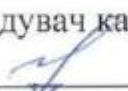


**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Кафедра технології ліків**

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

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

Факультет фармацевтичний


Навчальна дисципліна «Розробка лікарських засобів»

Практичне заняття № 6. Тема: «**Доклінічні випробування лікарських засобів. Вибір методів оцінки Основні фази клінічних випробувань нових лікарських засобів**».

для аспірантів

Практичне заняття розробив:

асистент

 (Молодан Ю.О.)

Практичне заняття обговорено на  
методичній нараді кафедри

«27» серпня 2021 р.

Протокол № 1

Одеса 2021

## Практичне заняття № 6

**Тема:** «Доклінічні випробування лікарських засобів. Вибір методів оцінки».

**Мета:** ознайомитися з поняттям та документацію доклінічної розробки лікарських засобів, сформулювати теоретичні знання в основних принципах доклінічних досліджень, познайомитися з біотичними нормами проведення доклінічних досліджень, ознайомитися з особливостями проведення клінічних випробувань в різних країнах, а також в Україні, орієнтуватися в основні термінах, поняттях та документації клінічної розробки ЛЗ, ознайомитися з основними видами та фазами, а також з біотичними нормами проведення клінічних випробувань.

**Основні поняття:** відповідальний виконавець, доклінічні дослідження лікарських засобів, досліджуваний лікарський засіб, інформована згода, клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу, лікарський засіб, місце випробування, протокол клінічного випробування, служба контролю якості, тест-система.

**Обладнання:** приміщення лабораторії, біологічні системи, лабораторні тварини (щери або миші) або альтернативні системами *in vitro*, лабораторне устаткування для роботи с тваринами, клініки-стаціонари з обладнанням, наявність лікарів і медичного персоналу, пацієнти-добровольці, пацієнти-хворі з захворюваннями.

**Навчальний час:** 12 год.

### I. План практичного заняття

- Характеристика поняття доклінічних досліджень лікарських засобів.
- Характеристика Належної лабораторну практика. Характеризувати сновні Вимоги GLP при проведенні доклінічних досліджень.
- Загальні положення, основні терміни, поняття та основна документація, що використовується в доклінічних дослідженнях лікарських засобів.
- Загальні принципи проведення доклінічного вивчення. Основні категорії до клінічних досліджень ЛЗ.
- Обсяг доклінічного вивчення.
- Порядок доклінічних досліджень лікарських засобів.
- Біоетичні норми проведення доклінічних досліджень. Сутність Концепції «3R».
- Поняття клінічного випробування. Документи клінічного випробування: протокол клінічного випробування та інформаційна згода.
- Види клінічних випробувань.
- Основні фази клінічних випробувань.
- Проведення клінічних випробувань в Україні.
- Переваги участі в клінічних випробуваннях.
- Основні терміни в клінічних випробуваннях лікарських засобів.
- Етичні принципи, методи лікування і реорганізація охорони здоров'я України.

### Основні завдання практичного заняття:

- поглиблення та уточнення знань, здобутих на лекціях та в процесі самостійної роботи;

- формування навичок і вмінь планування, аналізу й узагальнень, опанування навичок організації професійної діяльності;
- накопичення знань стосовно основних видів доклінічних досліджень, з поняттям та документацією доклінічної розробки лікарських засобів, орієнтуватися в основних принципах доклінічних досліджень й познайомитися з біотичними нормами проведення доклінічних досліджень; накопичення знань стосовно основних видів клінічних випробувань в різних країнах, а також в Україні, орієнтуватися в областях, в яких проводяться клінічні дослідження ЛЗ, ознайомитися з біотичними нормами проведення клінічних випробувань.

## II. Питання для перевірки базових знань за темою практичного заняття

1. Як Ви розумієте поняття Доклінічні дослідження лікарських засобів? В чому полягає суть доклінічних досліджень ЛЗ?
2. Що таке Належна лабораторна практика? Назвіть основні Вимоги GLP при проведенні доклінічних досліджень.
3. Назвіть загальні положення, основні терміни, поняття та основна документація доклінічних досліджень лікарських засобів.
4. Яка документація використовується для Доклінічного дослідження лікарських засобів? Охарактеризуйте загальні принципи проведення доклінічного вивчення та основні категорії до клінічних досліджень ЛЗ.
5. Що таке обсяг доклінічного вивчення? Дайте стислу характеристику.
6. Охарактеризуйте основні етапи та види доклінічних досліджень.
7. Охарактеризуйте біоетичні норми проведення доклінічних досліджень. В чому полягає сутність Концепції «3R»?
8. Як ви розумієте поняття «клінічні дослідження»? Назвіть основні документи клінічного випробування: протокол клінічного випробування та інформаційна згода.
9. Охарактеризуйте основні види клінічних випробувань.
10. Які фази клінічних досліджень вам відомі. Охарактеризуйте їх. Яка фаза клінічних досліджень найчастіше проводиться в Україні?
11. Особливості проведення клінічних досліджень в Україні.
12. Які переваги участі в клінічних дослідження?
13. Охарактеризуйте основні поняття, які використовуються в клінічних випробуваннях лікарських засобів.
14. Охарактеризуйте етичні принципи, методи лікування і реорганізації охорони здоров'я України.

Законодавство з контролю за хімічними сполуками, прийняте країнами-членами Організації з економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР), вимагає від виробника проведення лабораторних випробувань та надання результатів цих випробувань уповноваженим державним органам для оцінки потенційної небезпечності для здоров'я людини та навколишнього середовища препаратів, що виробляються. Основний принцип цього законодавства полягає в тому, що оцінка

потенційної небезпеки, пов'язаної з дією хімічних речовин, повинна базуватися на даних випробувань гарантованої якості.

Уряд та промисловість дедалі більше уваги приділяють якості випробувань, на яких базується оцінка факторів ризику. В результаті, країни-учасники ОЕСР уже мають або планують розробити критерії для виконання такого роду випробувань. Одним з найважливіших завдань на шляху розробки ефективних, безпечних конкурентоспроможних ліків в Україні є створення ефективної системи доклінічних випробувань, які відповідають міжнародним стандартам.

**Доклінічні дослідження лікарських засобів** - етап створення ліків, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на їх клінічні випробування з подальшим упровадженням препарату в промислове виробництво та медичну практику.

