solicitantul; se indică denumirea produsului medicamentos cercetat, descrierea test-sistemului, data inițierii studiului și statutul acestuia la momentul de față; se determină corespunderea protocoalelor de evaluare și metodelor de cercetare cu regulile bune practice de laborator; se efectuează monitorizarea cercetărilor curente; se întocmește raportul despre evaluările efectuate și se formulează recomandări pentru înlăturarea deficiențelor. Programul de asigurare a calității este îndeplinit de persoane desemnate, în conformitate cu regulile de bună practică de laborator, de conducerea instituției. Aceste persoane nu trebuie să participe la realizarea studiului vizat și sunt responsabile de monitorizarea cercetării. Personalul responsabil de asigurarea calității efectuează controale pentru a stabili dacă toate studiile se derulează conform principiilor BPL; analizează rapoartele finale pentru a confirma că metodele de lucru și observațiile sunt fidèle și integral descrise, iar rezultatele consemnate reflectă corect și complet datele primare ale studiilor; raportează imediat în scris orice rezultat al controlului conducerii instituției și conducătorului studiului, precum și în caz de depistare a neconformităților, elaborează măsuri și recomandări pentru înlăturarea acestora [9, 3, 4, 8].

Echipamentul

Instituțiile inițiate în desfășurarea studiilor preclinice ale medicamentelor trebuie să fie dotate cu echipament necesar, etalonat conform normelor de metrologie legală în vigoare. Aparaturajul este folosit în conformitate cu fișa tehnică și instrucțiunile de utilizare. Rezultatele inspecției de rutină și de mentenanță a echipamentelor se înscriu într-un registru special, accesibil pentru angajații, care manevrează sau deservesc acest aparat. În registru se va nota următoarea informație: denumirea dispozitivului, numele și țara de origine a producătorului, modelul aparatului, numărul de serie (de la uzină), data de primire și de înregistrare în laborator,

data de punere în funcțiune, numărul de inventar, amplasarea dispozitivului, persoana responsabilă pentru utilizarea dispozitivului, angajatul (departamentul, instituția) responsabil pentru deservirea tehnică a aparatului, descrierea detaliată a mentenanței planificate a echipamentului, data și semnătura persoanei responsabile, notificările detaliate privind orice defecțiune, reparație a aparatului, date și semnate de către persoana responsabilă de deservirea tehnică a dispozitivului, evidențe detaliate despre etalonarea aparatului, dată și autenticată prin semnătura persoanei responsabile de mentenanța aparatului [9, 3, 4, 8].

Sisteme de testare

Tipul, dimensiunile și caracteristicile sistemelor de testare trebuie să corespundă studiilor preclinice ale substanțelor medicamentoase. Condițiile în care se efectuează cercetările pe sistemele de testare trebuie să excludă impactul factorilor externi, care ar putea afecta calitatea datelor obținute. Studiile preclinice se efectuează pe animale sănătoase. Toate procedurile, legate de îngrijirea animalelor (hrănirea, adăparea, schimbarea așternutului, transferarea, spălarea cuștilor, curățarea încăperilor în care sunt adăpostite animalele), sunt descrise în procedurile standard de operare. Animalele primite sunt izolate până când starea lor sanitară va fi evaluată. Se vor ține registre, care să menționeze originea, data primirii și starea la primire a animalelor. Dacă se observă o mortalitate sau morbiditate anormală, ce nu are legătură cu studiul, animalele trebuie să fie izolate din lotul de bază și tratate dacă permite protocolul de studiu, sau supuse eutanasiei.

Diagnosticul, tratamentul și rezultatele obținute trebuie consemnate. Pentru asigurarea evidenței individuale, în timpul derulării studiilor, animalele vor fi identificate. Modul de identificare a animalului este înregistrat. Toate informațiile necesare unei identificări corecte a sistemelor de testare, vor figura pe locașul sau recipientul lor. Animalele utilizate pentru cercetarea diferitor substanțe medicamentoase se izolează. Apa și furajul pentru animale trebuie să asigure necesitățile alimentare conform protocolului de studiu, să nu conțină contaminanți cu concentrații, care s-ar interfera cu rezultatele studiului. Locașurile sau recipientele animalelor, încăperile pentru adăpostirea lor vor fi curățate și dezinfectate la intervale corespunzătoare, astfel să nu aibă niciun impact asupra rezultatelor studiului.

