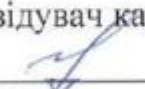


**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
Кафедра технології ліків

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Завідувач кафедри  
 (Борисюк І.Ю.)  
« 27 » серпня 2021 р


**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**  
**з самостійної роботи студентів (СРС)**

Курс 4 Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна «Розробка лікарських засобів»  
(назва навчальної дисципліни)

Тема № 5 «Доклінічні дослідження. Клінічні випробування ЛЗ, методів лікування і реорганізації охорони здоров'я»

для аспірантів

Методичні рекомендації з СРА розробив:  
асистент  
 (Молодан Ю.О.)

Методичні рекомендації з СРА  
обговорено на методичній нараді кафедри  
«27» серпня 2021 р.  
Протокол № 1

Одеса 2021

## Методичні рекомендації з СРА

**Тема:** «Доклінічні дослідження. Клінічні випробування ЛЗ, методів лікування і реорганізації охорони здоров'я». – 12 год.

**Мета:** ознайомитися з поняттям та документацію доклінічної розробки лікарських засобів, з клінічними дослідженнями, сформулювати теоретичні знання в основних принципах доклінічних досліджень, познайомитися з біотичними нормами проведення доклінічних досліджень, ознайомитись з клінічними дослідженнями особливих категорій пацієнтів, дати характеристику етичним принципам клінічних досліджень.

**Основні поняття:** відповідальний виконавець, доклінічні дослідження лікарських засобів, ефективність лікарського засобу, ефект лікарського засобу інспектор, клінічні дослідження, медикаментозна комплаєнтність належна лабораторна практика (GLP), плацебо, служба контролю якості, терапевтична ефективність лікарських засобів.

### План:

#### I. Теоретичні питання до заняття:

1. Поняття доклінічного дослідження лікарських засобів.
2. Основні принципи Належної лабораторної практики (GLP).
3. Основні положення, терміна, поняття і документація доклінічних досліджень.
4. Основні види доклінічних досліджень.
5. Біоетичні норми проведення доклінічних досліджень.
6. Характеристика клінічних досліджень.
7. Характеристика Належної клінічної практики.
8. Види і фази клінічних досліджень.
9. Характеристика ефективності та безпеки лікарських засобів в Україні.
10. Клінічні дослідження особливих категорій пацієнтів.
11. Характеристика етичним принципам клінічних досліджень.

**Доклінічні дослідження лікарських засобів** - етап створення ліків, що включає комплекс дослідницьких процедур і операцій по визначенню нешкідливості та специфічної активності з метою отримання дозволу на їх клінічні випробування з подальшим впровадженням препарату в промислове виробництво і медичну практику.

**Дослідження в рамках доклінічних розробок проводяться у вигляді:**

- *комп'ютерного моделювання:* «виконується на комп'ютері або за допомогою комп'ютерної симуляції», наприклад, прогнозування даних про токсичність продукту на основі відомостей про його хімічну структуру, отриманих на основі бази даних;
- *досліджень в лабораторних умовах* (лат. «в склі»): процес здійснюється в контрольованих умовах поза живим організмом, наприклад, використання культур гепатоцитів (клітин печінки) для вивчення метаболізму;

- *досліджень в природних умовах* (лат. «в (на) живому»): експерименти на цілому живому організмі на відміну від тканин або клітин, наприклад, на тварин, людей або рослинах.

### **Належна Лабораторна Практика GLP**

Правила GLP вимагають впровадження в повсякденну практику ряду стандартних умов, які охоплюють всі етапи доклінічних досліджень токсичності та нешкідливості лікарських речовин. Кожна країна ЄС має лабораторію, яка атестована відповідно до вимог GLP. Допускається як внутрішня (національна), так і зовнішня (уповноваженими органами міжнародних організацій) атестація за вимогами GLP. При цьому держава повинна забезпечити наявність Національного органу контролю GLP, Національної програми GLP, Національного регламентного органу GLP. Контроль над дотриманням правил GLP в Україні здійснює група атестації та інспекції баз доклінічного вивчення ЛЗ при ДФЦ (Державному Фармакопейному Центрі) і Комітеті з питань гігієнічного регламентування МОЗ України.