**Система правил Належної Лабораторної Практики, Good Laboratory Practice (GLP)** спрямована на забезпечення якості та достовірності даних, отриманих в результаті проведення досліджень. Принципи GLP є адміністративною концепцією, яка охоплює організаційний процес та умови, за яких лабораторні випробування плануються, виконуються, забезпечується їхній моніторинг, здійснюється реєстрація та зберігання даних, надається звіт про результати випробувань.

З метою уніфікації у різних країнах схем випробувань нових ЛЗ, що є необхідною умовою міжнародної торгівлі, країни-учасники Організації з економічного співробітництва та розвитку проголосили необхідність міжнародної уніфікації методів випробувань та введення принципів системи GLP. На сьогодні найбільший досвід у дотриманні вимог GLP накопичено у сферах, що належать до доклінічних випробувань, які вважаються надзвичайно важливими з огляду на охорону здоров'я. Додержання правил GLP у процесі доклінічних досліджень сприяє одержанню високоякісних, обґрунтованих, гарантованих даних, які визнаються іншими країнами, що допомагає уникати дублювання доклінічних випробувань, забезпечуючи таким чином економію часу та витрат на їх проведення. Застосування принципів GLP сприяє просуванню на міжнародні ринки тестованих продуктів, захисту здоров'я людини та охороні навколишнього середовища. Правила GLP потребують упровадження в повсякденну практику низки стандартних умов, які охоплюють усі етапи доклінічних досліджень токсичності та нешкідливості лікарських речовин. Кожна країна ЄС має лабораторію, яка атестована згідно з вимогами 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 за додержанням правил GLP в Україні здійснює група атестації та інспекції баз доклінічного вивчення ЛЗ при ДФЦ та Комітеті з питань гігієнічного регламентування МОЗ України.

У 1979 та 1990 роках міжнародна група експертів, сформована в межах спеціальної програми щодо контролю за хімічними речовинами, застосовуючи загально визнані організаційні і наукові підходи, а також національний і міжнародний досвід розробила «Принципи належної лабораторної практики OECD (GLP)».

Ці принципи GLP були затверджені Радою OECD у 1981 році, як Додаток до Рішення Ради стосовно взаємного прийняття даних з оцінки хімічних речовин (C(81) 30 (заключна версія).

В 1995 та 1996 роках була сформована нова група експертів для перегляду та оновлення принципів належної лабораторної практики. Даний документ є результатом домовленості, досягнутої цією групою. Він змінює початкові принципи, затверджені у 1981 році.

Принципи GLP, сформульовані ОЕСР у 1981 р., передбачають застосування рекомендованих стандартів з проведення широкого кола випробувань і мають на меті регламентуючі та законодавчі цілі. Принципи GLP поширюються на великий діапазон комерційних хімічних препаратів, включаючи пестициди, фармацевтичні та косметичні засоби, промислові хімічні продукти. У звіті експертної групи, залученої до розробки принципів GLP, чітко перераховано типи випробувань, речовин (препаратів тощо), на які поширюються ці принципи, а саме:

1. фізико-хімічні властивості;
2. токсикологічні випробування, спрямовані на оцінку впливу (короткострокового та довгострокового) на здоров'я людини;
3. екотоксикологічні випробування, спрямовані на оцінку впливу (короткострокового та довгострокового) на навколишнє середовище;
4. екологічні випробування, спрямовані на оцінку хімічних перетворень у навколишньому середовищі (транспорт, біотрансформація і біоаккумуляція).

Використання принципів GLP є надзвичайно важливим для національних органів та відомств, відповідальних за оцінку даних випробувань та визначення небезпечності хімічних сполук. Питання якості таких даних має міжнародне значення. Можливість покладатись на результати випробувань, виконаних в інших країнах, дозволяє уникнути дублювання досліджень та зайвих витрат. Більше того, принципи і методи GLP полегшують обмін інформацією та запобігають виникненню нетарифних бар'єрів для торгівлі.

Метою доклінічних досліджень є одержання науковими методами оцінок та доказів їх ефективності та безпеки. Доклінічні дослідження проводяться організаціями-розробниками за правилами лабораторної практики, що затверджені

національним органом контролю якості ЛЗ, затвердженим планом з веденням протоколу та складанням звіту за результатами досліджень. Після закінчення досліджень організація-розробник ЛЗ дає висновки про можливість подальших клінічних досліджень препарату з метою впровадження у виробництво та медичну практику. Розподіл комплексу доклінічних досліджень, який включає фармакологічні та токсикологічні дослідження, є умовним, оскільки вказані дослідження взаємопов'язані. Так, результати вивчення гострої токсичності ЛЗ дають інформацію для подальших фармакологічних досліджень, які визначають ступінь і тривалість вивчення його хронічної токсичності.

Метою доклінічних досліджень ЛЗ є визначення їх 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.

У токсикологічних дослідженнях визначають характер та вираженість можливої шкідливої дії ЛЗ на організм експериментальних тварин шляхом вивчення гострої токсичності при одноразовому введенні, токсичності при повторних введеннях (підгострої, субхронічної та хронічної) та специфічних видів токсичності: ембріотоксичності, тератогенності, гонадотоксичності, імунотоксичності, алергогенності, мутагенності, ульцерогенності, місцевопоздразливої дії, пірогенності. Таким чином, за результатами етапу доклінічних досліджень ЛЗ можна значною мірою гарантувати безпеку їх клінічних випробувань та подальшого медичного застосування.

#### **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.

Перш ніж розпочинати клінічні дослідження необхідно провести доклінічні дослідження. Ці дослідження повинні носити порівняльний характер, і їхній дизайн

стор. 6

має бути спрямований на встановлення відмінностей у відповіді організму на біологічно подібний лікарський засіб та лікарський засіб порівняння, а не лише на оцінку відповіді як такої.

