

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Методические указания
для обучающихся по организации и проведению самостоятельной работы
по дисциплине «ОРГАНИЗАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ И ДОКЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ» для студентов специальности
30.05.01 Медицинская биохимия

ВВЕДЕНИЕ

Цель изучения дисциплины «Организация клинических и доклинических исследований» формирование у студентов понимания принципов, условий применимости и ограничений в использовании методов доклинических и клинических исследований, умения адекватно выбирать необходимые подходы для решения конкретных задач биохимического анализа.

Основными **задачами** изучения дисциплины являются:

1. Сформировать навыки анализа научной литературы и официальных статистических обзоров, участия в проведении статистического анализа и публичного представления полученных результатов;
2. Сформировать навыки участия в проектной деятельности, направленной на повышение качества диагностической работы и обеспечение благополучия личности и общества;
3. Сформировать навыки организации и осуществления прикладных и практических проектов и иных мероприятий по изучению биохимических и физиологических процессов и явлений, происходящих в клетке человека.
4. Познакомить с вопросами участия в решении отдельных научно-исследовательских и научно-прикладных задач в области здравоохранения по диагностике, лечению, медицинской реабилитации и профилактике.

В результате изучения дисциплины студент должен демонстрировать способность и готовность:

- Использовать на практике знания об основных принципах проведения доклинических и клинических исследований, этических нормах, регуляторной базе, основных видах исследований, международных стандарта качества.
- Применять на практике основные аспекты производства препаратов, контроля их качества, проектного управления, выходной документации.
- Владеть приемами проектного управления при проведении доклинических исследований.
- Формулировать цели, задачи и планы доклинических и клинических исследований.

Методические рекомендации по изучению теоретического материала

При выполнении самостоятельного изучения теоретического материала студент должен руководствоваться следующими правилами. За основу рекомендуется брать рабочую программу учебной дисциплины в библиотеке СКФУ. Согласно плану-графику аудиторных занятий и самостоятельной работы, на изучение отдельных тем отводится разное количество часов. Значительная часть самостоятельной работы студента должна отводиться на усвоение материала по пройденной теме, написании конспекта по заданным теоретическим блокам, поиску дополнительной литературы на базе библиотеки СКФУ и в системе интернет.

Поскольку по учебному плану лекции отсутствуют, весь теоретический материал осваивается в процессе самостоятельной работы. В связи с этим работа с рекомендованной литературой обязательна. Особое внимание при этом необходимо обратить на содержание основных положений и выводов, объяснение явлений и фактов, уяснение практического приложения рассматриваемых теоретических вопросов. В процессе этой работы студент должен стремиться понять и запомнить основные положения рассматриваемого материала, примеры, поясняющие его, а также разобраться в иллюстративном материале.

Заканчивать подготовку следует составлением плана (конспекта) по изучаемому материалу (вопросу). Это позволяет составить концентрированное, сжатое представление по изучаемым вопросам.

Начинать надо с изучения рекомендованной литературы. Особое внимание при этом необходимо обратить на содержание основных положений и выводов, объяснение явлений и фактов, уяснение практического приложения рассматриваемых теоретических вопросов. В процессе этой работы студент должен стремиться понять и запомнить основные положения рассматриваемого материала, примеры, поясняющие его, а также разобраться в иллюстративном материале.

Заканчивать подготовку следует составлением плана (конспекта) по изучаемому материалу (вопросу). Это позволяет составить концентрированное, сжатое представление по изучаемым вопросам.

При необходимости следует обращаться за консультацией к преподавателю. Идя на консультацию, необходимо хорошо продумать вопросы, которые требуют разъяснения.

Ведение записей способствует превращению чтения в активный процесс, мобилизует, наряду со зрительной, и моторную память. Следует помнить: у студента, систематически ведущего записи, создается свой индивидуальный фонд подсобных материалов для быстрого повторения прочитанного, для мобилизации накопленных знаний. Особенно важны и полезны записи тогда, когда в них находят отражение мысли, возникшие при самостоятельной работе.

Важно развивать у студентов умение сопоставлять источники, продумывать изучаемый материал.

Большое значение имеет совершенствование навыков конспектирования у студентов.

Преподаватель может рекомендовать студентам следующие основные формы записи: план (простой и развернутый), выписки, тезисы.

Результаты конспектирования могут быть представлены в различных формах.

План – это схема прочитанного материала, краткий (или подробный) перечень вопросов, отражающих структуру и последовательность материала. Подробно составленный план вполне заменяет конспект.

Конспект – это систематизированное, логичное изложение материала источника. Различаются четыре типа конспектов:

- План-конспект – это развернутый детализированный план, в котором достаточно подробные записи приводятся по тем пунктам плана, которые нуждаются в пояснении.
- Текстуальный конспект – это воспроизведение наиболее важных положений и фактов источника.
- Свободный конспект – это четко и кратко сформулированные (изложенные) основные положения в результате глубокого осмысливания материала. В нем могут присутствовать выписки, цитаты, тезисы; часть материала может быть представлена планом.
- Тематический конспект – составляется на основе изучения ряда источников и дает более или менее исчерпывающий ответ по какой-то схеме (вопросу).

Методические указания по подготовке к лабораторным занятиям

При подготовке к лабораторным занятиям рекомендуется изучить контрольные вопросы по данному занятию, теоретический материал из собственных конспектов. Основная форма работы на занятиях – собеседование. Каждый студент должен быть готовым к выступлению по всем поставленным в плане вопросам, проявлять максимальную активность при их рассмотрении. Выступление должно строиться свободно, убедительно и аргументировано. Преподаватель следит, чтобы выступление не сводилось к репродуктивному уровню (простому воспроизведению текста), не допускается и простое чтение конспекта.

Необходимо, чтобы выступающий проявлял собственное отношение к тому, о чем он говорит, высказывал свое личное мнение, понимание, обосновывал его и мог сделать правильные выводы из сказанного. При этом студент может обращаться к записям конспекта, непосредственно к первоисточникам, использовать знание ранее изученных дисциплин и т. д.

При окончании освоения темы студент проходит итоговое тестирование. Оценка «отлично» выставляется студенту, если решено более 85% тестовых заданий, «хорошо» - если решено 70-85% тестовых заданий, «удовлетворительно» - 50-70% тестовых заданий, «неудовлетворительно» - менее 50% тестовых заданий.

Методические рекомендации по подготовке презентаций и докладов

Доклад должен содержать элементы новизны, наряду с фундаментальным аспектом должен быть проведен анализ современного состояния изучаемой проблемы, а также включенность в региональную проблематику.

Доклад должен состоять из введения, теоретической части, заключения, списка

литературы и презентации, раскрывающей суть темы в графиках, картинках, схемах, формулах.

Доклад рекомендуется представлять в объеме 1 печатный лист. Текст работы должен быть напечатан через 1,5 интервала на одной стороне стандартного листа белой бумаги (А4). Текст и другие отпечатанные элементы работы должны быть черными, контуры букв и знаков – четкими, без ореола и затенения. Шрифт Times New Roman, кегель 14. Названия глав и параграфов выделяются полужирным шрифтом. Лист с текстом должен иметь поля: слева – 30 мм, справа – 10 мм, сверху – 20 мм, снизу – 20 мм. Нумерация страниц текста делается в правом нижнем углу листа. Проставлять номер страницы необходимо со страницы, где печатается «Введение», на которой ставится цифра «3». После этого нумеруются все страницы, включая приложения.

Между названием главы и названием параграфа этой главы ставится пробел равный двум интервалам, а название параграфа не должно отделяться от текста этого параграфа пробелом. Названия параграфов отделяются от текста предыдущего параграфа пробелом, равным двум интервалам. Каждая глава, а также введение, выводы, приложения и список использованной литературы начинаются с новой страницы. Слово «Глава» не пишется. Главы имеют порядковые номера в пределах всей работы, обозначаемые арабскими цифрами (например: 1, 2, 3), после которых ставится точка. Слово «параграф» или значок параграфа в названии не ставятся. Параграфы имеют порядковые номера в пределах глав, обозначаемые арабскими цифрами (например: 1.1. и 1.2.). Заголовки глав и параграфов в тексте работы должны располагаться по центру, точку в конце названия главы и параграфа не ставят. Не допускается переносить часть слова в заголовке. 4.5. Нумерация таблиц и рисунков может быть сквозной или соотноситься с номером главы и параграфа. Например, если таблица или рисунок включены в текст первого параграфа второй главы, нумерация следующая: Таблица 2.1.1., рис. 2.1.1. Последняя цифра означает порядковый номер таблицы (или рисунка) в данном параграфе. Таблица помещается в качестве следующей страницы после первого упоминания о ней в тексте.

Перечень основной и дополнительной литературы, необходимой для освоения дисциплины

Перечень основной литературы

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г., №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» - Доступ в системе «Консультант плюс».
2. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.05.2020 № 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения» - Доступ в системе «Консультант плюс».
3. Современное биомедицинское право : учебник / А. В. Александрова, Л. Н. Берг, М. А. Болков [и др.]. — Москва : Проспект, 2023. — 479 с. — ISBN 978-5-392-39209-4. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/399038>

Перечень дополнительной литературы

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» - Доступ в системе «Консультант плюс»
2. Клинические исследования : учебно-методическое пособие / П. Г. Мадонов, Д. А. Яхонтов, Л. Д. Хидирова, Ю. О. Останина. — Новосибирск : НГМУ, 2022. — 32 с. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/380333> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. пользователей.
3. Каплан-Солмз, К. Клинические исследования в нейропсихоанализе. Введение в глубинную нейропсихологию : монография / К. Каплан-Солмз, М. Солмз ; под научной редакцией А. Ш. Тхостова ; перевод с английского К. А. Лемешко. — 2-е изд. — Москва : Академический Проект, 2020. — 272 с. — ISBN 978-5-8291-2732-9. — Текст : электронный //

Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/133327> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. пользователей.

4. Оленко, Е. С. Система крови. Состав, свойства и функции. Основные клинические симптомы и синдромы. Лабораторно-инструментальные методы исследования : учебное пособие / Е. С. Оленко, С. И. Киреев. — Саратов : СГУ, 2023. — 72 с. — ISBN 978-5-292-04833-6. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/403667> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. пользователей.
5. Гнездилова, Л. А. Клиническая диагностика : учебное пособие / Л. А. Гнездилова, И. С. Жеребцов. — Москва : МГАВМиБ им. К.И. Скрябина, 2023 — Часть 1 : Общие клинические исследования животных, исследование дыхательной и сердечно-сосудистой систем — 2023. — 44 с. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/392810> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. пользователей.
6. Яхонтов, Д. А. Этюды доказательной медицины : учебное пособие / Д. А. Яхонтов. — Новосибирск : НГМУ, 2022. — 240 с. — ISBN 978-5-85979-333-2. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/291221> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. пользователей.
7. Медицинское право : учебник / под редакцией С. В. Агиевец, Г. А. Василевича. — Минск : Вышэйшая школа, 2022. — 336 с. — ISBN 978-985-06-3428-3. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/275690> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. Пользователей
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» - Доступ в системе «Консультант плюс»
9. Приказ Роспотребнадзора от 08.05.2013 № 287 «Об утверждении Ведомственной программы Роспотребнадзора реализации принципов надлежащей лабораторной практики (НЛП) в области неклинических лабораторных исследований в деятельности испытательных центров (лабораторий)» - Доступ в системе «Консультант плюс».
10. ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» - Доступ в системе «Консультант плюс».
11. ГОСТ 31890-2012. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках (введен в действие Приказом Росстандарта от 27.12.2012 № 2157-ст) - Доступ в системе «Консультант плюс».