### **Вимоги GLP при проведенні доклінічних дослідженнях:**

1. Організація дослідної установи і персоналу.
2. Програма забезпечення якості.
3. Приміщення.
4. Обладнання, матеріали та реактиви.
5. Тест-системи.
6. Досліджувані і стандартні зразки.
7. Стандартні процедури операційні.
8. Проведення досліджень.
9. Звіти про результати дослідження.
10. Зберігання та архівування звітів і матеріалів.

Метою доклінічних досліджень ЛЗ є визначення його терапевтичної ефективності, а також впливу на основні анатомічні та фізіологічні системи організму. У процесі вивчення фармакодинаміки нового ЛЗ визначають не тільки його специфічну фармакологічну дію, але й можливі побічні ефекти, які пов'язані з механізмом його дії. Вплив ЛЗ на здоровий та хворий організм може бути різним, тому фармакологічні дослідження проводяться на здорових тваринах і тваринах з модельованою патологією.

### **Основні терміни та поняття доклінічної розробки ЛЗ:**

**Аудит випробувань** - порівняння первинних (вихідних) даних та супроводжуючих записів з проміжним або заключним звітом з метою визначення точності запису даних, відповідності проведення досліджень протоколу випробувань та стандартним операційним процедурам.

**Відповідальний виконавець** - особа, що відповідальна за весь процес проведення випробування та призначається керівником установи. За призначення відповідального виконавця, керівник установи повинен мати чітке уявлення про обсяги його поточного та припустимого завантаження. Головний графік робіт перераховує плановані випробування в розвитку та цілком, і повинен використовуватись як настанова в призначенні відповідального виконавця. У випадку заміни відповідального виконавця в процесі випробування (наприклад, у зв'язку зі зміною його роду діяльності), керівник установи повинен детально документувати факт заміни, причини заміни і прізвище заміної особи.

**Головний графік робіт.** Головний графік робіт є дуже важливим та корисним документом, що забезпечує ясне розуміння пересування та використання ресурсів. Головний графік робіт використовується для оцінки обсягів робіт, що виконані. Головний графік робіт, як правило, повинен містити інформацію з наступних пунктів: ідентифікаційні атрибути випробування, тест-система, природа випробування, прізвища відповідального виконавця та головних дослідників, а також дати початку та закінчення випробування.

**Головний дослідник.** Керівник установи у випадку багатоцентрих випробувань повинен забезпечити призначення головного дослідника, що має відповідну освіту, кваліфікацію та досвід, та розуміння яким вимог GLP достатньо для успішного керівництва фазою випробування, що делегується.

**Замовник** - юридична або фізична особа, яка доручає та фінансує випробування.

**Зразок** - деяка кількість досліджуваної речовини або препарату порівняння.  
**Досліджуваний зразок** (тестовий, або тест-зразок) - зразок, який є предметом дослідження.

**Референтний або стандартний зразок** - це зразок, з яким порівнюється досліджуваний зразок. Порівняння може йти по якій-небудь властивості (властивостями) досліджуваного і стандартного зразка.

**Інспектор** - особа, яка проводить інспекцію лабораторії від імені уповноваженого національного органу з моніторингу за дотриманням принципів GLP.

**Інспекція лабораторії** - експертиза процедур та існуючої практики проведення випробувань на предмет оцінки ступеня відповідності їх принципам GLP. Під час інспекції вивчаються керівні структури та процедури проведення випробувань в лабораторії, а також проводиться опитування провідного технічного персоналу.

**Місце випробування** - розміщення фази (фаз) випробування в разі багатоцентрих випробувань. Прізвище особи, що виступає як керівник установи в

термінах GLP, повинно бути вказано в документах. Фактично на цьому рівні закріплюється загальна відповідальність за забезпечення відповідності випробування до вимог GLP.

**Моніторинг дотримання принципів GLP** - періодична інспекція лабораторій та / або перевірка випробувань з метою підтвердження відповідності принципам GLP.