*Загальні положення проведення доклінічного дослідження:*

1. Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів (далі - порядок) розроблений відповідно до статті 6 Закону України «Про лікарські засоби», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», настанови «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2009 № 95 «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» (далі - Належна лабораторна практика), та з урахуванням норм, що застосовуються в міжнародній практиці.
2. Порядок визначає основні вимоги до проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів і поширюється на діючі речовини, допоміжні речовини, готові лікарські засоби (за винятком медичних імунобіологічних лікарських засобів), у тому числі рослинні лікарські засоби, лікарські косметичні засоби, дезінфекційні, діагностичні та радіоактивні лікарські засоби.
3. Доклінічне вивчення лікарських засобів проводиться дослідницькими установами незалежно від форми власності та відомчого підпорядкування, які здатні забезпечити відповідний науково-методичний рівень доклінічного вивчення безпеки і ефективності лікарських засобів та належне дотримання, згідно з чинним законодавством, принципів гуманного поводження з піддослідними тваринами в разі їх використання.

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

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

**Відповідальний виконавець** - особа, відповідальна за весь процес проведення випробування. Відповідальний виконавець 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 багатоцентрових 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.

#### **Основні вимоги GLP до досліджуваних і стандартних зразків:**

1. Ведення записів із зазначенням характеристик випробовуваних і стандартних зразків, дат їх отримання, термінів придатності, кількості отриманих і витрачених.
2. Наявність затверджених процедур відбору, обігу та зберігання досліджуваних і стандартних зразків.
3. Наявність маркування на контейнерах для зберігання досліджуваних або стандартних зразків з наявністю ідентифікаційної інформації, терміну придатності і специфічних умов їх зберігання.
4. Стабільність досліджуваних і стандартних зразків повинна бути перевірена в процесі їх зберігання в умовах дослідження.
5. Збереження для аналізу проб для аналітичних випробувань з кожної серії досліджуваного 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 багатоцентрових 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** - матеріальне похідне тест-системи, призначене 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.

Протокол ДД	Заключний звіт ДД
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Назва дослідження, досліджуваного зразка і стандартного зразка.</li> <li>2. Інформація про спонсора та дослідній установі .</li> <li>3. Дати затвердження, узгодження плану дослідження і передбачувані дати початку і закінчення експерименту.</li> <li>4. Методи дослідження .</li> <li>5. Обґрунтування вибору тест-системи.</li> <li>6. Характеристики тест-системи.</li> <li>7. Спосіб введення і обґрунтування його вибору.</li> <li>8. Рівень доз і/або концентрацій, частота і тривалість введення.</li> <li>9. Детальна інформація про дизайн експерименту .</li> <li>10. Перелік всіх записів і документів, що підлягають зберіганню.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Назва дослідження, досліджуваного і стандартного зразка.</li> <li>2. Інформація про спонсора та дослідної установи.</li> <li>3. Дати початку і закінчення експерименту.</li> <li>4. Звіт про забезпечення якості.</li> <li>5. Матеріали і методи дослідження.</li> <li>6. Результати.</li> <li>7. Зберігання всіх видів документів і зразків ДД .</li> </ol>

**Стандартні операційні процедури (СОП)** затверджуються керівником і призначені для забезпечення якості та цілісності даних, отриманих в лабораторії.

СОПи містять докладний опис порядку дій при проведенні різних робіт в процесі досліджень:

- *для досліджуваних і стандартних зразків:* надходження, ідентифікація, маркування, обробка, відбір проб, зберігання зразків;
- *для обладнання, матеріалів, реактивів:* експлуатація, обслуговування, очищення, калібрування обладнання; валідація комп'ютеризованих систем, їх використання,

обслуговування, безпека, контроль змін, створення резервних копій; приготування і використання матеріалів, реактивів, розчинів;

- для організації роботи: збір даних, підготовка звітів, системи індексації, обробка даних, включаючи використання комп'ютеризованих систем.

- для тест-систем: підготовка приміщень і створення належних умов для розміщення тест-систем; процедури отримання, транспортування, розміщення, визначення характеристик і ідентифікації тест-систем, догляду за ними; підготовка тест-систем, спостереження і огляди до, під час і після завершення дослідження; збір, ідентифікація і порядок обробки зразків; розподіл і розміщення тест-систем в ДУ;

- для процедури забезпечення якості: дії персоналу служби якості з планування, складання графіку перевірок, документування і складання звітів про перевірки.

1. Доклінічне вивчення лікарських засобів проводиться за такими напрямками:

1. встановлення фармакологічної ефективності лікарського засобу (первинна та вторинна фармакодинаміка та фармакологія безпечності);

2. вивчення фармакокінетики: абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення; токсикологічні дослідження - визначення наявності потенційного ризику при застосуванні людиною.

2. Доклінічне вивчення фармакологічних властивостей лікарського засобу має довести його ефективність з огляду на запропоноване використання людиною.

3. При проведенні фармакокінетичних досліджень отримують дані щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення діючої речовини з організму тварин при одноразовому та повторному введеннях лікарського засобу. Визначення фармакокінетики лікарського засобу при пероральному введенні проводиться на великих тваринах (собаки, кролі).

Якщо лікарський засіб призначений для місцевого застосування, досліджується системна абсорбція з урахуванням вірогідності його застосування на ушкоджених ділянках шкіри та поглинання через інші відповідні ділянки поверхні тіла.

За умови доведення відсутності системної абсорбції лікарського засобу, призначеного для місцевого застосування, не вивчається системна токсичність при повторному введенні, а також гонадотоксичність та ембріотоксичність. Якщо в ході доклінічного вивчення фармакологічної ефективності виявляється наявність системного всмоктування, проводиться дослідження системної токсичності на тваринах, а за необхідності гонадотоксичності та ембріотоксичності лікарського засобу.

4. Токсикологічні дослідження мають виявити потенційну токсичність тест-зразка, ризик для здоров'я або небажані токсичні прояви, що можуть виникнути за умов його використання людиною при дотриманні рекомендованих умов застосування. Ці дані оцінюються з урахуванням відповідних патологічних станів.

Доклінічне вивчення токсичності і фармакології безпеки лікарських засобів проводиться з дотриманням вимог Належної лабораторної практики, що забезпечує якість та відтворюваність отриманих даних.

5. Для всіх лікарських засобів, що застосовуються в режимі повторних уведень, обов'язково проводяться дослідження місцевоподразнювальної дії, включаючи гістологічний аналіз, ймовірність сенсibiliзації та наявність потенційної канцерогенної дії.

6. Програма вивчення лікарських засобів біологічного походження, яка здійснюється з метою доведення безпеки і ефективності, має бути обґрунтованою.