Substanțe testate și substanțe de referință

Persoana fizică sau juridică, indiferent de forma de proprietate, care este solicitantul inițierii studiului preclinic al produsului medicamentos și este responsabil de organizarea acestuia (în continuare – beneficiar) prezintă instituției, ce desfășoară studiile preclinice ale medicamentelor, produsul medicamentos experimental, însoțit de documentația necesară, indicând temperatura, condițiile și termenii de păstrare a preparatului cercetat, date despre stabilitate, informații privind măsurile de protecție în timpul lucrului cu produsul medicamentos cercetat, solvenții și procedurile de diluare și, dacă este necesar, un dispozitiv pentru administrarea medicamentului. Ambalajul produsului medicamentos investigat trebuie să fie protejat în timpul transportării de contaminare sau deteriorare.

Instituția care efectuează studiile preclinice va avea o procedură aprobată referitor la primirea, manipularea, prelevarea mostrelor și stocarea. Se vor ține registre, în care să se menționeze caracteristicile substanțelor chimice testate și ale substanțelor chimice de referință, precum și data primirii, data expirării și cantitățile primite și folosite în studii. Recipientele de păstrare a mostrelor vor avea date de identificare a acestora, data expirării și instrucțiuni speciale de stocare, acolo unde este cazul. Orice substanță chimică testată și orice substanță chimică de referință va fi identificată în mod corespunzător prin: cod, nume, parametri biologici. Pentru fiecare studiu trebuie să se țină cont de natura exactă a substanțelor chimice testate și a substanțelor chimice de referință, numărul lotului, puritatea, compoziția, concentrația sau alte caracteristici, care ar putea defini în mod corespunzător fiecare lot. Trebuie cunoscută stabilitatea substanțelor chimice testate și substanțelor de referință în condițiile de stocare și de testare ale studiului respectiv. Pentru fiecare studiu, cu excepția studiilor pe termen scurt, se va păstra câte o mostră din fiecare lot al substanței chimice testate, în scopul unei eventuale analize [9, 3, 4, 8].

Procedurile standard de operare (PSO)

Procedurile standard de operare sunt elaborate pentru toate acțiunile, inclusiv: primirea, identificarea, etichetarea, prelucrarea, prelevarea probelor, utilizarea și depozitarea substanțelor testate și de referință; deservirea și etalonarea aparatelor de măsurare și echipamentului pentru controlul mediului înconjurător; pregătirea reactivilor, substanțelor nutritive, furajelor; ducerea evidenței; perfectarea rapoartelor și arhivarea lor; îngrijirea încăperilor în care sunt adăpostite sistemele de testare, recepția, transportarea, cazarea, descrierea, identificarea și îngrijirea sistemelor de testare; întreținerea sistemelor de testare; decontaminarea sau utilizarea sistemelor de testare; implementarea programului de asigurare a calității. Respectarea procedurilor standard de operare se face cu scop de a asigura calitatea, fiabilitatea și reproductibilitatea rezultatelor studiului.

Devierile de la PSO trebuie să fie documentate și coordonate cu conducătorul studiului. Procedurile standard de operare sunt revizuite periodic [9, 3, 4, 8].

Planificarea și realizarea studiului

Studiile preclinice ale medicamentelor ar trebui efectuate conform protocolului, în care se reflectă scopul și metodele de lucru pentru atingerea acestor obiective. Protocolul de studiu trebuie aprobat de către beneficiar și avizat de conducătorul studiului. Protocolul studiului cuprinde următoarele informații: scopul studiului; sarcina cercetării; informații despre preparatul medicamentos cercetat (proprietățile fizice, chimice, biologice, farmaceutice); informații despre preparatul de referință (proprietăți fizice, chimice, biologice, farmaceutice); metodele utilizate în cercetare; caracterizarea sistemului de testare utilizat în studiu; modul și calea de administrare a produsului investigat și de referință; diagrama studiului și argumentarea acesteia; normele de drept și etice ale studiilor preclinice; evaluarea eficienței și inofensivității produsului investigat; amendamentele la protocolul studiului preclinic; prelucrarea statistică a rezultatelor studiului; perfectarea

raportului; referințe.