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Методические указания
по выполнению лабораторных работ
по дисциплине «ОРГАНИЗАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ И ДОКЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ» для студентов специальности
30.05.01 Медицинская биохимия

ВВЕДЕНИЕ

Цель изучения дисциплины «Организация клинических и доклинических исследований» формирование у студентов понимания принципов, условий применимости и ограничений в использовании методов доклинических и клинических исследований, умения адекватно выбирать необходимые подходы для решения конкретных задач биохимического анализа.

Основными **задачами** изучения дисциплины являются:

1. Сформировать навыки анализа научной литературы и официальных статистических обзоров, участия в проведении статистического анализа и публичного представления полученных результатов;
2. Сформировать навыки участия в проектной деятельности, направленной на повышение качества диагностической работы и обеспечение благополучия личности и общества;
3. Сформировать навыки организации и осуществления прикладных и практических проектов и иных мероприятий по изучению биохимических и физиологических процессов и явлений, происходящих в клетке человека.
4. Познакомить с вопросами участия в решении отдельных научно-исследовательских и научно-прикладных задач в области здравоохранения по диагностике, лечению, медицинской реабилитации и профилактике.

В результате изучения дисциплины студент должен демонстрировать способность и готовность:

- Использовать на практике знания об основных принципах проведения доклинических и клинических исследований, этических нормах, регуляторной базе, основных видах исследований, международных стандарта качества.
- Применять на практике основные аспекты производства препаратов, контроля их качества, проектного управления, выходной документации.
- Владеть приемами проектного управления при проведении доклинических исследований.
- Формулировать цели, задачи и планы доклинических и клинических исследований.

Содержание занятий

1. Доклинические и клинические исследования: исторический ракурс, современные принципы и подходы, регуляторные и экономические аспекты

Цель занятия

Сформировать комплексное представление о доклинических и клинических исследованиях лекарственных средств: их историческом развитии, современных методологических, регуляторных и экономических аспектах. Познакомить обучающихся с этапами разработки лекарств, действующими нормативными требованиями и ключевыми вызовами отрасли.

Ход занятия

Введение в курс. Историческое развитие подходов к доклиническим и клиническим исследованиям лекарственных средств. Современные подходы и технологические этапы разработки лекарственных средств. Современные концепции и принципы, заложенные в основу доклинических и клинических исследований. Законодательная база в области разработки, доклинических и клинических исследований лекарственных средств. Руководства по проведению исследований. Экономические аспекты.

Контрольные вопросы

По историческому развитию:

Какие ключевые исторические события повлияли на формирование современных стандартов доклинических и клинических исследований?

Как трагедия с «Эликсиром сульфаниламида» (1937 г.) изменила подходы к безопасности лекарств?

Какое значение для мировой практики имеет принятие Хельсинкской декларации (1964 г.)?

Какие уроки были извлечены из случая с талидомидом и как это повлияло на регуляторные требования?

Назовите основные этапы эволюции подходов к клиническим исследованиям в XX–XXI веках.

По современным подходам и этапам разработки:

6. Перечислите основные этапы разработки лекарственного средства от идеи до выхода на рынок.
7. В чём состоят ключевые различия между доклиническими и клиническими исследованиями?
8. Какие виды *in vitro* и *in vivo* моделей используются на доклиническом этапе?
9. Охарактеризуйте фазы клинических исследований (I–IV) по целям, числу участников и задачам.
10. Какие биомаркеры и конечные точки чаще всего используются в современных клинических испытаниях?

По регуляторным аспектам:

11. Какие международные руководства (ICH GCP, GLP, GMP) регулируют проведение исследований? Кратко раскройте суть каждого.
12. Каковы основные требования к этической экспертизе клинических исследований? Роль независимых этических комитетов (НЭК).
13. Как устроена законодательная база РФ в области клинических исследований (ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» и др.)?
14. Что такое досье лекарственного препарата (CTD) и какие модули оно включает?
15. В чём особенности регистрации орфанных и биотехнологических препаратов?

По экономическим аспектам:

16. Из каких основных статей затрат складывается стоимость разработки нового лекарства?
17. Каковы средние сроки и стоимость вывода препарата на рынок по данным последних лет?
18. Какие механизмы государственной поддержки и налоговых льгот существуют для разработчиков лекарств в РФ и за рубежом?
19. Как влияют патентная защита и период эксклюзивности на экономику разработки?
20. В чём состоят экономические преимущества адаптивных дизайнов и цифровых технологий (ePRO, wearables) в клинических исследованиях?

2. Доклинические исследования: цели и задачи, виды исследований, международные стандарты качества

Цель занятия

Сформировать у обучающихся системное понимание доклинических исследований лекарственных средств: их целей, задач, видов и структуры. Освоить ключевые международные стандарты качества (GLP, GMP, CMC), регламентирующие проведение исследований и обеспечение надёжности получаемых данных. Разграничить понятия «доклинические» и «предклинические» исследования, а также изучить планирование и документальное сопровождение доклинической фазы разработки лекарств.

Ход занятия

Цель доклинических исследований лекарственных средств как получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств. Различия в понятиях «доклинические» и «предклинические» исследования. Виды исследований, проводимых в рамках доклинических исследований. План проведения доклинических исследований. Основные аспекты стандарта по химическим свойствам, процессу производства и контролю качества (Chemistry, Manufacturing, Control, CMC) при проведении доклинических исследований. Стандартные операционные процедуры (СОП). Нормы надлежащей лабораторной практики (GLP) и надлежащей производственной практики (GMP).

Контрольные вопросы

По целям и задачам:

- Каковы основные цели доклинических исследований?
- Какие ключевые задачи решаются на этапе доклинических исследований перед переходом к клиническим испытаниям?
- Почему доклинические исследования обязательны для регистрации лекарственного препарата?
- Какие виды рисков выявляются и оцениваются в ходе доклинических исследований?
- Каким образом результаты доклинических исследований влияют на дизайн последующих клинических испытаний?

По разграничению понятий:

6. В чём состоит различие между терминами «доклинические» и «предклинические» исследования?
7. В каких нормативных документах и контекстах используется каждое из этих понятий?
8. Можно ли считать эти термины синонимами? Обоснуйте ответ.

По видам исследований:

9. Перечислите основные виды доклинических исследований (фармакологические, токсикологические, фармакокинетические и др.).

10. Какие исследования проводятся для оценки специфической токсичности (генотоксичность, репродуктивная токсичность, канцерогенность)?
 11. В чём разница между *in vitro* и *in vivo* исследованиями? Приведите примеры каждого типа.
 12. Какие модели (животные, клеточные, компьютерные) используются на доклиническом этапе и почему?
 13. Какие параметры оцениваются при изучении фармакокинетики и фармакодинамики в доклинических исследованиях?
- По планированию:
14. Из каких разделов состоит план доклинического исследования?
 15. Что такое протокол исследования и какие элементы он должен содержать?
 16. Как определяется выбор доз и продолжительность исследования?
- По стандартам СМС (Chemistry, Manufacturing, and Controls):
17. Что включает раздел СМС в контексте доклинических исследований?
 18. Какие аспекты химического описания вещества должны быть представлены?
 19. Почему контроль качества субстанции и готовой формы важен уже на доклинической стадии?
 20. Какие параметры производства и контроля качества отражаются в СМС-досье?
- По стандартным операционным процедурам (СОП):
21. Что такое СОП и какова их роль в доклинических исследованиях?
 22. Приведите 2–3 примера типовых СОП в лаборатории.
 23. Как СОП обеспечивают воспроизводимость и надёжность результатов?
- По международным стандартам качества (GLP и GMP):
24. Что означает стандарт GLP (Good Laboratory Practice)? Какие организации его регулируют?
 25. Какие основные требования GLP к организации лаборатории, персоналу, оборудованию и документации?
 26. В чём отличие GLP от GMP (Good Manufacturing Practice)?
 27. На каких этапах разработки лекарственного средства применяются GLP и GMP?
 28. Как соблюдение GLP влияет на признание результатов исследования регуляторными органами (EMA, FDA, Минздрав РФ)?
 29. Какие последствия могут быть при нарушении принципов GLP в доклинических исследованиях?
 30. Приведите пример ситуации, когда несоответствие GLP привело к отклонению заявки на регистрацию препарата.

3. Организация доклинических исследований в соответствии с национальными и международными Правилами GLP

Цель занятия: сформировать у обучающихся понимание организации доклинических исследований в соответствии с национальными и международными правилами GLP. Освоить ключевые аспекты нормативно-правовой базы, роли субъектов исследования, этапов проведения работ, а также принципы формирования документации и оценки соответствия испытательных лабораторий.

Ход занятия

Нормативно-правовая база Российской Федерации, регламентирующая доклинические исследования лекарственных средств (Федеральные Законы, Приказы МЗ РФ, ГОСТы, Правила GLP ЕАЭС); зарубежный опыт (регламенты FDA и OECD); этапы исследований по разработке лекарственных средств; схема организации исследования; субъекты доклинических исследований в соответствии с правилами GLP; роль и ответственность заказчика исследования; администрация исследовательской организации (функция и роль в проведении исследования); руководитель исследования (процедура назначения, функции и роль в проведении исследования); исследовательская группа (состав, задачи, обязанности каждого члена исследовательской группы; программа обучения персонала); служба (группа) обеспечения качества (процедура формирования, состав, функции и роль в проведении исследования); основной план-график исследования (принципы формирования и утверждения, объем); план исследования (принципы составления, порядок утверждения, внесение изменений); формирование досье по исследованию; особенности мультицентровых исследований; национальная и международная методические базы, регламентирующие доклинические исследования безопасности лекарственных средств; о признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики. Организации экономического сотрудничества и развития

Контрольные вопросы:

Нормативно-правовая база РФ, регламентирующая доклинические исследования.

Какие федеральные законы регулируют доклинические исследования лекарственных средств в России? (например, Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных

1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»).

Какие ГОСТы применяются в сфере GLP в России? (например, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»).

Международные стандарты GLP.

Что такое OECD Principles on Good Laboratory Practice? Какова их роль в международном признании результатов доклинических исследований?

Как принципы GLP Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) влияют на национальные программы стран-участниц?

Опишите роль FDA в разработке стандартов GLP. Как эти стандарты повлияли на международную практику?

Этапы доклинических исследований.

Перечислите основные этапы разработки лекарственного средства, на которых проводятся доклинические исследования.

В чём разница между исследованиями *in vitro* и *in vivo*? Приведите примеры каждого типа.

Какие виды токсикологических исследований входят в программу доклинических испытаний (общетоксические, специфические виды токсичности: мутагенность, репродуктивная токсичность, канцерогенность и др.)?

Схема организации исследования.

Опишите структуру управления доклиническим исследованием. Какие подразделения и специалисты задействованы?

Как организуется работа при проведении многоцентровых исследований? Какие требования предъявляются к координации между площадками?

Субъекты доклинических исследований в соответствии с GLP.

Кто такой спонсор исследования? Каковы его роль и ответственность?

Что входит в обязанности администрации исследовательской организации? Как она обеспечивает соблюдение принципов GLP?

Как происходит назначение руководителя исследования? Перечислите его ключевые функции и ответственность.

Каков состав исследовательской группы? Какие задачи и обязанности есть у каждого члена группы?

Как организуется их обучение?

Служба обеспечения качества.

Как формируется служба (группа) обеспечения качества? Каков её состав и функции?