При підготовці такої програми враховується таке:

- усі доклінічні дослідження, що передбачають повторне введення тест-зразка, плануються з урахуванням ймовірної стимуляції утворення антитіл та впливу антитіл на організм;

- під час проведення доклінічного дослідження має розглядатися питання доцільності проведення доклінічних досліджень репродуктивної функції, ембріональної/фетальної і перинатальної токсичності, мутагенного і канцерогенного потенціалу.

- якщо доведено, що причиною токсичності є неактивні фармацевтичні інгредієнти, то в разі підтвердження факту видалення цих компонентів з лікарського засобу дослідження можна не проводити.

7. Доклінічне вивчення лікарських засобів рослинного походження, що містять токсичні речовини, має бути спрямоване на визначення співвідношення їх користі і ризику при застосуванні людиною.

8. Обсяг доклінічних досліджень біологічних/біотехнологічних лікарських засобів має визначатися залежно від джерела їх походження та технології виробництва.

9. Під час доклінічного вивчення радіоактивних лікарських засобів необхідно враховувати, що їх токсичність може залежати від дози радіоактивного випромінення, при цьому при проведенні діагностичних процедур останнє може бути причиною виникнення побічної дії таких лікарських засобів, а при радіотерапії - заданою властивістю. Доклінічне вивчення безпеки та ефективності радіоактивних лікарських засобів проводиться з урахуванням умов їх застосування та даних дозиметрії. Вплив випромінення на органи та тканини зазначається у відповідних документах.

10. Якщо допоміжна речовина використовується у фармацевтичній практиці вперше, проводяться токсикологічні дослідження.

11. У випадку розкладу лікарського засобу в процесі його зберігання обов'язково проводяться токсикологічні дослідження продуктів розкладу, що можуть утворюватися.

12. Доклінічне вивчення лікарських засобів проводиться з дотриманням принципів біоетики та гуманного поводження з лабораторними тваринами.

13. Якщо передбачається застосування лікарського засобу у педіатричній практиці, доклінічне вивчення проводиться з використанням ювенільних тварин.

14. Обсяг доклінічних досліджень лікарського засобу визначається залежно від обсягу інформації про нього. Обсяг доклінічних досліджень може бути змінений у процесі доклінічного вивчення лікарського засобу за умови обґрунтування таких змін.

15. Методи, що використовуються при проведенні доклінічного вивчення лікарських засобів, мають відповідати сучасному стану наукового прогресу, їх правильність повинна бути підтверджена наданням результатів аналізу валідації методів.

16. Тест-зразок для проведення доклінічного дослідження надається Замовником та супроводжується сертифікатом якості кожної серії, підписаним уповноваженою особою виробника.

17. При проведенні доклінічного дослідження використовуються відповідні математичні та статистичні методи, що забезпечують належну оцінку отриманих результатів.

18. За результатами доклінічного дослідження досліджуваного лікарського засобу складається звіт про доклінічне дослідження (додаток 1), який надається Замовнику.

19. Усі матеріали доклінічного дослідження лікарського засобу зберігаються в архіві виконавця не менше п'яти років після завершення доклінічного дослідження лікарського засобу.

В ході доклінічного дослідження необхідно визначити механізм дії ЛЗ, розробити рекомендації щодо початкової безпечної дози при проведенні дослідження, визначити приблизну терапевтичну дозу для людини; виявити потенційні органи-мішені токсичної дії; визначити параметри моніторингу.

*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.

Доклінічне вивчення нових лікарських засобів:

1.1. Вивчення фармакологічної дії нових діючих речовин здійснюється такими способами:

- а) первинна фармакодинаміка вивчається з використанням кількох адекватних моделей патології;
- б) вторинна фармакодинаміка вивчається в межах фармакологічних та токсикологічних досліджень;
- в) механізм дії тест-зразка досліджується з використанням методів "in vitro" та "in vivo";
- г) фармакологія безпеки тест-зразка першочергово вивчає вплив на серцево-судинну, центральну нервову та дихальну системи. Оцінка побічної фармакодинамічної та/або патофізіологічної дії речовини здійснюється на основі даних окремих досліджень при уведенні однієї дози - найвищої при вивченні токсичності за повторних уведень протягом 14 - 28 днів. У разі якщо доведено відсутність системної дії лікарського засобу, що наноситься місцево, і фармакологічні властивості діючої речовини (речовин) добре вивчені, дослідження фармакології безпеки не проводяться.

1.2. Дослідження фармакокінетики нової діючої речовини та готової лікарської форми проводиться шляхом встановлення параметрів всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу з організму тварин при одноразовому та повторних уведеннях.

2. При доклінічному вивченні нової допоміжної речовини проводять дослідження токсичності нової допоміжної речовини та фармакокінетики лікарського засобу з новою допоміжною речовиною. Токсичність допоміжної речовини при одноразовому уведенні (гостра токсичність) вивчається з використанням двох видів ссавців (гризуни та негризуни) обох статей; шлях уведення - рекомендований до застосування людиною.

3. При доклінічному вивченні фіксованої комбінації, що містить принаймні дві діючі речовини з відомим профілем безпеки та ефективності кожної з них.

Доклінічне вивчення рослинних лікарських засобів. Виготовлені з частин рослини - рослинний матеріал, водорості, макроскопічні гриби та їх комбінації).

1. При доклінічному вивченні нових рослинних лікарських засобів, що не внесені до фармакопей або інших стандартів на основі назви рослини і частини рослини, використовуються як грубасировина і не мають достатнього підтвердження наявності досвіду використання в Україні та в інших країнах, проводять дослідження відповідно до вимог пункту 1 глави 1 цього розділу.

2. Доклінічні дослідження токсичності і фармакологічної ефективності не проводяться, якщо рослинні лікарські засоби повністю відповідають таким вимогам:

- лікарський засіб відповідно до його складу та призначення передбачений для застосування без нагляду лікаря з метою діагностики, без приписання рецепта або без спостереження процесу лікування;
- лікарський засіб застосовується у певних концентраціях та дозуванні;
- лікарський засіб призначений для перорального, зовнішнього або інгаляційного застосування;

- документально підтверджено, що лікарський засіб застосовувався у медичній практиці не менше 30 років у світі та не менше 10 років в Україні;
- є достатня кількість даних щодо традиційного застосування лікарського засобу (безпека за звичайних умов застосування та доведена ефективність).