**Належна лабораторна практика (GLP)** - сукупність правил, що стосуються організації та умов, за яких лабораторні випробування плануються, виконуються, коректуються і надаються у вигляді звіту.

**Національна програма з контролю за дотриманням принципів GLP** - докладна схема, встановлена кожною окремою державою з метою моніторингу відповідності принципам GLP установ (лабораторій), розташованих на її території шляхом проведення інспекцій та перевірки досліджень.

**Національний уповноважений орган з моніторингу дотримання принципів GLP** - керівний орган держави, який відповідає за здійснення контролю за дотриманням установами (лабораторіями) принципів GLP на її території, а також виконання інших функцій, пов'язаних із дотриманням принципів GLP.

**Носій (розчинник)** - будь-який агент, який використовується для змішування, диспергування, розчинення випробовуваної речовини чи препарату порівняння з метою сприяння умовам їх введення у тест-систему.

**Обов'язки керівника установи.** Головним обов'язком керівника установи є забезпечення випробування достатньою кількістю кваліфікованого персоналу, відповідними засобами, обладнанням та матеріалами, які необхідні для своєчасного й адекватного проведення випробування.

**Первинні дані** - усі вихідні лабораторні записи та документація або засвідчені їх копії, які є результатом вихідних спостережень та роботи в процесі виконання випробувань.

**Плани лабораторій.** Плани лабораторій є важливими документами, оскільки вони демонструють якість організації лабораторії та ступінь адекватності поділу функцій та діяльності.

**Препарат порівняння** - добре відома хімічна речовина або суміш, що використовується як основа для порівняння з речовиною, що випробовується.

**Проба** - матеріальна похідна тест-системи, призначена для випробування, аналізу або зберігання.

**Протокол випробування** - документ, що визначає загальний обсяг випробування.

**Реєстрація персоналу.** Відповідно до вимог GLP, керівник установи повинен забезпечити реєстрацію даних про кваліфікацію, освіту, досвід кожного працівника, а також наявність посадових інструкцій.Посадові інструкції повинні подаватись відповідно до правил GLP, тобто вони повинні містити найменування роботи, необхідний досвід та освіту працівника для її виконання, а також перелік основних процедур, що входять у компетенцію GLP.

**Речовина, що випробовується** - хімічна (біологічна) речовина або суміш, що підлягає випробуванню.

**Серія** - обмежена кількість або партія досліджуваної речовини або речовини порівняння, одержаної протягом певного циклу виробництва способом, який передбачає забезпечення дотримання тотожності, і відповідно позначається.

**Сітковий графік.** Повинен бути сформований сітковий графік випробування, у якому ідентифікуються головні керівники випробування, відповідальні за дотримання правил GLP, а також визначаються основні лінії зв'язку та звітності між тест-системами. Графік повинен відображати основні області робіт, що мають відношення до GLP, крім того, у ньому повинні бути зазначені особи, що несуть відповідальність перед GLP-організаціями.

**Служба контролю якості** - система внутрішнього контролю, призначена для підтвердження того, що випробування проводиться відповідно до правил GLP.

**Стандартна операційна процедура (СОП)** - опис технологічного процесу або методики проведення певних лабораторних випробувань або робіт, викладений у письмовому вигляді. Ці процедури не описуються детально в протоколі випробувань та методичних посібниках. Обов'язком керівника установи є призначення особи, що відповідає за ведення системи СОП. Функції цієї особи полягають у перевірці СОП за визначений проміжок часу, у своєчасному введенні нових і удосконалених СОП, у відповідному розподілі СОП, а також у забезпеченні ведення історичного файлу СОП, який поповнюється.

**Статус відповідності принципам GLP** - рівень дотримання лабораторією принципів GLP, визначений уповноваженим національним органом, який проводить моніторинг дотримання принципів GLP.

**Тест-система** - тварини, рослини, мікроорганізми, а також клітинні, субклітинні, хімічні або фізичні системи чи їх комбінації, що використовуються у випробуваннях: *фізико-хімічні* (апаратура, яка використовується для отримання фізико-хімічних даних) *біологічні* (тест-системи тваринного або рослинного походження). Тест-система може включати в себе також складні екологічні системи.