Какие задачи решает служба обеспечения качества в ходе исследования? Как она взаимодействует с другими подразделениями?

Документация исследования.

Что включает основной план-график исследования? Как он формируется и утверждается?

Из каких разделов состоит план исследования? Какие требования к его содержанию?

Как происходит внесение изменений в план исследования? Требуется ли дополнительное утверждение?

Что входит в состав досье по доклиническому исследованию?

Особенности многоцентровых исследований.

Какие сложности возникают при проведении многоцентровых доклинических исследований? Как они решаются в рамках GLP?

Как обеспечивается согласованность данных при работе на нескольких площадках?

Оценка соответствия испытательных лабораторий.

Какие критерии используются для признания испытательной лаборатории соответствующей принципам GLP ОЭСР?

Как проводится инспекция лабораторий на соответствие GLP? Какие аспекты проверяются?

Какова роль Росаккредитации в оценке соответствия лабораторий принципам GLP в России?

Методические базы.

Назовите ключевые методические документы, регламентирующие доклинические исследования безопасности лекарственных средств (например, Руководство Коллегии ЕЭК от 26 ноября 2019 г. № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности»).

Как гармонизируются национальные и международные методические подходы в сфере доклинических исследований?

4. Организация доклинических исследований в соответствии с национальными и международными Правилами GLP (разработка документации)

Цель занятия

Разработка документации при проведении доклинических исследований в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) включает создание ряда ключевых документов, регламентирующих планирование, проведение, контроль качества и оформление результатов исследований. Эти документы обеспечивают прозрачность, воспроизводимость и достоверность данных, что критически важно для регистрации лекарственных средств.

Разработка документации: приказы, регламенты, инструкции, стандартные операционные процедуры

Ход занятия

План доклинического исследования. Утверждается руководителем исследования и содержит: наименование исследования;

сведения об организации, проводящей исследование, и месте его проведения;

данные о лице, ответственном за проведение исследования, и участниках;

цель и задачи исследования;

сроки начала и планируемого окончания;

описание исследуемого лекарственного средства (физические, химические, фармацевтические, биологические свойства);

сведения о стандартных образцах (при их использовании);

критерии выбора видов экспериментальных животных, их возраста, пола, массы тела;

методы исследования с обоснованием их выбора;

схему исследования и её обоснование;

количество животных в группах, способ и путь введения препарата, кратность применения и продолжительность фаз исследования;

периодичность оценки состояния животных и отбора проб, оцениваемые показатели и методики их оценки.

При отклонении от плана изменения должны документироваться, утверждаться разработчиком и прилагаться к плану.

Протокол исследования. Фиксирует действия, связанные с выполнением процедур в соответствии с утверждённым планом. В протоколе указываются:

наименование исследования;

перечень использованного оборудования, средств измерения, реактивов, реагентов, стандартных образцов и тест-систем;

результаты измерений и наблюдений (хроматограммы, фотографии и т. д.);

результаты вычислений и преобразований данных;

описание исследуемого средства, включая состав, физико-химические, биологические, фармацевтические свойства;

ход исследования с указанием использованных материалов и методов;

информация об экспериментальных животных (вид, пол, возраст, масса тела, количество в группе);

способ введения, дозы и кратность введения препарата;

описание и оценка процедур статистического анализа с указанием использованного ПО;

результаты исследования со ссылками на первичные данные, их статистический анализ;

выводы.

Протокол подписывается всеми лицами, участвовавшими в исследовании, с указанием фамилии, имени, отчества, учёной степени (при наличии), даты подписания и номера протокола.

Отчёт о результатах доклинического исследования. Составляется ведущим исследователем и включает:

выводы о фармакологической активности, фармакокинетики, фармакодинамике и возможности проведения клинических исследований;

оценку степени опасности (безопасности) препарата для целевых животных и безопасности продукции животного происхождения после его применения.

К отчёту прилагаются планы исследований, отчёты о результатах каждого вида исследований, проведённых в рамках доклинического исследования, а также заключения сторонних организаций (при их привлечении).

Стандартные операционные процедуры (СОП). Утверждаются руководителем испытательной лаборатории и детально регламентируют порядок проведения доклинического исследования или процедур, не описанных подробно в протоколе. СОП обеспечивают единообразие и качество выполнения рутинных операций.

Документы по обеспечению качества. Включают планы валидации компьютеризированных систем, отчёты об использовании и калибровке оборудования, документы о квалификациях, обучении и опыте персонала.

Международные и национальные стандарты

Международные стандарты:

OECD Principles on Good Laboratory Practice (принципы GLP Организации экономического сотрудничества и развития). Определяют GLP как систему управления качеством, охватывающую организационные процессы и условия, при которых планируются, проводятся, контролируются, регистрируются, отчётствуются и архивируются неклинические исследования в области здоровья и экологии.

21 CFR Part 58 (FDA) — американские правила GLP для неклинических лабораторных исследований, регулирующие организацию, персонал, помещения, оборудование, протоколы и документацию.

Национальные стандарты РФ:

ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Принят для приведения отечественного регулирования в соответствие с документом ОЭСР. Регламентирует подготовку плана исследования, требования к отчётности, хранению данных, условиям содержания животных.

Приказ Минздрава России от 1 апреля 2016 г. №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Устанавливает требования к процессам организации, планирования, проведения и контроля качества доклинических исследований, оформлению их результатов и архивированию.

ГОСТ 31883-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Обеспечение качества в соответствии с принципами GLP». Идентичен международному документу ОЭСР.

Требования к хранению документации

Документы и материалы доклинического исследования (протоколы, исходные данные, пробы, отчёты, документы о проверках, должностные инструкции персонала, отчёты об использовании оборудования и др.) хранятся в помещениях с ограниченным доступом, обеспечивающих конфиденциальность данных. Доступ к архивным материалам имеют только уполномоченные работники испытательной лаборатории. Срок хранения определяется организатором исследований.

Контрольные вопросы по теме

1. По плану доклинического исследования:

Какие обязательные разделы должен содержать план доклинического исследования?

Как происходит утверждение плана исследования? Кто его подписывает и несёт ответственность за содержание?

Что считается отклонением от плана исследования, и как оно оформляется документально?

Каким образом вносятся изменения в утверждённый план исследования? Какие требования к оформлению поправок?

Почему важно присваивать каждому исследованию уникальный идентификационный номер?

2. По протоколу исследования:

Чем отличается план исследования от протокола?

Какие данные обязательно фиксируются в протоколе исследования?

Кто и в какие сроки должен подписывать протокол исследования?

Какие первичные данные (хроматограммы, фотографии, записи наблюдений и т. д.) должны быть приложены к протоколу?

Как обеспечивается прослеживаемость данных от первичных записей до итогового отчёта?

3. По отчёту о результатах доклинического исследования:

Какие ключевые выводы должны быть отражены в отчёте?

Кто подписывает отчёт и несёт ответственность за достоверность данных?

Какие приложения обязательно прилагаются к отчёту о доклиническом исследовании?

В чём разница между промежуточным и заключительным отчётом? В каких случаях готовятся промежуточные отчёты?

Как оформляется заключение службы обеспечения качества по результатам аудита отчёта?

4. По стандартным операционным процедурам (СОП):

Что такое СОП и какова их роль в обеспечении качества доклинических исследований?

Какие типы СОП разрабатываются в испытательной лаборатории (по приёму образцов, обслуживанию оборудования, проведению анализов и т. д.)?

Кто отвечает за разработку, утверждение и актуализацию СОП?

Как персонал знакомится с СОП и подтверждается его компетентность в выполнении процедур?

Приведите 2–3 примера типовых СОП, используемых в доклинических исследованиях.

5. По нормативной базе и стандартам:

Какие национальные документы регламентируют разработку документации для доклинических исследований (ГОСТы, приказы Минздрава РФ)?

Какие международные стандарты (OECD, FDA) влияют на структуру и содержание документации?

Как гармонизируются требования российских и международных стандартов к документации?

Каковы основные требования ГОСТ 33044-2014 к оформлению плана, протокола и отчёта?

В чём состоят ключевые отличия требований к документации в рамках GLP и других стандартов (например, GMP)?

6. По архивированию и хранению данных:

Какие документы и материалы подлежат обязательному архивированию после завершения исследования?

Каков минимальный срок хранения документации по доклиническим исследованиям?

Какие условия должны быть обеспечены для хранения архивных материалов (конфиденциальность, защита от повреждений и т. д.)?

Кто имеет доступ к архивным данным и как оформляется запрос на их получение?

Как организуется передача архивных данных между организациями (например, от лаборатории к спонсору)?

7. По специфическим аспектам:

Какие дополнительные требования к документации предъявляются при проведении многоцентровых доклинических исследований?

Как оформляется взаимодействие между исследовательскими центрами и координатором проекта?

Какие особенности документирования существуют для исследований *in vitro* по сравнению с *in vivo*?

Как отражаются в документации результаты валидации компьютеризированных систем и оборудования?

5. Принципы проведения доклинических исследований в соответствии национальными и международными Правилами GLP

Цель занятия

Сформировать у обучающихся комплексное понимание принципов проведения доклинических исследований в соответствии с национальными и международными правилами GLP (Good Laboratory Practice). Обеспечить знание нормативно-правовой базы, требований к работе с образцами, оборудованию, реагентам и компьютеризированным системам, а также освоить правила ведения документации и функционирования системы обеспечения качества.

Ход занятия

Нормативно-правовая база Российской Федерации, регламентирующая доклинические исследования лекарственных средств; действия с образцами (сбор образцов, идентификация, манипуляции с образцами); применение принципов GLP к компьютеризированным системам; оборудование и реагенты (требования GLP к оборудованию и реагентам); первичные данные исследования и ведение документации (записи, фотографии, электронные данные; сбор данных, индивидуальные карты наблюдений, внесение изменений в документацию); программа обеспечения качества доклинических исследований.

Контрольные вопросы

1. По нормативно-правовой базе:

Какие федеральные законы РФ регламентируют проведение доклинических исследований лекарственных средств?

Назовите ключевые приказы Минздрава РФ, регулирующие соблюдение принципов GLP.

Какой ГОСТ устанавливает принципы надлежащей лабораторной практики в РФ? В чём его связь с международными стандартами?

Какие документы ЕАЭС регулируют проведение доклинических исследований на территории союза?

Как принципы OECD GLP влияют на национальные требования к доклиническим исследованиям?

В чём состоят основные отличия и сходства требований FDA (США) и российских норм GLP?

2. По действиям с образцами:

Каковы основные этапы работы с образцами в доклинических исследованиях?

Какие данные должны быть указаны при идентификации образцов?

Как организуется маркировка и хранение исследуемых веществ и контрольных образцов?

Какие процедуры обеспечивают предотвращение загрязнения или смешивания образцов?

Каким образом документируются манипуляции с образцами (отбор проб, использование, утилизация)?

3. По применению GLP к компьютеризированным системам:

Какие требования предъявляются к компьютеризированным системам в рамках GLP?

Что включает валидация компьютеризированных систем перед их использованием в исследованиях?

Как обеспечивается прослеживаемость изменений в электронных данных?

Какие меры безопасности и резервного копирования данных обязательны для таких систем?

Допускается ли ведение записей только в электронном виде? При каких условиях?

4. По оборудованию и реагентам:

Какие основные требования GLP предъявляются к лабораторному оборудованию?

Как часто и каким образом проводится калибровка и техническое обслуживание оборудования?

Какие сведения должны быть указаны на маркировке реагентов?