В даний час не існує іншої моделі, крім тварин, в якій поєднувалися б взаємозалежність системи функціонування різних органів і метаболізму з утворенням біологічно активних продуктів перетворення. На жаль, фармакологічні та токсикологічні дослідження завдають тваринам багато страждань, тому ускладнення програми досліджень, які не мають певної цінності, недоцільно. В останні час все більш запеклий характер набувають дебати навколо використання лабораторних тварин в наукових цілях, в тому числі при розробці ЛЗ. Слід зауважити, що дослідження на тваринах, проведені з метою прогнозування токсичної дії ЛЗ, піддаються широкій критиці не тільки з боку противників вівісекції, але і клініцистами, а також самими токсикологами. Вона стосується як етичних норм, так і наукової значимості отриманих результатів.

*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.

Етичні принципи для ДД описані в міжнародних і національних документа. Зміст цих документів відповідає принципу «3R».

**Концепція «3R»** - (англ. *reduction, refinement and replacement*) - скорочення, удосконалення та заміни 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.

Концепцію 3R слід трактувати таким чином:

- 1) **Refinement** - удосконалення, тобто гуманізація при підготовці та проведенні експерименту за рахунок використання знеболюючих і не травматичних методів.



Гарним прикладом важливості використання нетравматичних методів можуть послужити дослідження, проведені Деймоном та ін. в 1998 р. Вони встановили, що у щурів, вилучених з своїх повсякденних кліток і підданих експерименту в незнайомій для них метаболічній клітці, токсична доза становила не більше 3-8 мг/кг, у той час як у тварин, які звикли до проживання в метаболічній клітці, або як альтернатива, протестованих в їх повсякденних житлових клітках, токсична доза уранової руди коливалася в межах 220-650 мг/кг.

**2) Reduction** - скорочення кількості використовуваних тварин без компромісу з науковим результатом і якістю біомедичного дослідження і тестування, а також без компромісу з благополуччям тварин.

Рассел і Берч запропонували три основні шляхи зменшення використання тварин:

- а) удосконалення дослідницької стратегії;
- б) удосконалення контролю варіації;
- в) удосконалення статистичного аналізу.

**3) Replacement** - заміна високоорганізованих тварин низькоорганізованими або використання альтернативних методів. Найбільшого поширення нині отримали культуральні методи - використання культур клітин як альтернатива організму тварини. Їх перевага полягає в тому, що вони виявляють токсичність випробовуваних препаратів на більш глибокому - клітинному рівні. Вважається, що методи культур клітин або тканин органів «in vitro» - під склом, в порівнянні з методами «in vivo» - на живому, більш дешеві і демонстративні.

Серед методів заміни прийнято розрізняти такі:

- а) **відносні або абсолютні.** Відносна заміна включає гуманне вбивство хребетної тварини з метою забезпечення клітинами, тканинами і/або органами для *in vitro* досліджень. Абсолютна заміна виключає використання тварин в цілому, наприклад за допомогою задіяння культур клітин і тканин людини і безхребетних;
- б) **прямі або непрямі.** Приклад прямої заміни включає використання шкіри морської свинки *in vitro* з метою забезпечення інформацією, яку можливо отримати з тестів на шкірі живих тварин. Непряма заміна - це, наприклад, коли тест пірогенного препарату на кроликах для мікробного зараження біологічних рідин замінюється LAL (скорочено від «англ. *Limulus amoebocytelysate*»: *Limulus* - назва краба по латині, англ. *Amoebocytelysate* - лізат клітин крові краба) тестом або тестом, заснованим на цільній крові людини.
- в) **повні або часткові.** Повної заміни можна досягти шляхом відмови від проведення експерименту через нестачу обґрунтування або достовірності методу. Часткова заміна, на противагу, включає методи вільні від тварин як попередніх результатів у стратегіях тестування токсичності.

**Клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу** – науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакологічних та/або інших фармакодинамічних ефектів одного або декількох досліджуваних лікарських засобів, та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів, та/або для вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму, та виведення одного або кількох лікарських засобів з метою підтвердження його (їх) безпечності та/або ефективності.

**Протокол клінічного випробування** – це документ, який описує мету, завдання, схему, методологію, статистичні аспекти та організацію випробування. Будь-яке клінічне випробування починається з розробки протоколу. Це найважливіший документ клінічного дослідження.

**I фаза** (майже не проводиться в Україні): перший досвід застосування нової активної речовини у людини. Найчастіше дослідження починаються у добровольців (дорослі здорові чоловіки).

*Головна мета випробувань* - вирішити, чи варто продовжувати роботу над новим препаратом, і, якщо вдасться встановити дози, які будуть використовуватися у пацієнтів під час II фази клінічних досліджень. В ході цієї фази дослідники отримують попередні дані про безпеку нового препарату і вперше описують його фармакокінетику і фармакодинаміку у людини.

Включає перші випробування нового препарату на людях, зазвичай за участю 20–80 здорових добровольців, у ході яких дослідники встановлюють діапазон доз, у межах яких препарат досить добре переноситься при одноразовому або повторному введенні. Для розрахунку стартової дози використовують дані, отримані у випробуваннях на тваринах під час доклінічних випробувань. Важливість проведення досліджень I фази полягає в отриманні даних про переносимість і безпеку препарату для ухвалення рішення про його подальшу розробку. Дослідження цієї фази часто називають *клініко-фармакологічними* або *біомедичними випробуваннями*, оскільки їх мета полягає в складанні первинної характеристики фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей препарату в людини, а іноді й у визначенні первинних показників ефективності при випробуваннях на людях. На цьому етапі досліджується дозозалежний ефект та вибір діапазону доз, який згодом вивчатиметься. Інформацію про фармакокінетику та фармакодинаміку слід отримати відносно кожної дози, кожної лікарської форми досліджуваного препарату та способу його введення. Тривалість клінічного випробування на цій фазі середньому становить від 6 міс до 1 року.