**Уповноважений регулюючий орган** - національний орган, який несе юридичну відповідальність щодо всіх питань контролю за хімічними речовинами.

**Установа (лабораторія), яка проводить випробування** - персонал, приміщення та діючі пристрої, необхідні для проведення випробувань.

### **Документація доклінічних досліджень**

Кожному дослідженню повинен бути привласнений унікальний ідентифікаційний номер, розроблений і оформлений його протокол, оформлена первинна документація, підготовлений заключний звіт.

### **Види доклінічних досліджень**

Доклінічне вивчення ЛЗ включає дослідження в лабораторних умовах і / або досліди на лабораторних тварин з метою визначення специфічної активності та безпечності ЛЗ.

*Обов'язково доклінічні дослідження на тваринах проводяться для:*

- нових (оригінальних) діючих речовин і лікарських форм, в які входять ці речовини;
- нових допоміжних речовин, які раніше не використовувалися в складах ЛЗ або даних лікарських формах;
- фіксованої комбінації, яка містить хоча б дві діючі речовини з відомим профілем безпеки та ефективності кожної з них, але які раніше не застосовувалися в даному співвідношенні з терапевтичною метою;
- рослинних лікарських препаратів.

### ***Доклінічні дослідження ЛЗ поділяють на такі категорії:***

- *токсикологічні:* гостра токсичність, токсичність при повторних введеннях (підгостра, субхронічна, хронічна), кумулятивна дія, місцевоподразнююча дія, алергенність, імунотоксичність, тератогенність, мутагенність, гонадотоксичність, канцерогенність, пірогенність;
- *загальнофармакологічні;*
- *специфічні фармакологічні* (із зазначенням клінікофармакологічної групи);
- *фармакодинамічні;*
- *фармакокінетичні;*
- *хімічні, фізичні, біологічні, мікробіологічні та інші.*

*При проведенні контрольованих досліджень на тваринах необхідно керуватися загальними етичними принципами:*

- підстави в необхідності планованих експериментальних досліджень і неможливості заміни тваринного будь-якої моделлю або альтернативним об'єктом дослідження;
- мінімізація кількості залучених до дослідження тварин за рахунок стандартизації умов експерименту, підвищення інформативності методичних прийомів, виключення факторів, що збільшують розкид експериментальних даних;

- прийняття необхідних заходів, що виключають страждання тварин;
- обов'язкове забезпечення належного догляду за тваринами;
- гуманне ставлення до тварин.

**Концепція 3R** (англ. *reduction, refinement and replacement*) - скорочення, удосконалення та заміна по відношенню до експериментування на лабораторних тваринах була вперше запропонована Расселом і Берчем (Russel & Burch) в їх трактаті під назвою «Принципи гуманної методики експерименту», опублікованому в 1959 р. Нині принцип 3R є загальноприйнятим світовим стандартом, що дозволив отримати новий науковий досвід в галузі створення альтернатив і значною мірою скоротити кількість використовуваних лабораторних тварин.

<b>Refinement</b>	<b>Reduction</b>	<b>Replacement</b>
удосконалення, тобто гуманізація при підготовці та проведенні експерименту за рахунок використання знеболюючих і нетравматичних методів.	скорочення кількості використовуваних тварин без компромісу з науковим результатом і якістю біомедичного дослідження і тестування, а також без компромісу з благополуччям тварин.	заміна високоорганізованих тварин низькоорганізованими або використання альтернативних методів.

**Клінічні дослідження** - це вивчення безпеки та / або ефективності досліджуваного препарату у людини для виявлення або підтвердження його клінічних, фармакологічних, фармакодинамічних властивостей, побічних ефектів і / або для вивчення його всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення. Терміни «клінічне випробування» і «клінічне дослідження» є синонімами.

**Протокол клінічного дослідження** описує його цілі, дизайн, методологію, містить статистичні викладки і обґрунтування дослідження. Протокол повинен бути розроблений таким чином, щоб клінічне дослідження могло дати статистично і науково значущі відповіді на поставлені питання, які відповідають цілям дослідження. Клінічне дослідження не може бути визнано етичним, якщо воно не дає науково значущих результатів.