Почему важно контролировать стабильность реагентов в условиях хранения и проведения исследований?

Приведите пример документального оформления обслуживания и калибровки оборудования.

5. По первичным данным и ведению документации:

Что относится к первичным данным в доклинических исследованиях? Приведите примеры.

Какие виды документации (план, протокол, индивидуальные карты наблюдений, отчёт) оформляются на разных этапах исследования?

Каковы правила внесения изменений в первичную документацию?

Как обеспечивается прослеживаемость данных от первичных записей до итогового отчёта?

Какие требования к хранению и архивированию данных установлены правилами GLP?

6. По программе обеспечения качества:

Какова роль службы обеспечения качества (СОК) в доклинических исследованиях?

Какие функции выполняет служба обеспечения качества на разных этапах исследования?

Как организуются внутренние аудиты и инспекции в рамках программы обеспечения качества?

Кто отвечает за разработку и актуализацию стандартных операционных процедур (СОП)?

Каким образом персонал знакомится с СОП и подтверждается его компетентность в выполнении процедур?

Приведите 2–3 примера типовых СОП, используемых в доклинических исследованиях.

7. По практическим аспектам:

Опишите пошаговый процесс организации доклинического исследования с соблюдением принципов GLP.

Какие типичные ошибки в ведении документации могут привести к отклонению результатов исследования регуляторными органами?

Как гармонируются национальные и международные требования к проведению доклинических исследований?

Какие последствия могут наступить при нарушении принципов GLP в ходе доклинического исследования?

6. Организация работ в экспериментально-биологической клинике

Цель занятия

Организация работ в экспериментально-биологической клинике (виварии) регулируется комплексом нормативно-правовых актов, принципов и стандартов, направленных на обеспечение гуманного обращения с животными, качество исследований и безопасность персонала.

Ход занятия

Нормативно-правовая база, регламентирующая работу с экспериментальными животными; виды лабораторных животных; требования к лабораторным животным (конвенциональные животные, животные SPF-статуса); организация работ в медико-биологической клинике (виварии): конвенциональный блок и SPF-блок (технологическое оборудование, регламент работы; поступление животных, карантин/адаптация, контроль жизнеобеспечения, санитария); принципы работы с экспериментальными животными; политика исследовательского учреждения в области использования лабораторных животных в биомедицинских исследованиях; комиссия по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных; протокол-заявка на использование лабораторных животных в исследовании; ветеринарная служба (роль ветеринарного врача в доклинических исследованиях); техника безопасности при работе с лабораторными животными.

Контрольные вопросы

1. По нормативно-правовой базе:

Какие федеральные законы РФ регулируют работу с экспериментальными животными?

Назовите санитарно-эпидемиологические правила и нормы (СП, СанПиН), регламентирующие устройство и содержание вивариев.

Какие ГОСТы устанавливают правила работы с лабораторными животными разных видов (грызуны, кролики, хищные млекопитающие и т. д.)?

В чём состоят основные положения Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов?

Как Директива 2010/63/EU влияет на организацию работы вивариев в России?

2. По видам лабораторных животных:

Перечислите основные виды животных, используемых в доклинических исследованиях.

Почему международные рекомендации предписывают использовать как минимум два вида млекопитающих (мелких и крупных) в доклинических исследованиях?

Каковы преимущества и недостатки использования грызунов (мышей, крыс) в качестве лабораторных животных?

Приведите примеры исследований, в которых предпочтительно использовать нечеловекообразных приматов или собак.

Как выбор вида животного влияет на дизайн исследования и интерпретацию результатов?

3. По требованиям к лабораторным животным:

Чем отличаются конвенциональные животные от SPF-животных?

Какие патогены обычно исключаются у SPF-животных?

Почему SPF-животные требуют особых условий содержания?

Какие преимущества даёт использование SPF-животных в исследованиях?

Какие ограничения накладываются на работу с конвенциональными животными?

4. По организации работ в виварии:

Какие функциональные зоны должны быть предусмотрены в конвенциональном блоке вивария?

Опишите технологическое оборудование, необходимое для SPF-блока.

Каков порядок поступления животных в виварий и их адаптации?

Как организуется карантин и контроль жизнеобеспечения (температура, влажность, воздухообмен)?

Какие меры санитарии и дезинфекции применяются в виварии? Приведите примеры процедур.

5. По принципам работы с экспериментальными животными:

Что означает принцип «3R» (Replacement, Reduction, Refinement) в работе с лабораторными животными?

Как обеспечивается минимизация боли и страданий животных в ходе экспериментов?

В каких случаях допускается эвтаназия животных и какие методы считаются гуманными?

Каким образом рассчитывается минимальное количество животных, необходимое для статистической достоверности результатов?

Какие процедуры требуют обязательного применения анестезии или анальгезии?

6. По политике учреждения и комиссии по биоэтике:

Какова роль комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных?

Кто входит в состав комиссии по биоэтике и какие функции она выполняет?

Какие документы рассматривает комиссия при экспертизе протоколов исследований?

Как политика учреждения в области использования животных влияет на планирование и проведение исследований?

Приведите пример этической дилеммы в доклинических исследованиях и способы её решения.

7. По протоколу-заявке:

Какие разделы обязательно включаются в протокол-заявку на использование лабораторных животных?

Как обосновывается выбор вида и количества животных в заявке?

Какие сведения о судьбе животных после завершения исследования должны быть указаны в протоколе?

Кто утверждает протокол-заявку и несёт ответственность за соблюдение его условий?

Какие изменения в протокол-заявку могут быть внесены после его утверждения и как они оформляются?

8. По роли ветеринарной службы:

Каковы основные обязанности ветеринарного врача в доклиническом исследовании?

Как ветеринарный врач участвует в оценке состояния животных до, во время и после эксперимента?

Какие действия предпринимаются при обнаружении заболевания у лабораторного животного?

В каких случаях ветеринарный врач может рекомендовать прекращение эксперимента или эвтаназию животного?

Как ветеринарная служба взаимодействует с исследовательской группой и комиссией по биоэтике?

9. По технике безопасности:

Какие средства индивидуальной защиты обязательны при работе с лабораторными животными?

Какие правила поведения персонала в помещениях вивария предотвращают стресс у животных?

Как организуется утилизация биологических отходов и трупов животных?

Какие медицинские обследования обязательны для персонала, работающего с животными?

Какие инструктажи и обучение проходят сотрудники перед началом работы в виварии?

Приведите 2–3 примера типичных нарушений техники безопасности и их последствий.

7-9. Отработка умений и навыков работы с лабораторными животными

Цель занятий

Отработать практические умения и навыки работы с лабораторными животными в условиях экспериментально-биологической клиники (вивария) с соблюдением принципов гуманного обращения, требований GLP и техники безопасности. Сформировать компетенции по: выбору и подготовке лабораторных животных для исследований; выполнению стандартных манипуляций (фиксация, введение веществ, отбор биоматериала); мониторингу состояния животных; ведению документации; соблюдению санитарно-гигиенических и биобезопасных норм.

Ход занятия

Особенности обращения с животными различных видов (мышами, крысами, морскими свинками, кроликами); введение лекарственных средств лабораторным животным различных видов; методы аналгезии и анестезии; фиксация лабораторных животных; забор биоматериала (крови, мочи); методы эвтаназии; патологоанатомические исследования (аутопсия, забор внутренних органов и тканей, подготовка внутренних органов и тканей для гистологического исследования).

Контрольные вопросы

1. По выбору и подготовке животных:

Какие виды лабораторных животных чаще всего используются в доклинических исследованиях? Приведите 3–4 примера и укажите их назначение.

Чем отличаются SPF-животные от конвенциональных? В каких исследованиях предпочтительно использовать SPF-животных?

Как проводится карантин и адаптация поступивших животных? Сколько длится этот период?

Какие параметры оцениваются при первичном осмотре животных перед включением в исследование?

Как рассчитывается необходимое количество животных для эксперимента с учётом статистической достоверности результатов?

2. По технике манипуляций:

Опишите правила фиксации мышей, крыс и кроликов. Какие ошибки могут привести к травме животного или исследователя?

Какие способы введения веществ (перорально, подкожно, внутривенно и т. д.) применяются у грызунов? Укажите особенности каждого метода.

Как осуществляется отбор биоматериала (кровь, моча, ткани) у лабораторных животных? Какие инструменты и оборудование необходимы?

Какие методы обезболивания и анестезии используются в доклинических исследованиях? Приведите примеры препаратов и дозировок.

Каковы допустимые методы эвтаназии лабораторных животных согласно международным стандартам? Какие методы запрещены?

3. По мониторингу состояния животных:

Какие показатели здоровья животных фиксируются ежедневно (аппетит, активность, состояние шерсти и т. д.)?

Как распознать признаки боли, стресса или заболевания у грызунов и крупных животных?

Какие действия предпринимаются при обнаружении отклонений в состоянии животного?

Как организуется послеоперационный уход за животными?

Какие инструменты и приборы используются для мониторинга физиологических параметров (температура, ЧСС, ЧДД)?

4. По ведению документации:

Какие документы оформляются на этапе подготовки и проведения манипуляций с животными (протокол исследования, индивидуальные карты наблюдений, журналы учёта)?

Как фиксируются первичные данные (результаты взвешивания, введения веществ, отбора проб)?

Какие требования к внесению исправлений в первичную документацию?

Кто отвечает за ведение и хранение документации по работе с животными?

Каков срок хранения документов после завершения исследования?

5. По санитарно-гигиеническим и биобезопасным нормам:

Какие зоны выделяются в виварии (чистая, грязная, карантинная)? Каковы правила перемещения между ними?

Как организуется уборка и дезинфекция помещений, клеток и оборудования?

Какие средства индивидуальной защиты (СИЗ) обязательны при работе с животными?

Как утилизируются биологические отходы и трупы животных?

Какие профилактические меры защищают персонал от зоонозных инфекций и аллергических реакций?

6. По этическим и нормативным аспектам:

В чём суть принципа «3R» (Replacement, Reduction, Refinement) при работе с лабораторными животными? Приведите по одному примеру для каждого элемента.

Какова роль комиссии по биоэтике в планировании и проведении исследований?

Какие разделы включает протокол-заявка на использование животных в исследовании?

Какие последствия наступают при нарушении принципов гуманного обращения с животными или требований GLP?

Как обеспечивается прозрачность и воспроизводимость результатов при работе с животными?

7. По практическим навыкам:

Опишите пошаговый алгоритм подготовки животного к хирургической манипуляции (от премедикации до послеоперационного ухода).

Как проверить исправность и стерильность инструментов перед использованием?

Какие меры предосторожности соблюдаются при работе с агрессивными или инфицированными животными?

Приведите пример заполнения индивидуальной карты наблюдения за животным в ходе эксперимента.

Какие типичные ошибки допускают начинающие исследователи при работе с грызунами? Как их избежать?

10. Испытуемые и стандартные лекарственные средства. Стандартные операционные процедуры

Цель занятия

Отработать практические умения и навыки безопасного и этичного обращения с лабораторными животными в условиях экспериментально-биологической клиники (вивария). Сформировать компетенции по планированию, организации и выполнению манипуляций с лабораторными животными с соблюдением:

принципов гуманного обращения (3R: Replacement, Reduction, Refinement);

требований GLP и нормативно-правовых актов РФ;

правил биобезопасности и техники безопасности;

стандартов ведения документации.