**II фаза** (проводиться в Україні рідко). II фаза передбачає отримання першого досвіду застосування досліджуваного препарату у пацієнтів із захворюванням, для лікування якого він буде призначатися. Ранні дослідження на цій фазі часто називають пілотними, оскільки отримані результати забезпечують оптимальне

планування більш дорогих і широких досліджень. *Основна мета* - доведення клінічної ефективності лікарських засобів при випробуванні на певній групі пацієнтів. Додатково у завдання цієї фази може входити визначення рівня терапевтичної дози препарату, схеми його дозування тощо. У випробуваннях II фази клінічних досліджень, як правило, беруть участь від 200 до 600 осіб. II фаза клінічних випробувань розділяється на фази IIa і IIb.

**Фаза IIa** - пробні клінічні випробування (pilot trials), що плануються головним чином з метою визначення рівня безпеки лікарського засобу. У ході цієї фази клінічного випробування необхідно переконатися в активності досліджуваної речовини, оцінити короткострокову безпеку, встановити контингент пацієнтів, режим дозування, з'ясувати залежність ефекту від дози, визначити критерії оцінки ефективності тощо.

**Фаза IIb** - більш широкі клінічні випробування (pivotal trials), які плануються для визначення як ефективності, так і безпеки впливу лікарського засобу. Основне завдання - визначення оптимального рівня доз препарату для того, щоб продовжити дослідження III фази клінічного дослідження. Багато хто вважає випробування II фази найважливішим етапом клінічних досліджень, необхідним для прийняття рішення про продовження розробки препарату, що значною мірою впливає на ухвалення рішення про його реєстрацію.

Як правило, випробування II фази - це ретельно контрольовані дослідження, в яких ефекти досліджуваного препарату порівнюють з ефектами плацебо або стандартного лікування, де контролем служить група пацієнтів, які не одержували лікування взагалі. Під час досліджень здійснюють моніторингування позитивних ефектів і побічних проявів застосування досліджуваного препарату. Уточнюють мінімальну концентрацію препарату в системній циркуляції, при якій він виявляє терапевтичний ефект (мінімальна ефективна концентрація - minimum effective concentration), і мінімальну концентрацію, при якій він може спричинити токсичний ефект (мінімальна токсична концентрація - minimum toxic concentration).

**III фаза** (найчастіше проводиться в Україні). Планується для визначення безпеки та ефективності лікарського засобу в умовах, наближених до тих, в яких він буде застосовуватись у разі його дозволу до медичного застосування.

*Основна мета* - отримання додаткових даних про безпеку та ефективність різних форм препарату, про характер найбільш частих небажаних реакцій і т.п.

Найчастіше клінічні дослідження цієї фази - подвійні сліпі контрольовані, рандомізовані, а умови досліджень максимально наближені до звичайної реальної рутинної медичної практики. Дані, отримані в клінічних дослідженнях III фази, є основою для створення інструкцій із застосування препарату і для рішення про його реєстрацію.

У випробуваннях зазвичай беруть участь тисячі пацієнтів (понад 2000). Дослідження проводять, використовуючи великі та різні за характеристиками групи пацієнтів. Останнім часом у III фазі клінічного дослідження іноді проводять так звані мега-випробування (mega-trials), в які залучають понад 10 000 пацієнтів. Новий лікарський засіб призначають пацієнтам з супутніми захворюваннями, які одночасно одержують інші лікарські засоби. Це допомагає виявити суттєві взаємодії ЛП. У цій фазі в дослідження можна включати пацієнтів різного віку, хворих з порушенням кровообігу, функції печінки та нирок тощо. При клінічних дослідженнях III фази можуть виявляти побічні реакції, що зустрічаються відносно рідко. Для препаратів, призначених для лікування при хронічних захворюваннях, вивчають безпеку при їх тривалому застосуванні.

Виділяють фази IIIa і IIIб.

**Фаза IIIa** – випробування проводять після того, як була доведена ефективність лікарського засобу, але до подачі заявки на реєстрацію до регуляторних органів.

**Фаза IIIб** – клінічні випробування проводять після подачі заявки на реєстрацію, але перед отриманням схвалення лікарського засобу та рішення про його впровадження у виробництво.

В Україні найбільш поширені клінічні дослідження III фази – масштабні дослідження з залученням сотень або навіть тисяч хворих для підтвердження ефективності й безпеки лікарського засобу, необхідного дозування, збору інформації про побічні реакції тощо.

**IV фаза** (після реєстрації препарату). Клінічні випробування цієї фази часто називають постмаркетинговими випробуваннями (postmarketing trials), тим самим підкреслюючи, що вони проводяться після ліцензування (реєстрації) лікарського засобу. Ця фаза досліджень включає дослідження, що проводяться з метою отримання більш докладної інформації про безпеку та ефективність препарату. Вона може бути використана для оцінки даних щодо вдосконалення схем дозування лікарського засобу, різних термінів лікування, взаємодії з їжею та/чи іншими лікарськими засобами, порівняльного аналізу з іншими стандартними курсами лікування, застосування препарату в інших вікових групах або у пацієнтів інших категорій, впливів віддалених ефектів препарату, результатів тривалого застосування у пацієнтів різних груп. На практиці нерідко плутають IV фазу клінічного випробування з фармакологічним наглядом, функції якого суттєво інші.

III. Формування професійних вмінь, навичок: вивчити особливості мікробіологічного контролю лікарських засобів, розширити свої знання мікробіологічної чистоті лікарських препаратів, узагальнити знання про поняття стерильності і асептичності при виготовленні лікарських препаратів.

3.1. Зміст завдання практичної роботи:

**Завдання 1:** Дайте визначення поняттю «доклінічні дослідження лікарських засобів», опишіть основні цілі проведенні доклінічних дослідженнях.

**Завдання 2:** Назвіть основні вимоги GLP при проведенні доклінічних досліджень.

**Завдання 3:** Охарактеризуйте 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 4:** Назвіть основні категорії, в яких проводяться доклінічні дослідження ЛЗ.

**Завдання 5:** Дайте визначення поняттю «клінічне випробування», назвіть та опишіть види клінічних випробувань.

**Завдання 6:** Дайте визначення поняттю «протокол клінічного випробування», назвіть основні цілі створення даного документу.

