

ОРГАНИЗАЦИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ОРГАНИЗАЦИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ
ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО
НАЗНАЧЕНИЯ

**ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ
ОДНОЙ ИЗ ОСНОВНЫХ, ЕСЛИ НЕ ОСНОВНОЙ СФЕРОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ
МЕДИКО – БИОЛОГИЧЕСКИХ СТРУКТУР КАК АКАДЕМИЧЕСКОЙ,
ТАК И УНИВЕРСИТЕТСКОЙ ОТРАСЛИ.
КРОМЕ ТОГО, ЭТО ОДИН ИЗ ОСНОВНЫХ ИСТОЧНИКОВ
ПОЛУЧЕНИЯ
ФИНАНСИРОВАНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВСЕМ
СТАТЬЯМ**

Основные этапы создания медицинского продукта любого вида и назначения

Ответственность разработчика

Проработка по аналогам

Синтез молекул

Очистка и паспортизация молекул

Наработка стандартного по составу небольшого количества субстрата

Аппроксимальный скриннинг

Отбор перспективных молекул

Наработка субстрата в необходимом для испытания количестве

Определение специфической активности вещества

Определение явных побочных эффектов, отсев

Проведение собственных доклинических тестовых испытаний,
согласно госпрограмме, отсев

Создание лекарственной формы

Предоставление продукта и документации для контрольных испытаний
и разрешения на производство

Ответственность контрольно-разрешительных инстанций (Департамент госконтроля качества, эффективности и безопасности лекарственных ср-в, Научный центр экспертизы и госконтроля лекарственных средств, Фарм. комитет).

Соответствие документов

Организация и проведение протокольных испытаний

Проведение всех фаз клинических испытаний

Валидация готовых конкретных лекарственных форм

Контроль за результатами применения в здравоохранении

Контроль за производством и соблюдением технологий

В связи с широчайшим распространением дженериков, то есть аналогов оригинальных препаратов, производимых другими компаниями и даже в других странах под своими названиями, важным испытательным элементом становится определение **биоэквивалентности** такого аналога в стране регистрации

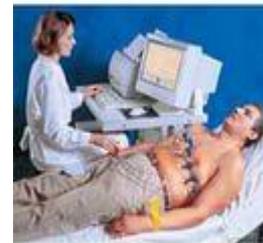
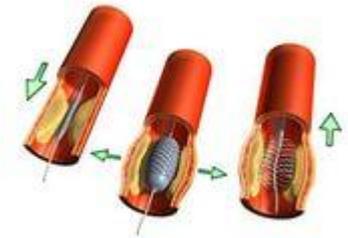
Биоэквивалентность означает, что активный ингредиент воспроизведенного препарата всасывается в организм с аналогичной скоростью и в том же количестве, как и в оригинальном продукте. Биоэквивалентность гарантирует, обеспечение аналогичного терапевтического эффекта дженерика по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом

Главными критериями биоэквивалентности являются следующие: количество и скорость всасывания активного вещества, время наступления максимальной концентрации в плазме, ее величина, распределение лекарства по организму, способ и скорость выведения лекарства.

Исследуемые лекарственные средства вводятся в одинаковых дозировках.

ТЕ ЖЕ ЭТАПЫ ПРОХОДЯТ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ .

Особенностью является контроль механических, химических свойств материалов и изделий в целом, также определение безопасности аппаратов, инструментов , материалов, то есть того, что является изделиями медицинского назначения для пациентов и персонала
В первую очередь определяют электро -и радиационную безопасность .



Доклинические испытания изделий медицинского назначения проходят в два этапа:



1. Стендовые испытания изделий в соответствии с предназначением



2. Испытания токсичности и специфического воздействия на живой организм с использованием лабораторных животных



По той же программе испытывают бытовые приборы и аппараты
Это колоссальный рынок и арена жестокой борьбы



Федеральный закон
«О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ»

Статья 36. Доклинические исследования лекарственных средств

1. Целью доклинических исследований лекарственных средств является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств.

2. Доклинические исследования лекарственных средств проводятся организациями-разработчиками лекарственных средств по правилам лабораторной практики, утвержденным федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств.

(в ред. Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ)

3. Доклинические исследования лекарственных средств проводятся по утвержденному плану с ведением протокола и составлением отчета, в которые заносятся результаты доклинических исследований лекарственных средств. Организация-разработчик лекарственных средств выдает заключение о возможности проведения в дальнейшем клинических исследований лекарственных средств.