#### **Види клінічних досліджень.**

1. **Порівняльні дослідження.**
2. **Сліпі дослідження.**
3. **Відкриті дослідження.**
4. **Плацебо-контрольовані дослідження.**
5. **Рандомізація.**

#### **Основні фази клінічного дослідження.**

Звичайно поява нового лікарського засобу на ринку можлива лише за умови попереднього тривалого і досить складного його клінічного дослідження.



**Перша фаза** проводиться на 20-80 здорових добровольцях, звичайно молодих чоловіках, з метою встановлення діапазону доз, в межах його досліджувана речовина добре переноситься при одноразовому чи повторному введенні. Тут важливо отримати інформацію щодо переносимості і безпечності досліджуваної речовини (ДР) для прийняття рішення про продовження дослідження чи припинення. На цій фазі випробування, яка продовжується від 6 до 12 міс, як правило, відсіюється біля 1/3 кандидатів у лікарські засоби через їх погану переносимість чи недостатню адсорбцію.

В ході фази I досліджуються:

- 1) Безпека, переносимість, фармакокінетика (ФК) і фармакодинаміка (ФД) однієї дози.
- 2) Безпека, переносимість, ФК і ФД множинних доз.
- 3) Біодоступність.
- 4) Пропорційна ФК і ФД множинних доз.
- 5) Метаболізм ЛЗ і його взаємозв'язок з масою тіла.
- 6) Вплив віку, статі, їжі, функції печінки і нирок на ФК і ФД однієї дози і множинних доз.

**Друга фаза** клінічного випробування - це перший досвід застосування ДР у пацієнтів з захворюванням, для лікування якого передбачається її використовувати. Рані дослідження на цій фазі нерідко називають щільними, бо результати їх забезпечують оптимальне планування більш дорогих і широких досліджень в майбутньому. Головна мета - доказати клінічну ефективність при дослідженні на 200 - 600 хворих, визначити рівні терапевтичних доз ДР, схеми дозування та ін. Інколи цю фазу розділяють на фазу II<sub>a</sub> і фазу II<sub>b</sub>.

**А) Фаза II<sub>a</sub>** - пробне клінічне дослідження (pilot trials), сплановане переважно на визначення рівня безпечності ДР на відібраних невеликих групах пацієнтів з захворюванням або синдромом, у відношенні до якого ДР планується застосовувати з терапевтичною, діагностичною або профілактичною метою.

**Б) Фаза II<sub>b</sub>** - включає в себе більш широкі базові клінічні випробування (pivotal trials). Вони проводяться з метою як визначення ефективності і безпечності досліджуваної речовини. Тут необхідно визначити оптимальні рівні доз її для того, щоб мати змогу продовжити дослідження на III фазі. Дослідження на II фазі - це контрольовані дослідження, в яких ефекти ДР порівнюють з ефектами плацебо, стандартного лікарського засобу або контролем слугує група пацієнтів, які не отримують лікування взагалі.

**Третя фаза** клінічних випробувань представляє собою суворі контрольовані дослідження, які проводяться з метою визначення безпечності і ефективності ДР в умовах, наближених до тих, в яких вона буде використана у випадку, коли отримає дозвіл на медичне застосування, тобто стане лікарським засобом. В цих дослідженнях приймають участь більше 2000, навіть понад 10 тис. (мегадослідження) хворих. Така кількість пацієнтів дозволяє вивчити особливості дії

ДР при різному перебігу захворювання, за наявності супутніх патологічних процесів, як і при поєднанні її з іншими лікарськими засобами.

**Лікарський засіб повинен мати одну або декілька наступних переваг перед існуючими:**

- бути більш ефективним, ніж відомі препарати аналогічної дії;
- мати кращу переносимість (при однаковій ефективності);
- бути ефективним у тих випадках, коли лікування відомими препаратами безрезультатно;
- бути вигіднішим економічно;
- мати простіший метод примінення;
- мати зручнішу лікарську форму;
- при комбінованій терапії повинен підвищувати ефективність вже існуючих засобів, не збільшуючи їх токсичність.