Ход занятия

Процедура приема испытуемых и контрольных образцов лекарственных средств (документация); система идентификации испытуемых и стандартных лекарственных средств; характеристика испытуемых и стандартных лекарственных средств (аналитический паспорт, данные о стабильности); процедура отбора резервных образцов; транспортировка и хранение; обращение с испытуемыми и контрольными лекарственными средствами; техника безопасности при работе с лекарственными средствами.

Контрольные вопросы

1. По нормативно-правовой базе и этике:

Какие документы РФ регламентируют работу с лабораторными животными (законы, ГОСТы, приказы Минздрава)?

В чём суть принципа «3R» при работе с лабораторными животными? Приведите по одному примеру для каждого элемента (Replacement, Reduction, Refinement).

Какова роль комиссии по биоэтике в планировании и проведении исследований с животными?

Какие последствия наступают при нарушении правил гуманного обращения с животными в ходе исследования?

Как обеспечивается прозрачность и воспроизводимость результатов при работе с животными?

2. По видам и выбору животных:

Перечислите основные виды лабораторных животных, используемых в доклинических исследованиях. Укажите их преимущества и недостатки.

Чем отличаются SPF-животные от конвенциональных? В каких исследованиях предпочтительно использовать SPF-животных?

Как рассчитывается необходимое количество животных для эксперимента с учётом статистической достоверности?

Какие параметры оцениваются при первичном осмотре животных перед включением в исследование?

Почему международные рекомендации предписывают использовать как минимум два вида млекопитающих (мелких и крупных) в доклинических исследованиях?

3. По организации вивария:

Какие функциональные зоны выделяются в виварии (чистая, грязная, карантинная и т. д.)? Каковы правила перемещения между ними?

Опишите требования к условиям содержания животных (температура, влажность, воздухообмен, освещение).

Как организуется карантин и адаптация поступивших животных? Сколько длится этот период?

Какое оборудование используется в SPF-блоке для предотвращения контаминации?

Как проводится уборка и дезинфекция помещений, клеток и оборудования?

4. По технике манипуляций:

Опишите правила фиксации мышей, крыс и кроликов. Какие ошибки могут привести к травме животного или исследователя?

Какие способы введения веществ (перорально, подкожно, внутривенно и т. д.) применяются у грызунов? Укажите особенности каждого метода.

Как осуществляется отбор биоматериала (кровь, моча, ткани) у лабораторных животных? Какие инструменты и оборудование необходимы?

Какие методы обезболивания и анестезии используются в доклинических исследованиях? Приведите примеры препаратов и дозировок.

Каковы допустимые методы эвтаназии лабораторных животных согласно международным стандартам? Какие методы запрещены?

5. По мониторингу состояния животных:

Какие показатели здоровья животных фиксируются ежедневно (аппетит, активность, состояние шерсти и т. д.)?

Как распознать признаки боли, стресса или заболевания у грызунов и крупных животных?

Какие действия предпринимаются при обнаружении отклонений в состоянии животного?

Как организуется послеоперационный уход за животными?

Какие инструменты и приборы используются для мониторинга физиологических параметров (температура, ЧСС, ЧДД)?

6. По ведению документации:

Какие документы оформляются на этапе подготовки и проведения манипуляций с животными (протокол исследования, индивидуальные карты наблюдений, журналы учёта)?

Как фиксируются первичные данные (результаты взвешивания, введения веществ, отбора проб)?

Какие требования к внесению исправлений в первичную документацию?

Кто отвечает за ведение и хранение документации по работе с животными?

Каков срок хранения документов после завершения исследования?

7. По технике безопасности и биобезопасности:

Какие средства индивидуальной защиты (СИЗ) обязательны при работе с животными?

Как утилизируются биологические отходы и трупы животных?

Какие профилактические меры защищают персонал от зоонозных инфекций и аллергических реакций?

Какие медицинские обследования обязательны для персонала, работающего с животными?

Приведите 2–3 примера типичных нарушений техники безопасности и их последствий.

8. По практическим навыкам:

Опишите пошаговый алгоритм подготовки животного к хирургической манипуляции (от премедикации до послеоперационного ухода).

Как проверить исправность и стерильность инструментов перед использованием?

Какие меры предосторожности соблюдаются при работе с агрессивными или инфицированными животными?

Приведите пример заполнения индивидуальной карты наблюдения за животным в ходе эксперимента.

Какие типичные ошибки допускают начинающие исследователи при работе с грызунами? Как их избежать?

11. Итоговый отчет о доклиническом исследовании лекарственного средства.

Архивирование материалов доклинических исследований

Цель занятия

Создать итоговый отчет о доклиническом исследовании лекарственного средства

Ход занятия

Формирование отчета; структура отчета; приложения к отчету; аудит отчета службой (группой) обеспечения качества; процедура утверждения отчета.

Термины и определения; нормативные документы; организация архива в исследовательском учреждении; требования к архиву; виды архивов; материалы, подлежащие хранению; система индексации материалов архива; условия хранения материалов в архиве; регламент работы архива (поступление материалов в архив, выдача архивных материалов); сроки хранения материалов в архиве (национальные и международные требования).

Контрольные вопросы

1. По формированию и структуре отчета:

Какие нормативные документы регламентируют структуру и содержание итогового отчета о доклиническом исследовании?

Перечислите обязательные разделы итогового отчета и кратко раскройте содержание каждого.

Что указывается на титульном листе отчета? Кто подписывает и утверждает отчет?

Какие данные включаются в раздел «Материалы и методы»?

Как оформляются результаты исследования в отчете? Приведите примеры таблиц и графиков, которые могут быть включены.

Какое содержание должно быть у раздела «Заключение»? Какие рекомендации даются на основании результатов доклинического исследования?

Какие требования предъявляются к списку литературы в отчете?

2. По приложениям к отчету:

Какие документы включаются в приложения к итоговому отчету?

Почему важно прилагать копии планов исследования, протоколов и промежуточных отчетов?

Как оформляются таблицы индивидуальных показателей и результаты их статистической обработки?

Что входит в описание гистологических изменений органов и тканей лабораторных животных?

Приведите пример документа, подтверждающего валидацию оборудования или компьютеризированной системы, который может быть приложен к отчёту.

3. По аудиту отчёта службой обеспечения качества:

Какова роль службы обеспечения качества (СОК) в процессе подготовки итогового отчёта?

Какие аспекты отчёта проверяются в ходе аудита?

Как оформляется заключение службы обеспечения качества по результатам аудита?

Какие типичные замечания могут быть выявлены при аудите отчёта? Как они устраняются?

В чём разница между внутренним аудитом и инспекциями регуляторных органов?

4. По процедуре утверждения отчёта:

Кто несёт ответственность за утверждение итогового отчёта?

Какие действия выполняются после подписания отчёта руководителем организации?

Каков порядок согласования отчёта с разработчиком лекарственного средства (спонсором)?

В какой момент доклиническое исследование считается завершённым?

Какие последствия наступают при выявлении фальсификаций или ошибок в утверждённом отчёте?

5. По терминам и определениям:

Дайте определение понятиям «доклиническое исследование», «архив», «первичные данные».

Что такое «стандартная операционная процедура» (СОП) и как она связана с отчётом?

Объясните термины «валидация», «калибровка», «тест-система» в контексте доклинических исследований.

Что подразумевается под «регистрационным досье» и как отчёт о доклиническом исследовании входит в его состав?

6. По организации архива и требованиям к нему:

Какие помещения и оборудование необходимы для организации архива в исследовательском учреждении?

Каковы требования к условиям хранения бумажных и электронных документов?

Как обеспечивается защита архивных материалов от несанкционированного доступа, порчи или утраты?

Какие виды архивов существуют в исследовательских организациях? Чем они отличаются?

Кто имеет доступ к архивным материалам и на каком основании?

7. По материалам, подлежащим хранению:

Какие материалы доклинического исследования подлежат обязательному архивированию?

Должны ли храниться пробы исследуемого вещества и образцы сравнения? На каких условиях?

Какие документы о квалификации и обучении персонала архивируются?

Как хранятся отчёты о калибровке оборудования и валидации компьютеризированных систем?

Какие СОП подлежат архивированию и как часто они актуализируются?

8. По системе индексации и регламенту работы архива:

Как организована система индексации материалов архива? Приведите пример идентификатора исследования.

Каков порядок поступления материалов в архив после утверждения отчёта?

Опишите процедуру выдачи архивных материалов для ознакомления или проверки.

Кто отвечает за ведение архива и контроль его состояния?

Какие журналы или электронные системы используются для учёта движения архивных материалов?

9. По срокам хранения материалов:

Каковы минимальные сроки хранения материалов доклинического исследования по российским и международным нормам?

От чего зависит срок хранения архивных материалов (например, при регистрации препарата, прекращении деятельности организации)?

Каков порядок уничтожения архивных материалов по истечении срока хранения?

Требуется ли согласование с разработчиком (спонсором) для уничтожения материалов? В каких случаях?

Как организуется передача архивных материалов при ликвидации исследовательской организации?

**12. Этическое обеспечение биомедицинских исследований с участием человека.
Документы, регламентирующие этические нормы проведения биомедицинских исследований с участием человека.**

Цель занятия

Цель клинических исследований лекарственных средств как получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств, данных об ожидаемых побочных

эффектах от применения лекарственных средств и эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Ход занятия

Специфические риски. Стандарты в области клинических исследований. Международный стандарт GCP [Good Clinical Practice - Качественная (надлежащая) клиническая практика]. Ключевые аспекты планирования и проведения клинических исследований, а также контроля безопасности пациентов и точности полученных данных. Этические аспекты клинических исследований. Принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации при проведении биомедицинских исследований на людях. Российская законодательная база, регламентирующая проведение клинических исследований.

Контрольные вопросы

1. По истории становления этических норм:

В каком документе впервые были закреплены принципы проведения исследований на людях? Когда и в связи с какими событиями он был принят?

Какие ключевые положения содержит Нюрнбергский кодекс (1947 г.)?

Почему Хельсинкская декларация ВМА (1964 г.) считается поворотным пунктом в развитии этических норм биомедицинских исследований?

Как эволюционировали этические стандарты в биомедицинских исследованиях во второй половине XX — начале XXI века?

2. По международным документам:

Перечислите основные международные документы, регулирующие этику биомедицинских исследований. Кратко охарактеризуйте каждый.

Какие универсальные принципы изложены во Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (ЮНЕСКО, 2005 г.)? Укажите основные статьи.

В чём состоят ключевые положения Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины (1997 г.)?

Что закрепляет Бельмонтский отчёт (1974 г.) и какое влияние он оказал на мировую практику?

Каковы основные принципы международных этических руководящих принципов CIOMS (2019 г.)?

3. По национальным нормативным актам (РФ):

Какие федеральные законы РФ регулируют проведение биомедицинских исследований с участием человека?

Каково значение ФЗ №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» в контексте этического обеспечения исследований?

Какую роль играет ФЗ №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в регулировании клинических исследований?

Что определяет Приказ Минздрава РФ №840н от 20.10.2017 в отношении этической экспертизы?

Как ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (GCP) соотносится с международными стандартами?

4. По ключевым этическим принципам:

Раскройте содержание принципа информированного согласия. Какие сведения обязательно должны быть предоставлены участнику исследования?

Кто может дать согласие на участие в исследовании за лиц, не обладающих дееспособностью?

В чём состоит принцип минимизации риска? Приведите примеры мер, снижающих риск для участников.

Как реализуется принцип справедливости в распределении рисков и пользы среди участников исследования?

Каким образом обеспечивается конфиденциальность персональных данных участников?