Контроль за соблюдением правовых и этических норм использования животных при проведении доклинических исследований лекарственных средств осуществляется соответственно федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств.

(в редакции федерального закона от 22.08.2004 №122-ФЗ).

**Федеральный закон от 22.12.2014 №429-ФЗ
«О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении
лекарственных средств»**

Статья 11

2. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти

5. Проведение проверок соблюдения правил надлежащей лабораторной практики и правовых норм использования животных при проведении доклинических исследований лекарственных средств для медицинского применения осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти

ТАКИМ ОБРАЗОМ,
В ОСНОВУ ПРОВЕДЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ
ПОЛОЖЕНЫ ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ
ПРАКТИКИ GLP

КОНКРЕТНЫЕ МЕТОДИКИ И РЕГЛАМЕНТЫ ОПРЕДЕЛЕННЫ
ДОСТАТОЧНО СТРОГО И ПОДРОБНО ИЗЛОЖЕНЫ
В СООТВЕТСТВУЮЩИХ РУКОВОДСТВАХ



ОЧЕНЬ ВАЖНЫМ МОМЕНТОМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ГРАМОТНОГО
ПОЛНОЦЕННОГО ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ , ДА И ДЛЯ
ПРОВЕДЕНИЯ ЛЮБОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ЯВЛЯЕТСЯ ПРАВИЛЬНО ВЫБРАННОЕ **РЕФЕРЕНТНОЕ (КОНТРОЛЬНОЕ)**
ЗНАЧЕНИЕ И ОБЪЕКТ.

ЭТО ОТНОСИТСЯ К ВЕЩЕСТВУ, ГРУППЕ ВОЗДЕЙСТВИЙ,
ОПЕРАЦИЙ И Т.Д. В ДАННОМ СЛУЧАЕ В КАЧЕСТВЕ
ВЕЩЕСТВА СРАВНЕНИЯ (КОНТРОЛЯ) ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, КОТОРЫЙ ,КАК ПРАВИЛО ,УЖЕ
ПРИМЕНЯЕТСЯ И СВОЙСТВА КОТОРОГО ИЗВЕСТНЫ.

Доклинические исследования безопасности стандартны и складываются из следующих разделов:

Изучение общетоксического действия

Оценка алергизирующих свойств

Оценка иммунотоксического действия

Изучение репродуктивной токсичности

Оценка мутагенных свойств

Оценка канцерогенных свойств фармакологических веществ и лекарственных средств

Изучение общетоксического действия противоопухолевых веществ

Изучение безопасности лекарственных средств, полученных на основе биотехнологии

На основании результатов доклинических токсикологических экспериментов делается

Заключение о безопасности применения лекарственных средств в клинике, то есть разрешается переход к клиническим испытаниям.

Что же представляют собой эти разделы ?

Изучение общетоксического действия позволяет решить следующие задачи:

1. Определить переносимые и токсические дозы фармакологического вещества.

2. Выявить наиболее чувствительные к изучаемому фармакологическому веществу органы и системы организма, характер и степень патологических изменений в них, а также исследовать обратимость вызываемых повреждений.

3. Изучить зависимость токсических эффектов от дозы и длительности применения фармакологического вещества.

Соответственно этим задачам исследование общетоксического действия подразделяется на два этапа:

1. Изучение "острой" токсичности фармакологического средства при однократном или дробном введении через короткие (не более 3—6 ч) интервалы в течение суток.

2. Изучение "хронической" токсичности при повторном длительном введении (продолжительность введения определяется предполагаемым курсом клинического применения).

ИССЛЕДОВАНИЕ КАК ОСТРОЙ, ТАК И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ
ПОДРАЗУМЕВАЕТ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕ МЕНЕЕ ДВУХ ВИДОВ
ЖИВОТНЫХ

СЛЕДУЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ГРЫЗУНОВ И НЕ ГРЫЗУНОВ

КОЛИЧЕСТВО ЖИВОТНЫХ В ГРУППЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ДОСТАТОЧНЫМ
ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ БЫЛИ СДЕЛАНЫ СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНЫЕ
ВЫВОДЫ

ПРИ ЭТОМ СЛЕДУЕТ ПРИНИМАТЬ ВО ВНИМАНИЕ ТАКЖЕ ЕДИНИЧНЫЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ, КОТОРЫЕ МОГУТ МАНИФЕСТИРОВАТЬ ОСОБОЕ
ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ОПРЕДЕЛЕННЫХ
УСЛОВИЯХ, ЧТО МОЖЕТ ПОВЛЕЧЬ ЗА СОБОЙ ВЕСЬМА
СЕРЬЕЗНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ В БУДУЩЕМ.