**Завдання 7:** Назвіть та охарактеризуйте основні фази клінічних випробувань.

Фаза КД	Характеристика
---------	----------------

Фаза 0	
I фаза	
II фаза	
III фаза	
IV фаза	

**Завдання 8:** Привілеї участі пацієнта та держави в КД.

**Завдання 9:** Етичні принципи проведення клінічних досліджень.

3.2. Матеріали контролю для заключного етапу заняття:

1. *Фундаментальними елементами системи забезпечення якості, що мають міжнародне визнання, є система належних практик. Принципи та правила, пов'язані з організаційним процесом та умовами, за яких доклінічні дослідження безпеки для здоров'я людини та довкілля плануються, виконуються, контролюються, документуються, оформлюються у вигляді звіту та зберігаються в архіві – це...*

- A. належна аптечна практика;
- B. належна виробнича практика;
- C. належна клінічна практика;
- D. належна практика дистрибуції;
- E. належна лабораторна практика.

2. *На міжнародному рівні стандартизацію ліків здійснює:*

- A. Європейський союз (ЄС);
- B. Управління з контролю якості лікарських засобів (FDA);
- C. Міжнародна федерація асоціацій виробників лікарських препаратів (IFPMA);
- D. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ);
- E. Міжнародна фармацевтична асоціація.

3. *Тварини, рослини, мікроорганізми, а також клітинні, субклітинні, хімічні або фізичні системи чи їх комбінації, що використовуються у випробуваннях мають назву...*

- A. зразок;
- B. замовник;
- C. тест-система;
- D. проба;
- E. моніторинг.

4. *Етичні принципи для доклінічних досліджень описані та затверджені за принципу або концепцією...*

- A. принципи GCP;
- B. принцип GLP;
- C. «2R»;
- D. принципи GMP;
- E. «3R».

5. *Етап створення ліків, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на їх клінічні випробування має назву...*

- A. система правил Належної Клінічної Практики (GCP);
- B. доклінічні дослідження ЛЗ;
- C. система правил Належної Лабораторної Практики (GLP).
- D. стандартна операційна процедура (СОП).
- E. клінічні випробування.

6. *Принципи Належної лабораторної практики (GLP) були затверджені Радою OECD у...*
- A. 1983;
  - B. 1996;
  - C. 1999;
  - D. 1981;
  - E. 1985.
7. *Особа, яка відповідальна за весь процес проведення випробування називається..*
- A. відповідальний виконавець;
  - B. головний дослідник;
  - C. замовник;
  - D. аудитор випробування;
  - E. тест-система.
8. *Головним обов'язком керівника установи є...*
- A. введення аудиту дослідження;
  - B. охорона території, де проводиться дослідження;
  - C. моніторинг дотримання принципів GCP;
  - D. моніторинг дотримання принципів GLP;
  - E. забезпечення кваліфікованим персоналом, відповідними засобами, обладнанням та матеріалами.
9. *Обмежена кількість або партія досліджуваної речовини або речовини порівняння, одержаної протягом певного циклу виробництва способом, який передбачає забезпечення дотримання тотожності, і відповідно позначається має назву...*
- A. аудит дослідження;
  - B. сітковий графік;
  - C. серія;
  - D. стандартна операційна процедура;
  - E. моніторинг дотримання принципів GLP.
10. *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 носить назву...*
- A. національний уповноважений орган з моніторингу дотримання принципів GLP;
  - B. національна програма з контролю за дотриманням принципів GCP;
  - C. інспекція лабораторії;
  - D. служба контролю якості;
  - E. стандартна операційна процедура.



11. Докладна схема, встановлена кожною окремою державою з метою моніторингу відповідності принципам GLP установ (лабораторій), розташованих на її території шляхом проведення інспекцій та перевірки досліджень...

- A. національна програма з контролю за дотриманням принципів GCP;
- B. служба контролю якості;
- C. інспекція лабораторії;
- D. національний уповноважений орган з моніторингу дотримання принципів GLP;
- E. стандартна операційна процедура

12. Будь-який агент, який використовується для змішування, диспергування, розчинення випробовуваної речовини чи препарату порівняння з метою сприяння умовам їх введення у тест-систему носить назву...

- A. тест-система;
- B. носій (розчинник);
- C. зразок;
- D. проба;
- E. серія.

13. Виберіть організацію, яка здійснює контроль належного функціонування системи сертифікації у Європейському Союзі ...

- A. всесвітня організація охорони здоров'я;
- B. європейській директорат з якості лікарських засобів;
- C. європейська організація по випробуванням та сертифікації;
- D. штаб-квартира Європейської Фармакопеї;
- E. європейський парламент.

14. Оберіть термін, який характеризує будь-яку речовину чи суміш речовин, що призначені для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом ...

- A. допустима домішка;
- B. стабілізатор;
- C. напівпродукт виробництва препарату;
- D. допоміжна речовина;
- E. активний фармацевтичний інгредієнт.

15. На якому з етапів життєвого циклу фармацевтичного продукту закладається й підтверджується його якість?

- A. передача технології і подальше промислове виробництво продукту;
- B. фармацевтична розробка;
- C. тільки промислове виробництво продукту;
- D. припинення випуску продукту;
- E. усе вище перераховане.

16. Фундаментальними елементами системи забезпечення якості, що мають міжнародне визнання, є система належних практик. Принципи та правила планування, проведення, виконання, моніторингу, аудиту і документального

оформлення клінічних випробувань лікарських засобів, а також обробки та подання їх результатів – це ...

- A. належна аптечна практика;
- B. належна виробнича практика;
- C. належна практика дистрибуції;
- D. належна клінічна практика;
- E. належна регуляторна практика.

17. Виберіть організацію, яка здійснює контроль належного функціонування системи сертифікації у Європейському Союзі...

- A. європейська організація по випробуванням та сертифікації;
- B. всесвітня організація охорони здоров'я;
- C. європейській директорат з якості лікарських засобів;
- D. штаб-квартира Європейської Фармакопеї;
- E. європейський парламент.

18. На якому з етапів життєвого циклу фармацевтичного продукту закладається й підтверджується його якість?

- A. усе вище перераховане;
- B. передача технології і подальше промислове виробництво продукту;
- C. тільки промислове виробництво продукту;
- D. припинення випуску продукту;
- E. фармацевтична розробка.

19. В якому з нормативних документів містяться відомості про лікарські засоби, дозволені для виробництва і застосування в медичній практиці?