Modificările în protocolul studiului se aprobă de conducătorul studiului, iar devierile de la protocol (circumstanțe neplanificate, neprevăzute) sunt înregistrate, enumerate, vizate, datate în anexă cu indicarea motivelor.

Înregistrările rezultatelor cercetării

Instituția, responsabilă pentru desfășurarea studiilor preclinice, trebuie să păstreze toate datele originale, rezultatele măsurărilor și observațiilor, calculele și datele perfectate, înregistrările referitoare la etalonarea aparatajului, rapoartele (inclusiv cele intermediare), precum și alte materiale și documente relevante pentru acest studiu. Toate elementele referitoare la un studiu trebuie să aibă o identificare proprie, care să permită recunoașterea studiului, metoda și tipul de cercetare, sistemul biologic și informația despre personalul de laborator, implicat în prelevarea datelor, probelor și realizarea studiului. Toate datele obținute în rezultatul desfășurării studiului se vor înregistra direct, rapid, precis și citeț de către persoanele abilitate. Listele cu date vor fi semnate, parafate și datate. Orice modificare a datelor primare va fi consemnată astfel încât să nu se ascundă mențiunea precedentă și se va indica motivul schimbării, cu data, semnătura sau parafa persoanei care a efectuat schimbarea. Datele păstrate în format electronic, după posibilitate, sunt duplicate pe hârtie. Materialele cercetării trebuie să permită remodelarea etapelor studiului. După desfășurarea studiului preclinic, toate materialele sunt arhivate. Arhiva trebuie să asigure păstrarea în siguranță și confidențialitatea tuturor materialelor ce se referă la cercetare [9, 3, 4, 8].

Raportul final

După finalizarea cercetărilor, solicitantul în termen de 30 de zile prezintă un raport referitor la studiul organelor competente. Raportul final trebuie să conțină următoarele informații: denumirea și adresa instituției, data începerii și finalizării studiilor preclinice, scopul și obiectivele studiului; descrierea produsului medicamentos cercetat, inclusiv informații cu privire la proprietățile lui fizice, chimice, biologice, farmaceutice, compoziție, forma farmaceutică; tipul studiului și justificarea sistemului de testare selectat, pentru care se precizează: specia, vârsta, numărul de animale din fiecare grup, sexul, masa corporală, sursa de alimentație; regimul de dozare, numărul prizelor și calea de administrare a produsului medicamentos studiat; schema studiilor preclinice ale medicamentului; descrierea metodelor de prelucrare statistică a datelor, rezultatele studiului prezentate sub formă de tabele cu o prelucrare statistică corespunzătoare, și comentarii la acestea, discuția rezultatelor, concluziile.

Raportul final despre rezultatele studiilor preclinice este perfectat de conducătorul studiului, semnat de conducătorul instituției și parafat cu ștampila instituției. Adăugările aduse la raportul final trebuie să se prezinte sub formă de amendamente, cu referință la compartimentul relevant al raportului (alineatul, figura, tabelul etc.), semnate și datate de conducătorul instituției.

Confidențialitate

Instituția și angajații, care participă la studiile preclinice, sunt obligați să respecte confidențialitatea oricăror informații

obținute în rezultatul desfășurării studiului, conform legislației în vigoare.

Arhiva

După finalizarea studiilor preclinice, datele cercetărilor, mostrele, protocoalele studiului și alte documente (grafice de etalonare, metode, proceduri standard de operare etc.), inclusiv rapoartele referitoare la controalele, realizate conform programului de asigurare a calității, trebuie să fie păstrate în camere separate destinate pentru acest scop. Materialul păstrat în arhive va fi indexat pentru a facilita stocarea și identificarea metodică. Numai personalul autorizat de conducere va avea acces la arhive. Orice intrare de material arhivat trebuie consemnată. Perioada de păstrare a materialelor arhivate este determinată prin procedura stabilită de către instituție. Mostrele substanțelor chimice testate, cele de referință și eșantioanele vor fi păstrate numai atât timp cât calitatea lor o permite.