Продолжительность введения фармакологического вещества при изучении хронической токсичности зависит от предполагаемой длительности при применении в клинике

Продолжительность введения фармакологического вещества экспериментальным животным в зависимости от длительности его применения у человека

Длительность применения препарата у человека	Длительность введения фармакологического вещества животным
Однократное введение	5—7 дней
2—6 дней	14 дней
7—14 дней	1 мес
15—30 дней	2—4 мес
1—6 мес	6—12 мес

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ИСПЫТЫВАЕМОГО ВЕЩЕСТВА ДОЛЖНА
СООТВЕТСТВОВАТЬ ФОРМЕ, ПРИМЕНЯЕМОЙ В КЛИНИКЕ

ДОЗА ВЕЩЕСТВА ПЕРЕСЧИТЫВАЕТСЯ НА КИЛОГРАММ (РЕЖЕ ГРАММ)
МАССЫ ТЕЛА ИЛИ (ЕЩЕ РЕЖЕ) В ПЕРЕСЧЕТЕ НА ЕДИНИЦУ
ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА.

**ВАЖНО ЗАПОМНИТЬ, ЧТО НЕЗАВИСИМО ОТ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ВЕЩЕСТВА, И СПОСОБА ЕГО ВВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫМ
ЖИВОТНЫМ, ПАЦИЕНТАМ ИЛИ ИСПЫТУЕМЫМ
ОБЯЗАТЕЛЬНО СЛЕДУЕТ УКАЗЫВАТЬ ДОЗИРОВКУ В ВИДЕ
КОЛИЧЕСТВА В МИЛЛИГРАММАХ (РЕЖЕ В БОЛЕЕ МЕЛКИХ
ЕДИНИЦАХ) НА КИЛОГРАММ МАССЫ ТЕЛА.
БЕЗ ТАКОГО УКАЗАНИЯ СВЕДЕНИЯ БЕСПРЕДМЕТНЫ И
НЕИНФОРМАТИВНЫ**

МГ/КГ

АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА, АЛЛЕРГЕННОСТЬ

Под алергизирующими свойствами понимают способность того или иного вещества вызывать при введении в организм состояние повышенной чувствительности (гиперчувствительность, сенсбилизация), в основе которой лежат различные иммунопатологические механизмы:

Изучение сенсibiliзирующих свойств нового фармакологического средства, относящегося к известному фармакологическому классу, проводят в сравнении со стандартным лекарственным средством.

При необходимости изучения неоригинального фармакологического средства исследование, как правило, проводят в сравнении с оригинальными образцами.

ИММУНОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Под иммунотоксическим действием традиционно понимают модифицирующее влияние ксенобиотиков и лекарственных средств на иммуногенез, включая иммуносупрессию и гиперстимуляцию иммунитета, способное привести к снижению резистентности организма к инфекции, повышению риска онкологических заболеваний, развитию аутоиммунной патологии и АЛЛЕРГИЗАЦИЮ ОРГАНИЗМА

Обязательному тестированию на иммунотоксичность должны подвергаться новые, оригинальные фармакологические средства, а также известные лекарственные средства, для которых отсутствуют данные об изучении иммунотоксичности, рекомендуемые:

- а) для применения длительными повторными курсами;
- б) для применения в детской практике, а также для лечения беременных женщин и при назначении в период лактации;
- в) в качестве профилактических средств и контрацептивов;
- г) для использования без назначения врача среди широких слоев населения.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Исследования по выявлению репродуктивной токсичности включают:

- изучение влияния на генеративную функцию;
- изучение эмбрио- и фетотоксического действия, регистрируемых а антенатальном и постнатальном периодах развития.

МУТАГЕННОСТЬ ПОДРАЗУМЕВАЕТ ОЦЕНКУ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА НА ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ БОЛЬНОГО ПОЭТОМУ НАИБОЛЕЕ АКТУАЛЬНО ЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ТЕХ СЛУЧАЯХ, КОГДА ЛЕЧЕНИЮ БУДУТ ПОДВЕРГНУТЫ БЕРЕМЕННЫЕ И ДЕТИ.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛИТЕЛЬНО И ТРЕБУЕТ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКЦИИ, ПОЭТОМУ В ПРАКТИКЕ ЧАЩЕ ВСЕГО ИСПОЛЬЗУЮТ МИНИМАЛЬНЫЙ НАБОР МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВ НА МУТАГЕННОСТЬ,

А ИМЕННО: 1) УЧЕТ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ ИЛИ МИКРОЯДЕР В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЛЕКОПИТАЮЩИХ И 2) УЧЕТ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В КАЧЕСТВЕ ТЕСТ-ОБЪЕКТА МИКРООРГАНИЗМОВ ИЛИ ДРОЗОФИЛ.