- A. Технологічний регламент виготовлення лікарського засобу;
- B. Державна фармакопея України;
- C. Фармакопейна стаття;
- D. державний реєстр лікарських засобів України;
- E. Державний компендіум.

20. Фаза, яка 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 носить назву....

- A. Фаза 0;
- B. III фаза;
- B) II фаза;
- D. IV фаза.
- E. I фаза.

21. Науково-дослідницька робота, призначена для виявлення або підтвердження клінічних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та/або інших ефектів, вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних

лікарських засобів з метою оцінки його (їх) безпечності та/або ефективності має назву...

- A. плацебо;
- B. експеримент;
- C. клінічні випробування;
- D. доклінічні дослідження;
- E. спостереження.

22. Метод емпіричного дослідження, що базується на активному та цілеспрямованому втручанні суб'єкта у процес наукового пізнання явищ та предметів реальної дійсності шляхом створення умов, що контролюються та управляються, які дозволяють встановлювати визначені якості та закономірні зв'язки в об'єкті, що досліджується, та багатократно їх відтворювати має назву...

- A. експеримент;
- B. клінічні випробування;
- C. плацебо;
- D. доклінічні дослідження;
- E. Спостереження.

23 Випробування лікарського засобу, яке здійснюється після його реєстрації та 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 має назву..

- A. доклінічні дослідження;
- B. плацебо;
- C. експеримент;
- D. фаза 4 клінічного дослідження;
- E. фаза 2 клінічного дослідження.

25. Для встановлення або підтвердження ефективності та нешкідливості (безпечності) ЛЗ проводять:

- A. токсикологічні дослідження;
- B. клінічні дослідження;
- C. біохімічні дослідження;
- D. доклінічні дослідження;
- E. фармакологічні дослідження.

26. Дайте повне визначення терміну: «Лікарські засоби».

A. це речовини природного чи синтетичного походження, що їх застосовують для запобігання вагітності, лікування захворювань людей або зміни стану і функції організму;

В. це речовини природного чи синтетичного походження, що їх застосовують для профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму;

С. будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу;

Д. це речовини природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, що їх застосовують для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму;

Е. це речовини або їх суміші природного, синтетичного або біотехнологічного походження, що їх застосовують для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму.

27. *Вкажіть, що таке препарат-генерик.*

А. лікарський препарат, термін дійсності патентного захисту якого на активну речовину закінчився і ця активна речовина є ідентична активній речовині оригінального лікарського препарату, а допоміжні речовини і виробничий процес можуть відрізнятися;

В. препарат, який є власністю лише фірми, що розробила його або фірми-власника першої ліцензії на його продаж;

С. лікарський препарат містить активну речовину, допоміжні речовини і виробничий процес якого відрізняються від оригінального лікарського препарату;

Д. це речовини природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, що їх застосовують для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму;

Е. лікарський препарат активна речовина якого має патент, до закінчення терміну дії якого ніяка інша фармацевтична фірма не має права синтезувати і використовувати цю активну речовину для комерційних і некомерційних потреб.

28. *Державна реєстрація лікарських засобів в Україні проводиться за допомогою...*

А. процедура, за допомогою якої МОЗ України проводить аналіз якості лікарського засобу;

В. фармакопейної статті;

С. процедура, за допомогою якої МОЗ України дозволяє ввезення препарату на територію України;

Д. процедура, за допомогою якої МОЗ України підтверджує ефективність та безпеку ЛЗ та дозволяє його медичне застосування в Україні;

Е. надання сертифікату якості

29. Стандарт планування, проведення, моніторингу, аудита і документального оформлення клінічних випробувань, а також обробки та подання їх результатів носить назву...

- A. GMP;
- B. ФС;
- C. GCP;
- D. GLP;
- E. ДФУ.

15. Документ, який описує мету, завдання, схему, методологію, статистичні аспекти та організацію випробування називається...

- A. усе перераховане;
- B. інформаційна згода;
- C. аудит випробування;
- D. брошура дослідника;
- E. протокол клінічного дослідження.

30. Випробування, в якому досліджуваний лікарський засіб, ефективність і безпека якого до кінця ще не вивчені, порівнюють з препаратом, ефективність і безпека якого добре відомі (препарат порівняння) мають назву...

- A. рандомізоване випробування;
- B. контрольоване випробування;
- C. пілотне випробування;
- D. паралельні дослідження;
- E. проспективне випробування.

IV. Підведення підсумків: підведення результатів виконаних завдань, повідомлення оцінок.

### 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. — 416 с.
2. Адміністративний захист тварин, які використовуються в наукових експериментах, навчальному процесі та виробництві біологічних препаратів, від жорстокого поводження / О. Світличний, І. Берегеля // Підприємництво, господарство і право. - 2017. - № 2. - С. 150-154.
3. Заміховська О. Л. Основи наукових досліджень і технічної творчості : конспект лекцій для студентів спеціальності «126 - Інформаційні системи та технології» / О. Л. Заміховська. – Івано-Франківськ : ІФНТУНГ, 2017. – 78 с.
4. 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. — 416 с. Петербург: Лань, 2018. 92 с.

5. Федішин І.Б. Методологія та організація наукових досліджень (опорний конспект лекцій для магістрів напрямку «Менеджмент») / І.Б. Федішин. – Тернопіль, ТНТУ імені Івана Пулюя, 2016. – 116 с.

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

#### Додаткова література:

1. Лікарські засоби. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнології. СТ-Н МОЗУ 42-7.5:2016 - Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 338 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

2. 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).

3. 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).

4. Кашканова Н. Г. Біоетичні комітети в Україні: досвід імплементації європейських стандартів. Інтеграція Молдови і України в Європейський союз: правовий аспект: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (м. Кишинів, Республіка Молдова, 06–07 листоп. 2015 р.). Кишинів. 2015. С. 285–288.

5. Поворознюк А. І. Методологія та організація наукових досліджень : навч. посібник / А. І. Поворознюк, В. І. Панченко, Г. Є. Філатова ; Харківський політехнічний ін-т, нац. техн. ун-т. – Харків : НТУ «ХПІ», 2016. – 192 с. Yuan J, Pang H, Tong T, Xi D, Guo W, Mesenbrink P (2016). "Seamless Phase IIa/IIb and enhanced dose-finding adaptive design". Journal of Biopharmaceutical Statistics. 26(5): 912–23