Объясните принцип приоритета блага и интересов испытуемого над интересами науки и общества. Приведите пример его применения.

5. По роли и работе этических комитетов:

Каковы функции и задачи этических комитетов (ЭК) в биомедицинских исследованиях?

Кто входит в состав этического комитета? Какие требования предъявляются к его членам?

Опишите процесс экспертизы протокола исследования этическим комитетом. Какие аспекты оцениваются?

В каких случаях этический комитет может отклонить или потребовать доработки протокола исследования?

Как организована работа этических комитетов в России? Какие нормативные акты регулируют их деятельность?

6. По процедуре информированного согласия:

Из каких этапов состоит процесс получения информированного согласия?

Какие требования предъявляются к форме и содержанию документа информированного согласия?

Может ли участник отозвать своё согласие после начала исследования? Каков порядок действий в этом случае?

Как обеспечивается понимание информации участниками с низким уровнем грамотности или языковыми барьерами?

Приведите пример типичных ошибок при получении информированного согласия и их последствий.

7. По особым категориям исследований:

Какие дополнительные этические требования предъявляются к исследованиям с участием:

детей и несовершеннолетних;

беременных женщин;

лиц с психическими расстройствами или когнитивными нарушениями;

заключённых?

В каких случаях допускается проведение исследований с участием уязвимых групп населения?

Какие меры защиты предусмотрены для этих категорий участников?

8. По мониторингу и контролю:

Как осуществляется мониторинг соблюдения этических норм в ходе исследования?

Кто несёт ответственность за соблюдение этических принципов на всех этапах исследования?

Каков порядок действий при выявлении нарушений этических норм?

Как документируются и рассматриваются жалобы участников исследования?

9. По последствиям нарушения этических норм:

Какие санкции могут быть применены к исследователям или организациям за нарушение этических принципов?

Как нарушение этических норм влияет на достоверность и признание результатов исследования?

Приведите исторические примеры серьёзных этических нарушений в биомедицинских исследованиях и их последствия для науки и общества.

10. По современным вызовам и дискуссиям:

Какие новые этические проблемы возникают в связи с развитием геномных технологий, искусственного интеллекта и биобанков?

Как принципы биоэтики применяются к исследованиям с использованием стволовых клеток и геномного редактирования?

В чём заключаются этические дилеммы, связанные с цифровыми технологиями в медицине (например, сбор и анализ больших данных)?

13. Правовая основа проведения клинических исследований, разрешение на проведение клинических исследований, выдаваемое и договор о проведении клинических исследований лекарственного средства между учреждением здравоохранения и организацией - разработчиком лекарственного средства.

Цель занятия - изучение правовых механизмов регулирования клинических исследований (КИ) лекарственных препаратов в России, включая нормативные акты, процедуры получения разрешений и

особенности договорных отношений между участниками процесса. Тема направлена на формирование понимания того, как обеспечивается законность, безопасность и этичность проведения КИ, а также права всех вовлечённых сторон.

Ход занятия

Правовая основа проведения клинических исследований, разрешение на проведение клинических исследований, выдаваемое и договор о проведении клинических исследований лекарственного средства между учреждением здравоохранения и организацией – разработчиком лекарственного средства.

Контрольные вопросы по теме

Какие нормативные акты составляют правовую основу проведения клинических исследований лекарственных средств в России?

Кто имеет право выступать заявителем при подаче документов на получение разрешения на проведение КИ?

Перечислите документы, которые необходимо представить в Минздрав России для получения разрешения на проведение КИ.

В каких случаях Минздрав России может отказать в выдаче разрешения на проведение КИ?

Между какими субъектами заключается договор о проведении клинического исследования лекарственного препарата?

Какие обязательные условия должен содержать договор о проведении КИ согласно ФЗ №61-ФЗ?

Какие дополнительные положения могут включаться в договор о проведении КИ?

Каковы требования к медицинским организациям, которые могут проводить клинические исследования?

Какие права имеют участники клинических исследований, и как они обеспечиваются законодательно?

В какие сроки организация-разработчик обязана представить отчёт о результатах КИ в уполномоченный орган?

Какова роль этической экспертизы в процессе получения разрешения на проведение КИ?

Какие изменения в регулировании клинических исследований были внесены в последние годы (например, переход на электронный формат реестра разрешений и перечня организаций)?

14. Формулировка цели исследования, выбор дизайна исследования. Дизайн рандомизированного контролируемого испытания, модель исследования в параллельных группах, эффект – плацебо.

Цель занятия

Сформировать у обучающихся системные знания и практические навыки по формулировке цели исследования и выбору дизайна клинического исследования, с акцентом на рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и модель в параллельных группах.

Ход занятия

Планирование клинического исследования. Определение исследовательского вопроса. Выбор дизайна исследования. Определение объема выборки. Определение продолжительности исследования. Выбор популяции больных. Методы оценки эффективности лечения. Методы оценки безопасности. Протокол исследования, предусматривающий порядок проведения исследования и все исследовательские процедуры. Внутренний и внешний контроль за проведением клинического исследования.

Контрольные вопросы

1. По формулировке цели исследования:

Каковы основные требования к формулировке цели клинического исследования? Приведите пример корректной и некорректной цели.

Какие элементы должна содержать чёткая цель исследования (например, популяция, вмешательство, сравнение, исход)?

Как цель исследования влияет на выбор дизайна, критериев включения/исключения, конечных точек и статистического анализа?

Приведите 2–3 примера целей для исследований разных типов (профилактическое, терапевтическое, диагностическое).

В чём разница между первичной и вторичными целями исследования? Почему это важно?

2. По выбору дизайна исследования:

Перечислите основные типы дизайнов клинических исследований. Кратко охарактеризуйте каждый (преимущества и ограничения).

Какие факторы влияют на выбор дизайна исследования (цель, популяция, ресурсы, этические соображения и т. д.)?

Почему рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) считается «золотым стандартом» оценки эффективности вмешательств?

В каких случаях нерандомизированные или наблюдательные дизайны могут быть предпочтительнее РКИ?

Что такое суррогатные конечные точки и как они влияют на выбор дизайна?

3. По дизайну рандомизированного контролируемого испытания (РКИ):

Дайте определение РКИ. Каковы его ключевые характеристики?

Какова роль рандомизации в РКИ? Какие методы рандомизации существуют (простая, стратифицированная, блочная)?

Что такое «слепой метод» (ослепление) в РКИ? Какие виды ослепления бывают (простое, двойное, тройное)?

Как рандомизация и ослепление помогают уменьшить систематические ошибки (смещение отбора, смещение оценки исхода и т. д.)?

Какие статистические методы обычно используются для анализа данных РКИ?

4. По модели исследования в параллельных группах:

Опишите суть модели исследования в параллельных группах. Приведите схематичное изображение дизайна.

Каковы преимущества и недостатки модели в параллельных группах по сравнению с другими дизайнами РКИ (перекрёстным, факториальным и т. д.)?

В каких клинических ситуациях модель в параллельных группах наиболее уместна?

Как обеспечивается сопоставимость групп в модели параллельных групп (рандомизация, стратификация, балансировка)?

Какие проблемы могут возникнуть при реализации этого дизайна (потеря участников, несоблюдение протокола) и как их минимизировать?

5. По эффекту плацебо:

Что такое эффект плацебо? Как он проявляется в клинических исследованиях?

Почему использование плацебо в контрольной группе необходимо для оценки истинного эффекта исследуемого вмешательства?

В каких случаях использование плацебо считается этически допустимым, а в каких — нет? Приведите примеры.

Как дизайн исследования (ослепление, рандомизация) помогает отделить эффект плацебо от истинного эффекта лечения?

Какие факторы могут усиливать или ослаблять эффект плацебо (ожидания пациента, поведение врача, форма препарата и т. д.)?

6. По планированию и реализации РКИ:

Какие разделы должен содержать протокол РКИ? Кратко раскройте содержание каждого.

Что такое критерии включения и исключения участников? Приведите примеры для гипотетического исследования нового гипотензивного препарата.

Как рассчитывается необходимый размер выборки для РКИ? Какие параметры для этого нужны (мощность, уровень значимости, ожидаемый эффект)?

Каковы основные этапы проведения РКИ (скрининг, рандомизация, вмешательство, наблюдение, анализ)?

Какие меры предпринимаются для контроля качества данных и соблюдения протокола в ходе исследования?

7. По этическим и регуляторным аспектам:

Какие этические принципы должны соблюдаться при проведении РКИ? Как обеспечивается защита прав и благополучия участников?

Какова роль этического комитета в одобрении протокола РКИ?

Что такое информированное согласие? Какие сведения должны быть предоставлены участнику перед подписанием согласия?

Каковы обязанности исследователя в случае возникновения нежелательных явлений или серьёзных нежелательных явлений в ходе РКИ?

15. Клинические испытания новых фармакологических средств - взаимосвязанные фазы (этапы). Фаза I клинических испытаний - “пристрелочная”, или “клинико-фармакологической”. Первый опыт применения нового активного вещества у человека, оценка токсичности и безопасности, определение параметров фармакокинетики.

Цель занятия

Сформировать у обучающихся системные знания о фазе I клинических испытаний новых фармакологических средств («пристрелочной» / клинико-фармакологической), включая её задачи, особенности проведения и значение для дальнейшей разработки препарата.

Ход занятия

Клинические испытания новых фармакологических средств - взаимосвязанные фазы (этапы). Фаза I клинических испытаний - “пристрелочная”, или “клинико-фармакологической”. Первый опыт применения нового активного вещества у человека, оценка токсичности и безопасности, определение параметров фармакокинетики.

Контрольные вопросы

1. По целям и задачам фазы I:

Каковы основные цели фазы I клинических испытаний?

Почему фазу I называют «пристрелочной» или клинико-фармакологической?

Какие решения принимаются на основании результатов фазы I?

Какой процент исследуемых веществ отсеивается на этапе фазы I и почему?

2. По участникам исследований:

Кто обычно привлекается к участию в фазе I (категории испытуемых)?

Почему в большинстве случаев в фазе I участвуют здоровые добровольцы?

В каких случаях исследования фазы I проводят на пациентах с заболеванием, а не на здоровых добровольцах? Приведите примеры.

Каковы типичные возрастные и гендерные ограничения для участников фазы I?

3. По параметрам фармакокинетики:

Перечислите основные фармакокинетические параметры, изучаемые в фазе I. Кратко раскройте суть каждого (C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, AUC и т. д.).

Как определяется максимальная переносимая доза препарата?

Что такое «абсорбция», «распределение», «метаболизм» и «экскреция» в контексте фармакокинетики?

Как рассчитывается начальная доза препарата для введения человеку на основании данных доклинических исследований?

4. По организации и проведению испытаний:

Опишите схему дозирования в фазе I (как изменяются дозы от этапа к этапу).

Сколько времени обычно длится фаза I? От чего зависит её продолжительность?

В каких условиях проводятся исследования фазы I (тип учреждения, оснащение)?

Какие методы мониторинга состояния участников используются в ходе исследования?

Какой тип дизайна чаще всего применяется в фазе I и почему (открытое исследование и т. д.)?

5. По безопасности и токсичности:

Какие виды нежелательных реакций отслеживаются в фазе I?

Как оценивается токсичность нового активного вещества?

Какие меры предпринимаются для защиты участников при обнаружении токсических эффектов?

Какова роль круглосуточного медицинского наблюдения в фазе I?

6. По этическим и регуляторным аспектам:

Какие международные и национальные документы регламентируют проведение фазы I клинических испытаний?

Какова роль этического комитета в одобрении протокола фазы I?