**Четверта фаза** клінічних випробувань здійснюється після реєстрації лікарського препарату та його надходження на ринок, з метою визначення терапевтичної значимості лікарського засобу, стратегії його подальшого використання, а також для отримання додаткової інформації про спектр та частоту побічних реакцій та взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Результати IV фази можуть бути використанні для:

1. удосконалення схем дозування препарату;
2. встановлення строків лікування;
3. взаємодії з їжею і (або) іншими лікарськими препаратами;
4. порівняльного аналізу з іншими стандартними курсами лікування;
5. застосування в інших вікових групах або у пацієнтів інших категорій;
6. впливу окремих ефектів лікарського засобу на виживання (зниження або підвищення рівнів смертності);
7. результатів тривалого застосування у пацієнтів різних груп.

### **Ефективність лікарського засобу.**

Клінічні дослідження проводиться для оцінки ефективності та безпечності лікарського засобу. Клінічні дослідження це єдиний спосіб довести ефективність і безпеку будь-якого нового препарату. На ефективність лікарського засобу суттєво впливають також пов'язані між собою *біологічні* (фізіологічні та біохімічні) перемінні чинники (вік, стать, маса тіла, імунний статус, генетичні особливості пацієнта; наявність у ШКТ корисної мікрофлори та активність ферментів, коферментів і вітамінів, наявність супутніх захворювань, особливо печінки та нирок, характерність перебігу основного захворювання тощо).

**Ефективність лікарського засобу (ЛЗ)** (лат. *Effectus* - дія або *efficio* - дію) - це властивість лікарського засобу виявляти відповідний вплив на людський організм, який призводить до таких запланованих змін функцій, що досягається терапевтична мета застосування ліку. Це характеристика ступеня позитивного впливу лікарського засобу на перебіг хвороби. Ефективність визначається у показниках зниження захворюваності, смертності, що вимагає довготривалих досліджень.

**Ефект лікарського засобу (effect)** – це фармакологічні властивості препарату, що проявляються при його прийомі. Ефект характеризує різницю між дією досліджуваного лікарського засобу і плацебо або індіферентною речовиною. Статистичне визначення ефекту означає, що різниця у величині ефекту є статистично істотна, враховуючи можливість похибки. Клінічна істотність ефекту означає, що досліджуваний вплив лікарського засобу є релевантним для клінічної практики.

**Терапевтична ефективність лікарських засобів (effectiveness)** – це показник, який відображає співвідношення між прийомом лікарського засобу та його ефективністю. Терапевтична ефективність ілюструє різницю між величиною ефекту досліджуваного препарату у порівнянні з плацебо або іншим лікарським засобом за звичайних обставин лікарської практики. Така інформація виникає при проведенні фармакоепідеміологічних досліджень. Так, фармакоепідеміологія займається аналізом результатів, явищ, що спостерігаються при прийомі лікарських засобів, при цьому увага акцентується на встановленні позитивних, небажаних та побічних ефектів.

### **Етичні принципи клінічних досліджень**

Медичні дослідження, в яких людина виступає в якості суб'єкта - випробуваного, тобто клінічні дослідження, є предметом підвищеної уваги з боку суспільства, стурбованого дотриманням прав людини. Фундаментальні принципи етичної експертизи є твердження безумовної цінності людської істоти не тільки в біологічній, а й в особистісній перспективі. Дотримання етичних принципів гарантує повагу і відсутність дискримінації людини, який погодився взяти участь в медичному дослідженні. До базових етичних принципів відносять принцип поваги до особистості випробуваного, принцип благодіяння і справедливості.

### **Питання для самоконтролю**

1. У чому основна суть доклінічних досліджень лікарських засобів?
2. Дайте характеристику Належної лабораторній практиці. Охарактеризуйте основні принципи GLP.
3. Дайте характеристику загальним положенням, термінам, поняттям і документації доклінічних дослідженнях лікарських засобів.
4. Які види доклінічних дослідження лікарських засобів вам відомі?
5. Охарактеризуйте біоетичні норми проведення доклінічних досліджень.
6. Що таке клінічні дослідження? Охарактеризуйте їх. Дайте характеристику Належної клінічної практики.