Dacă o arhivă își încetează activitatea și nu are un succes legal, arhivele vor fi trimise beneficiarului studiului sau persoanelor care l-au comandat. Atunci, când mostrele substanțelor chimice testate, ale celor de referință și eșantioanele, sunt distruse înaintea expirării perioadei de păstrare solicitate, din orice motiv, această distrugere trebuie justificată și susținută cu documente, iar beneficiarul trebuie informat [9, 3, 4, 8].

Discuții și concluzii

În prezent, numărul proiectelor de cercetare și colaborare internațională referitoare la studiul inofensivității substanțelor chimice, biotehnologice și produselor nanotehnologice crește. Astfel de proiecte necesită respectarea standardelor internaționale, care sunt adoptate în majoritatea țărilor economice dezvoltate și sunt obligatorii în desfășurarea studiilor toxicologice [7, 9].

Studiile non clinice din domeniul sănătății și inofensivității ecologice, ce sunt cuprinse în principiile bune practice de laborator, includ studii efectuate în condiții de laborator, de seră și de câmp. Principiile de bună practică de laborator se aplică pentru toate cercetările din domeniul medicinei și inofensivității ecologiei mediului, desfășurate cu scop de înregistrare și autorizare a substanțelor medicamentoase, pesticidelor, aditivilor alimentari și furajeri, produselor cosmetice, medicamentelor de uz veterinar și alte produse similare, precum și produselor chimice industriale, cu excepția celor stipulate, în conformitate cu legislația națională. Regulile normative BPL (buna practică de laborator) au fost elaborate pentru a asigura calitatea și siguranța datelor experimentale în studiile pentru determinarea inofensivității compușilor chimici, biologici și produselor nanotehnologice. Regulile de BPL reprezintă un concept al managementului cercetărilor, ce include procesul de organizare, pregătire și desfășurare a studiului, de monitorizare a executării activităților, obținerea și documentarea datelor, perfectarea raportului. Respectarea regulilor de BPL în derularea studiilor este o cerință obligatorie, impusă de agențiile naționale de reglementare pentru determinarea inofensivității compușilor chimici și altor substanțe privitor ocrotirea sănătății umane și mediului înconjurător [10]. Pentru prima dată, regulile de BPL au fost definite în SUA, iar ulterior formulate în ghidul Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE) [9].

Aplicarea regulilor BPL în instituția de cercetare, este asigurată de îndeplinirea unui program al centrului pentru garantarea calității, precum și de un control din partea conducerii instituției și auditului independent [11].

Conducătorul studiului are un rol semnificativ în cercetările toxicologice efectuate în conformitate cu normele de bună practică de laborator. Respectarea acestor norme este o garanție a calității, veridicității și reproductibilității datelor experimentale [12].

Problema asigurării calității substanțelor medicamentoase este deosebit de relevantă în procesul autorizării produselor. Este importantă aplicarea standardelor nu doar în procesul producerii substanțelor medicamentoase (regulile GMP sunt respectate de producătorii străini și activ implementate de cei autohtoni), dar și în studiile preclinice și clinice.

Standardele referitoare la studiile preclinice din Republica Moldova nu sunt armonizate pe deplin, în conformitate cu standardele internaționale. Această diferență se observă în condițiile de întreținere a animalelor de laborator, în calitatea PSO, în perfectarea documentației, în lipsa inspecțiilor independente asupra desfășurării cercetărilor și verificarea stabilității substanțelor medicamentoase cercetate în procesul studiului.