Какие сведения должны быть предоставлены участнику перед подписанием информированного согласия?

Как обеспечивается конфиденциальность данных участников исследования?

7. По взаимосвязи с последующими фазами:

Как результаты фазы I влияют на планирование фазы II?

Какие данные фазы I необходимы для расчёта доз и схем введения в последующих исследованиях?

В каком случае разработка препарата прекращается после фазы I? Приведите пример сценария.

8. По специфическим случаям:

Чем отличаются исследования фазы I для онкологических препаратов от исследований других групп лекарственных средств?

Какие дополнительные меры безопасности требуются при тестировании высокотоксичных веществ?

Как учитывается межвидовая вариабельность фармакокинетики (различия между животными и человеком) при переходе от доклинических к клиническим исследованиям?

16. Фаза II клинические испытания – наличие контрольной группы.

Установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования, оценка безопасности.

Цель занятия

сформировать у обучающихся системные знания о фазе II клинических испытаний новых фармакологических средств. Обучающиеся должны понимать цели и задачи этой фазы, особенности её проведения, роль контрольной группы, методы оценки эффективности и безопасности препарата, а также значение полученных данных для дальнейшего развития исследования.

Ход занятия

Фаза II клинические испытания – наличие контрольной группы. Установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования, оценка безопасности - цели, задачи, особенности. Требования к медицинским центрам, в которых проводятся клинические исследования.

Контрольные вопросы

1. По целям и задачам фазы II:

Какова главная цель фазы II клинических испытаний?

Почему фаза II считается ключевым этапом для определения дальнейшей судьбы препарата?

Какие задачи решаются в ходе исследований фазы II (определение дозировок, оценка эффективности и т. д.)?

Чем различаются фазы IIa и IIb, и какие цели ставятся на каждом из этих этапов?

2. По участникам исследований:

Кто участвует в фазе II (критерии отбора пациентов)?

Почему важно, чтобы пациенты в основной и контрольной группах были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания и другим факторам?

Как обеспечивается рандомизация участников и зачем она нужна?

3. По контрольной группе и методам контроля:

Что подразумевается под «контрольной группой» в контексте фазы II?

Какие типы контроля используются в исследованиях фазы II (плацебо-контроль, активный контроль, контроль исходного состояния и т. д.)?

В чём преимущество двойного слепого метода исследования?

Когда вместо плацебо используется препарат сравнения (активный контроль)?

4. По определению оптимальных режимов дозирования:

Как проводится изучение зависимости «доза — эффект»?

Что такое минимальная эффективная доза и как она определяется?

Как рассчитывается оптимальная доза препарата для последующих фаз исследований?

Какие параметры учитываются при выборе схемы приёма (кратность, время приёма и т. д.)?

5. По оценке эффективности:

Какие критерии используются для оценки эффективности препарата в фазе II?

Как интерпретируются результаты, если препарат не демонстрирует ожидаемого эффекта?

В чём заключается «проверка правильности концепции» в исследованиях фазы II?

6. По оценке безопасности:

Какие аспекты безопасности изучаются в фазе II (помимо краткосрочных эффектов)?

Как отслеживаются и документируются нежелательные реакции?

Какие меры предпринимаются при обнаружении серьёзных побочных эффектов?

7. По дизайну исследований:

Какие дизайны исследований характерны для фазы II (параллельные группы, перекрёстные модели и т. д.)?

Почему важно тщательно планировать численность групп участников?

Как влияет длительность исследования на его результаты?

8. По взаимосвязи с другими фазами:

Как данные фазы II используются при планировании фазы III?

В каких случаях разработка препарата прекращается после фазы II?

Какие данные должны быть получены в фазе II для перехода к следующему этапу исследований?

9. По этическим и регуляторным аспектам:

Какие этические принципы должны соблюдаться при проведении фазы II?

Какова роль этического комитета в одобрении протокола исследования?

Какие сведения должны быть предоставлены участнику перед подписанием информированного согласия?

Как обеспечивается конфиденциальность данных участников?

10. По специфическим случаям:

Как проводится фаза II для препаратов с узким спектром применения (например, орфанных лекарств)?

Какие особенности имеют исследования фазы II в онкологии?

Как учитывается вариабельность ответа между разными популяциями пациентов (например, детьми, пожилыми людьми)?

17. Фаза III клинических испытаний является получение дополнительных сведений об эффективности и побочном действии фармакологического средства.

Подтверждение данных об эффективности и безопасности, сравнительные исследования со стандартными препаратами.

Цель занятия

подтверждение эффективности и безопасности лекарственного средства в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике. На этом этапе собираются дополнительные данные, необходимые для регистрации препарата и его последующего медицинского применения

Ход занятия

Фаза III клинических испытаний является получение дополнительных сведений об эффективности и побочном действии фармакологического средства. Подтверждение данных об эффективности и безопасности, сравнительные исследования со стандартными препаратами - цели, задачи, особенности. Требования к медицинским центрам, в которых проводятся клинические исследования.

Контрольные вопросы

1. По целям и задачам фазы III:

Каковы основные цели фазы III клинических испытаний?

Чем фаза III отличается от фаз I и II по своим задачам?

Почему фазу III называют «подтверждающей»?

Какие решения принимаются на основании результатов фазы III?

В чём состоит значение фазы III для регистрации препарата?

2. По участникам исследований:

Кто может участвовать в исследованиях фазы III? Каковы критерии включения и исключения?

Почему для фазы III требуются большие и разнообразные группы пациентов (тысячи человек)?

Как учитывается наличие сопутствующих заболеваний у участников?

Каким образом обеспечивается репрезентативность выборки (возраст, пол, этнические группы и т. д.)?

3. По дизайну исследований:

Какие типы дизайна чаще всего используются в фазе III (рандомизированные, контролируемые, многоцентровые и т. д.)?

Что означает «многоцентровое» исследование? В чём его преимущества?

Почему рандомизация и ослепление (слепой метод) критически важны в фазе III? Какие виды ослепления применяются?

Какие варианты контроля используются в исследованиях фазы III (плацебо, активный контроль, исторический контроль)?

Приведите пример схемы исследования в параллельных группах для фазы III.

4. По оценке эффективности:

Какие критерии используются для оценки эффективности препарата в фазе III?

Как проводится сравнительная оценка с существующими стандартными препаратами?

Что такое «первичная конечная точка» и «вторичные конечные точки» в контексте фазы III? Приведите примеры.

Как интерпретируются результаты, если новый препарат не превосходит стандартный?

5. По оценке безопасности:

Какие аспекты безопасности изучаются в фазе III?

Почему на этапе фазы III чаще выявляются редкие побочные эффекты?

Как отслеживаются и документируются нежелательные реакции?

Какие меры предпринимаются при обнаружении серьёзных побочных эффектов в ходе исследования?

В чём разница между краткосрочными и долгосрочными оценками безопасности?

6. По подфазам IIIa и IIIb:

Чем отличаются фазы IIIa и IIIb?

На каком этапе проводится фаза IIIa? Какие данные она предоставляет?

Для чего нужна фаза IIIb, и какие дополнительные сведения она может дать (например, фармакоэкономические аспекты, качество жизни)?

Как данные фаз IIIa и IIIb используются при подаче заявки на регистрацию?

7. По формированию регистрационного досье:

Какие данные фазы III включаются в регистрационное досье?

Какова структура регистрационного досье и какие разделы относятся к результатам фазы III?

Кто отвечает за подготовку и подачу регистрационного досье в регуляторные органы?

Какие требования предъявляются к оформлению отчётов о клинических исследованиях для регистрации?

8. По этическим и регуляторным аспектам:

Какие этические принципы должны соблюдаться при проведении фазы III?

Какова роль этического комитета в одобрении протокола исследования?

Какие сведения должны быть предоставлены участнику перед подписанием информированного согласия?

Как обеспечивается конфиденциальность данных участников?

9. По взаимосвязи с другими этапами:

Как результаты фазы III влияют на переход к фазе IV (пострегистрационным исследованиям)?

В каких случаях разработка препарата прекращается после фазы III?

Почему даже успешные исследования фазы III не гарантируют выявления всех побочных эффектов?

Какое значение имеют исследования фазы III для реальной клинической практики и принятия решений о включении препарата в формулярные списки?

18. Фаза IV исследований — действие лекарственного средства изучается в разнообразных ситуациях на практике. Дальнейшее изучение эффективности для оптимизации применения препарата, долгосрочные исследования безопасности, оценки редких нежелательных лекарственных реакций

Цель занятия

Сформировать у обучающихся системные знания о фазе IV клинических исследований (пострегистрационных/постмаркетинговых исследованиях) лекарственных средств.

Ход занятия

Фаза IV исследований — действие лекарственного средства изучается в разнообразных ситуациях на практике. Дальнейшее изучение эффективности для оптимизации применения препарата, долгосрочные исследования безопасности, оценки редких нежелательных лекарственных реакций - цели, задачи, особенности. Требования к медицинским центрам, в которых проводятся клинические исследования.

Контрольные вопросы

1. По целям и задачам фазы IV:

Каковы основные цели фазы IV клинических исследований?

Почему фаза IV проводится после регистрации и выхода препарата на рынок?

Какие задачи решаются в ходе пострегистрационных исследований (изучение эффективности, безопасности, редких побочных реакций и т. д.)?

В чём состоит значение фазы IV для реальной клинической практики?

Приведите примеры ситуаций, когда проведение фазы IV обязательно по требованию регуляторных органов.

2. По типам исследований в фазе IV:

Какие типы исследований проводятся в рамках фазы IV (наблюдательные, регистры, когортные, «случай-контроль» и др.)? Кратко охарактеризуйте каждый.

Чем отличаются наблюдательные исследования от интервенционных в контексте фазы IV?

Что такое регистры пациентов и как они используются в пострегистрационном мониторинге?

Приведите пример дизайна исследования «случай-контроль» для выявления редкой нежелательной реакции.

3. По оценке эффективности в реальной практике:

Как изучается эффективность препарата в условиях реальной клинической практики (RWE — Real-World Evidence)?

Чем реальная клиническая практика отличается от условий рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ)?

Какие параметры эффективности оцениваются в фазе IV (качество жизни, приверженность терапии, экономические показатели и т. д.)?

Как проводится сравнительная оценка с аналогами на рынке?

4. По изучению безопасности и побочных реакций:

Почему в фазе IV чаще выявляются редкие и отсроченные побочные реакции?

Что такое «редкая нежелательная реакция» и какой пример можно привести?

Как организуется сбор и анализ данных о нежелательных реакциях после регистрации препарата?

Что такое сигнал безопасности и как он выявляется?

Какие факторы могут влиять на возникновение побочных реакций в реальной практике (полипрагмазия, сопутствующие заболевания, особенности метаболизма)?

5. По оптимизации применения препарата:

Каким образом результаты фазы IV помогают оптимизировать дозирование и схемы приёма?

Как изучаются лекарственные взаимодействия в пострегистрационный период?

Какие новые показания к применению могут быть выявлены в ходе фазы IV?

Как оценивается эффективность у особых групп пациентов (дети, пожилые, пациенты с почечной/печёночной недостаточностью)?

6. По регуляторным аспектам и фармаконадзору:

Что такое фармаконадзор и какова его роль в фазе IV?

Какие международные и национальные системы фармаконадзора существуют (например, VigiBase ВОЗ, Росздравнадзор)?

Какова роль врачей, фармацевтов и пациентов в системе фармаконадзора?