7. Дайте характеристику основним видам і фазами клінічних досліджень.
8. Що являє собою ефективність та безпечність лікарського засобу?
9. У чому особливості клінічних досліджень особливих категорій пацієнтів?
10. Назвіть основні етичні принципи клінічних досліджень.

**Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу**

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки аспіранта з використанням літератури з теми (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття про протокол дослідження.	Охарактеризувати поняття протокол дослідження та охарактеризуйте його роль при виконанні доклінічних досліджень.	
Поняття про терапевтичну ефективність лікарських засобів	Охарактеризувати поняття терапевтична ефективність та охарактеризуйте його роль в ефективності досліджувального препарату.	
Поняття про плацебо.	Дати визначення терміну.	

**II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:**

**Завдання 1:** Охарактеризувати основні терміни та поняття ДД згідно таблиці:

Термін	Характеристика
Аудит випробувань	

Відповідальний виконавець	
Зразок	
Належна лабораторна практика (GLP)	
Протокол випробування	
Сітковий графік	
Тест-система	
Стандартні операційні процедури	

**Завдання 2:** Охарактеризувати найпоширені системи класифікації лікарських засобів:

<b>Тип класифікації</b>	<b>Характеристика</b>
анатомо-терапевтично-хімічна класифікація	
за М.Д. Машковским	
залежно від хімічної будови	
за джерелом походження	
за лікувальною дією	
по способу застосування	
по токсичності	
по фізико-хімічним властивостям	
залежно від умов зберігання	
по способу отримання	
по видам способам упаковки	
по агрегатному стану	

залежно від фармакологічної активності	
нозологічна класифікація	

**Завдання 3:** Охарактеризувати шляхи введення ЛЗ:

Шлях введення	Характеристика
Оральне	
Ректальне	
Сублінгвальне	
Ін'єкційне	
Внутрішньовенне	
Внутрішньом'язове	
Підшкірне введення	
Інtrateкальне введення	
Інгаляційне введення	
Трансдермальне введення	
Місцеве нанесення	

**Завдання 4** Дослідити сучасний ринок нових видів лікарських засобів, які з'явилися за останні 5 роки та представити своє дослідження у вигляді тезів на 3 сторінки.

**Завдання 5** Назвіть основні категорії, в яких проводяться доклінічні дослідження ЛЗ та представити своє дослідження у вигляді презентації.

### III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Принципи GLP були затверджені Радою OECD у... році.

- А) 1981
- Б) 1995
- В) 1979
- Г) 1990

2. Етичні принципи для Доклінічних досліджень описані та затверджені за принципу або концепцією...

- А) «2R»
- Б) Принцип GLP
- В) «3R»
- Г) Принципи GMP

3. З якого року Україна є єдиною серед країн колишнього СРСР має свою національну Фармакопею?

- А) 2001
- Б) 1998
- В) 2008

Г) 2004

4. В Державній фармакопеї України (ДФУ) на даний момент скільки є доповнень?

А) 4

Б) 2

В) 5

Г) 3

**Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у вигляді презентацій або СРС.**

**1 Якісні доклінічні дослідження – необхідний етап розробки і впровадження в клінічну практику нових лікарських речовин.**

**2 Етичні та правові аспекти доклінічних досліджень лікарських засобів.**

**3 Клінічні дослідження лікарських засобів в гінекології.**

**4 Етичні та правові аспекти наукових досліджень над людиною.**

### Список рекомендованої літератури

#### Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. — Х.: Золоті сторінки, 2016. — 720 с.

3. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. — Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. — 505 с.

4. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] — Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. — 632 с.

5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. — 526 с.

6. Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - К.: "Моріон", Ф24.- 2016.- 1632 с.

7. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

#### Допоміжна:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017. № 2. С.79-78.
2. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.– Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. – 31 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
3. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 37 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 - Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 338 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
5. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 28 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
6. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 с.