Dirjecțiile-cheie pentru implementarea regulilor de BPL în Republica Moldova:

1. Traducerea monografiei „Principiile de bună practică de laborator” și monitorizarea respectării principiilor.
2. Elaborarea PSO și alte standarde.
3. Crearea unui organ național pentru monitorizarea standardelor BPL.
4. Implementarea unui program național de monitorizare a conformității cu regulile de BPL.
5. Crearea unui serviciu de inspectorat, care să efectueze, la fața locului, examinarea condițiilor desfășurării studiilor, cu scop de a evalua conformitatea acestora cu regulile de BPL.
6. Construirea crescătoriei de animale și secției pentru producerea furajelor granulate, conform standardelor europene. Reconstruirea vivariilor în conformitate cu standardele BPL.
7. Instruirea personalului la toate nivelurile la întreprinderile, care activează conform principiilor BPL.
8. Organizarea în Republica Moldova a centrelor pentru asigurarea inofensivității substanțelor medicamentoase în conformitate cu standardele BPL.

Repere pentru implementarea regulilor de BPL în Republica Moldova:

Legea nr.265 din 28.07.2006 „Privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice”.

Legea nr.1409 – XIII din 17.12.1997 „Cu privire la medicamente”.

Ordinul MSPS al RM nr.10 din 14.01.2002 „Cu privire la desfășurarea studiului clinic în Republica Moldova”, aprobarea Regulilor de Bună Practică în Studiul Clinic (ICH Guideline for GCP).

Totodată, implementarea regulilor de BPL în centrele de cercetare biomedicală din țară vor duce la amenajarea corespunzătoare a laboratoarelor preclinice și asigurarea facilităților necesare obiectelor lor de studiu. În cercetările efectuate pe animale,

ideal este ca acestea să păstreze o stabilitate în statusul fiziologic, astfel încât răspunsul la variabilele de interes să nu fie interferat de influențe nedorite. Dacă bunăstarea animalelor este compromisă, consecințele pot include: variabilitate mare în rezultate, necesitatea creșterii numărului de animale, date incomplete, date care nu pot fi analizate și cu credibilitate scăzută, rezultate care nu pot fi aplicate în alte situații și imposibilitatea publicării. Îngrijirea adecvată a animalelor de laborator, identificarea, controlul și eliminarea factorilor cauzatori de perturbări fiziologice și comportamentale denotă o bună practică științifică.

Referințe bibliografice

- Zagarov TA. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veschestv [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances] / Pod obsch. red. RU Khabrieva. 2-izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 2005;28-41.
- Regulile pentru buna practică în studiul clinic [ICH Guide For Good Clinical Practice]. *Buletinul INF* (ediție specială). Chișinău, 2002;195.
- Pravila laboratornoy praktiki v Rossiyskoy Federatsii [Rules of laboratory practice in the Russian Federation] Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 19.06.2003 №267.
- Handbook for Good Laboratory Practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development. World Health Organization, 2009;328.
- GLP Consensus Document: Quality Assurance and GLP. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring. № 4. ENV/JM/MONO (99)20. Paris, 1999.
- Murashev AN. OECD/Russia Federation workshop on «Biosecurity of microbial resources – Complementing innovation». 20–21 September, Moscow, 2006;20.
- U.S. FDA Good Laboratory Practice (GLP) Regulations for Non-clinical Laboratory Studies (21 CFR Part 58).
- Hotărâre nr.63/2002 din 24/01/2002 privind aprobarea principiilor de Bună practică de laborator, precum și inspecția și verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice [Decision No 63/2002 dated 24/01/2002 approving the principles of Good Laboratory Practice, also the inspection and verification of their compliance in case of tests performed on chemical substances.] *Monitorul Oficial*. Partea I, nr. 102 din 06/02/2002. București, România.
- OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997). OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring № 1. ENV/MC/CHEM (98)17. Paris, 1998.
- Directive 2004/10/ec of the european parliament and of the council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (codified version). *Official Journal of the European Union*. 2004;20(2):L50/44-L50/59.
- Directive 2010/63/eu of the european parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union*. 2010;20(10):L276/33-L276/79.
- Directive 2004/9/ec of the european parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP) (Codified version) (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union*. 2004;20(2):L50/28-L50/44.