Какие меры могут быть приняты регуляторными органами по результатам фазы IV (ограничение применения, обновление инструкции, отзыв препарата)?

Что такое план управления рисками (Risk Management Plan, RMP) и как он связан с фазой IV?

7. По дизайну и методологии:

Какие особенности дизайна характерны для исследований фазы IV (открытые, нерандомизированные, большие выборки и т. д.)?

Почему в фазе IV редко используются плацебо и ослепление?

Как обеспечивается репрезентативность выборки в пострегистрационных исследованиях?

Какие статистические методы применяются для анализа данных фазы IV?

8. По этическим аспектам:

Какие этические вопросы возникают при проведении пострегистрационных исследований?

Требуется ли информированное согласие в наблюдательных исследованиях?

Как обеспечивается конфиденциальность данных пациентов при сборе информации о побочных реакциях?

9. По практическим примерам и кейсам:

Приведите 2–3 примера препаратов, у которых в ходе фазы IV были выявлены серьёзные побочные эффекты. Какие меры были приняты?

Как результаты фазы IV могут повлиять на включение препарата в клинические рекомендации или формулярные списки?

Какие экономические аспекты (фармакоэкономика) изучаются в фазе IV и почему это важно для системы здравоохранения?

19. Основные принципы этической оценки исследований на людях Анализ риск/польза. Идентификация и оценка рисков. Физический ущерб. Психологический ущерб. Вторжение в личную жизнь. Оценка ожидаемой пользы.

Цель занятия

сформировать у обучающихся понимание основных принципов этической оценки исследований на людях, включая анализ соотношения риска и пользы, идентификацию и оценку различных видов рисков, а также методы их минимизации.

Ход занятия

Основные принципы этической оценки исследований на людях Анализ риск/польза. Идентификация и оценка рисков. Физический ущерб. Психологический ущерб. Вторжение в личную жизнь. Оценка ожидаемой пользы.

Контрольные вопросы

1. По основным этическим принципам:

Перечислите ключевые этические принципы, которые должны соблюдаться при проведении исследований на людях.

В чём заключается принцип информированного согласия? Какие требования к нему предъявляются?

Что означает принцип минимизации рисков? Как он реализуется на практике?

Почему важно соблюдать принцип справедливого распределения участников исследования? Приведите примеры дискриминации при отборе испытуемых.

Какова роль принципа уважения к личности в этической оценке исследований?

2. По анализу соотношения риска и пользы:

Что подразумевается под соотношением «риск/польза» в контексте клинических исследований?

Какие методы используются для оценки соотношения риск/польза? Приведите примеры качественных и количественных методов.

В каких случаях исследование считается этическим с точки зрения баланса риска и пользы?

Как учитывается потенциальная польза для общества при оценке этичности исследования?

Приведите пример ситуации, когда польза исследования может превышать риски для участников.

3. По идентификации и оценке физических рисков:

Какие виды физического ущерба могут возникнуть при проведении исследований на людях?

Как процедуры, предусмотренные протоколом исследования, могут повлиять на здоровье участников?

Какие меры принимаются для минимизации физического риска в клинических испытаниях?

Как оценивается вероятность и тяжесть физического ущерба?

Приведите пример исследования, где физический риск был особенно высоким, и объясните, как его удалось снизить.

4. По психологическому ущербу и вторжению в личную жизнь:

Какие психологические риски могут возникнуть при участии в исследовании?

В чём заключается риск вторжения в личную жизнь при проведении исследований?

Как этический комитет оценивает этичность вторжения в личную жизнь участников?

Какие меры должны приниматься для защиты конфиденциальности данных участников?

Приведите пример исследования, где риск психологического ущерба или нарушения конфиденциальности был особенно высок.

5. По оценке ожидаемой пользы:

Какие критерии используются для определения ожидаемой пользы исследования?

Как оценивается польза для отдельных участников и для общества в целом?

В чём разница между прямой терапевтической пользой для участника и косвенной пользой для науки или медицины?

Как учитывается возможность получения пользы от исследования уязвимыми группами (дети, беременные, пожилые люди)?

Приведите пример исследования, где ожидаемая польза была ключевым аргументом в его этической одобрении.

6. По роли этических комитетов:

Что такое этический комитет (ЭК) и каковы его основные функции?

Какие документы должны предоставляться в ЭК для одобрения исследования?

Как ЭК контролирует соблюдение этических норм в ходе исследования?

В чём заключается независимость этического комитета и почему это важно?

Приведите пример ситуации, когда ЭК мог бы отклонить исследование из-за этических нарушений.

7. По особым группам участников:

Какие группы участников считаются уязвимыми с этической точки зрения?

Какие дополнительные меры защиты требуются для детей, беременных женщин, пациентов с психическими расстройствами?

Как регулируется участие в исследованиях лиц, не способных дать информированное согласие (например, пациентов в коме)?

В чём заключается этическая сложность исследований с участием заключённых?

8. По международным стандартам и нормативным актам:

Назовите ключевые международные документы, регулирующие этику исследований на людях.

В чём заключается значение Хельсинской декларации и Конвенции о защите прав человека и биомедицине?

Как российские нормативные акты (например, Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств») соотносятся с международными стандартами?

Приведите пример этического нарушения в истории медицины и его влияние на развитие этических норм.

20. Периодическая экспертиза и мониторинг данных. Форма сообщения.

Документация. Документальная форма информированного согласия (лично подписанная)

Цель занятия

сформировать у обучающихся понимание принципов периодической экспертизы, мониторинга данных в клинических исследованиях, требований к оформлению документации и документальной форме информированного согласия.

Ход занятия

Периодическая экспертиза и мониторинг данных. Форма сообщения. Документация. Документальная форма информированного согласия (лично подписанная).

Контрольные вопросы

1. По периодической экспертизе и мониторингу данных:

Что такое периодическая экспертиза клинического исследования? Как часто она проводится и кто её осуществляет?

Какие аспекты исследования проверяет независимый этический комитет (ЭК) в ходе периодической экспертизы?

Что входит в понятие «мониторинг клинического исследования»? Каковы его цели и задачи?

Какие действия предпринимает организатор исследования при обнаружении серьёзных или повторяющихся нарушений в ходе мониторинга или аудита?

В чём разница между мониторингом и аудитом клинического исследования?

2. По формам сообщений и документации:

Какие виды сообщений о ходе клинического исследования предусмотрены нормативными актами (например, о завершении, приостановлении или прекращении)?

По какой форме оформляется сообщение о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования лекарственного препарата? Кто и в какие сроки должен его направлять?

Перечислите ключевые документы, которые должны прилагаться к протоколу клинического исследования.

Что такое индивидуальная регистрационная карта (ИРК) и какие данные в неё вносятся?

Какие требования предъявляются к хранению и обработке данных клинического исследования?

3. По информированному согласию:

Что подразумевается под информированным согласием в контексте клинических исследований? В чём заключается его значение?

В какой форме должно быть получено информированное согласие согласно международным и российским стандартам?

Какие обязательные элементы должна содержать форма информированного согласия?

В каких случаях информированное согласие может быть получено от законного представителя субъекта исследования?

Как оформляется информированное согласие, если субъект не способен читать или писать? Какова роль свидетеля в этом процессе?

4. По этическому контролю и документации:

Какие документы обязан предоставить исследователь в этический комитет для первичного рассмотрения клинического исследования?

В чём заключается роль этического комитета в контроле за ходом исследования?

Какие меры могут принять этический комитет или организатор исследования при выявлении нарушений в ходе экспертизы или мониторинга?

Как обеспечивается конфиденциальность данных участников исследования?

Приведите пример ситуации, когда этический комитет может потребовать от организатора исследования предоставить участнику дополнительные сведения об исследовании.

5. По международным и российским стандартам:

Какие международные документы регулируют вопросы документации, информированного согласия и этического контроля в клинических исследованиях?

В чём заключается значение Хельсинской декларации в контексте обсуждаемых вопросов?

Какие требования к информированному согласию и документации установлены в Приказах Минздрава РФ (например, в Приложении 5 к Приказу от 17 января 2025 г. №13н)?

Как соотносятся российские нормативные акты (например, Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств») и международные стандарты в части периодической экспертизы и мониторинга данных?

Дополнительные вопросы для углублённого изучения:

Как влияет цифровизация на процессы мониторинга данных и оформления документации в клинических исследованиях?

Какие этические дилеммы могут возникнуть при получении информированного согласия от уязвимых групп (дети, пациенты с психическими расстройствами)?

В чём заключаются особенности документирования в многоцентровых исследованиях?

Перечень основной и дополнительной литературы, необходимой для освоения дисциплины

Перечень основной литературы

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г., №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» - Доступ в системе «Консультант плюс».
2. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.05.2020 № 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения» - Доступ в системе «Консультант плюс».
3. Современное биомедицинское право : учебник / А. В. Александрова, Л. Н. Берг, М. А. Болков [и др.]. — Москва : Проспект, 2023. — 479 с. — ISBN 978-5-392-39209-4. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/399038>

Перечень дополнительной литературы

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» - Доступ в системе «Консультант плюс»
2. Клинические исследования : учебно-методическое пособие / П. Г. Мадонов, Д. А. Яхонтов, Л. Д. Хидирова, Ю. О. Останина. — Новосибирск : НГМУ, 2022. — 32 с. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/380333> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. пользователей.
3. Каплан-Солмз, К. Клинические исследования в нейропсихоанализе. Введение в глубинную нейропсихологию : монография / К. Каплан-Солмз, М. Солмз ; под научной редакцией А. Ш. Тхостова ; перевод с английского К. А. Лемешко. — 2-е изд. — Москва : Академический Проект, 2020. — 272 с. — ISBN 978-5-8291-2732-9. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/133327> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. пользователей.

4. Оленко, Е. С. Система крови. Состав, свойства и функции. Основные клинические симптомы и синдромы. Лабораторно-инструментальные методы исследования : учебное пособие / Е. С. Оленко, С. И. Киреев. — Саратов : СГУ, 2023. — 72 с. — ISBN 978-5-292-04833-6. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/403667> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. пользователей.
5. Гнездилова, Л. А. Клиническая диагностика : учебное пособие / Л. А. Гнездилова, И. С. Жеребцов. — Москва : МГАВМиБ им. К.И. Скрябина, 2023 — Часть 1 : Общие клинические исследования животных, исследование дыхательной и сердечно-сосудистой систем — 2023. — 44 с. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/392810> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. пользователей.
6. Яхонтов, Д. А. Этюды доказательной медицины : учебное пособие / Д. А. Яхонтов. — Новосибирск : НГМУ, 2022. — 240 с. — ISBN 978-5-85979-333-2. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/291221> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. пользователей.
7. Медицинское право : учебник / под редакцией С. В. Агиевец, Г. А. Василевича. — Минск : Вышэйшая школа, 2022. — 336 с. — ISBN 978-985-06-3428-3. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/275690> (дата обращения: 05.02.2026). — Режим доступа: для авториз. Пользователей
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» - Доступ в системе «Консультант плюс»
9. Приказ Роспотребнадзора от 08.05.2013 № 287 «Об утверждении Ведомственной программы Роспотребнадзора реализации принципов надлежащей лабораторной практики (НЛП) в области неклинических лабораторных исследований в деятельности испытательных центров (лабораторий)» - Доступ в системе «Консультант плюс».
10. ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» - Доступ в системе «Консультант плюс».
11. ГОСТ 31890-2012. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках (введен в действие Приказом Росстандарта от 27.12.2012 № 2157-ст) - Доступ в системе «Консультант плюс».