Мутационный тест на *Salmonella typhimurium* (тест Эймса)

ЯРКИЙ ПРИМЕР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИНЦИПА ТРЕХ R - REPLACEMENT

КАНЦЕРОГЕННОСТЬ

Обязательному тестированию на канцерогенность должны подвергаться вновь синтезируемые ЛС, рекомендуемые:

- в качестве профилактических, лечебно-косметических, репеллентных средств и контрацептивов;
- для применения в течение всей жизни длительными (более 15 дней) повторными курсами;
- для использования без назначения врача среди широких слоев населения;
- для применения в детской практике, а также для лечения беременных женщин и в период лактации.

ДЛЯ ОЦЕНКИ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ИСПЫТУЕМОГО ВЕЩЕСТВА
ОНО ВВОДИТСЯ
МЫШАМ В ТЕЧЕНИЕ 18 МЕСЯЦЕВ А КРЫСАМ В ТЕЧЕНИЕ 24 МЕСЯЦЕВ
ТАКОЕ ДЛИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДОСТАТОЧНО СЛОЖНО ДЛЯ
ПРАКТИЧЕСКОГО

Вопрос о возможности перехода к клиническим испытаниям ФС с точки зрения его канцерогенной безопасности может решаться на основании краткосрочных скрининговых тестов (КСТ), а не после получения результатов 2—3-летних экспериментов по индукции опухолей у животных, которые в случае недостаточной эффективности ФС в клинике могут оказаться ненужными.

Одним из интегральных показателей канцерогенной активности агента может служить его способность озлокачивать клетки в культуре, что используется в ряде КСТ.

побочные и токсические эффекты у противоопухолевых препаратов отмечаются гораздо чаще, чем при других видах лекарственной терапии. При этом для противоопухолевых лекарств характерны и специфические осложнения: отсроченная токсичность, характеризующаяся скрытым (латентным) периодом в проявлении токсического действия, большим разнообразием и сложностью ее выявления; отсутствие избирательной токсичности; местнораздражающее действие, эмбриотоксичность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность, функциональная кумуляция, нейротоксичность и иммунотоксичность. Поэтому лечение онкологических больных химиопрепаратами сопровождается различными по своим проявлениям токсическими и побочными эффектами.

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

○ - ОЦЕНИВАЮТ

БОЛЕЕ ТЩАТЕЛЬНО И ВСЕСТОРОННЕ, ЧЕМ ОБЫЧНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ В СИЛУ

ИХ САДЕБНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ИО ПРИМЕНЕНИИ БО

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ НЕОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (BIOSIMILAR)

GUIDELINES ON EVALUATION OF SIMILAR BIOTHERAPEUTIC
PRODUCTS (SBPs). *WHO, Expert Committee on Biological Standardization, 19
to 23 October 2009*

КАЧЕСТВО

Физико-химические свойства

Биологическая активность

Иммунохимические свойства

Профиль примесей

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

In vitro

In vivo

Фармакодинамика

Субхроническая токсичность с токсикокинетикой

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка безопасности фармакологических веществ на стадии доклинического изучения является неотъемлемой частью комплекса исследований, необходимых для передачи потенциального лекарственного препарата на клиническое изучение.

Важнейшие вопросы, возникающие при этом, касаются экстраполяции на человека результатов, полученных в хронических токсикологических экспериментах на животных. Поэтому разработаны методики, позволяющие уже на стадии доклинического изучения нового потенциального лекарственного средства прогнозировать безопасные дозы и курс его применения с достаточно высокой степенью достоверности.

у каждого вида экспериментальных животных определяют органы-мишени, наиболее чувствительные к данному препарату. Рассчитывают суммарную дозу в миллиграммах на 1 кг массы тела животного, вызывающую изменения структуры ткани органа, даже те, которые носят обратимый характер. Затем необходимо пересчитать эту суммарную дозу с экспериментальных животных на человека. Известно, что чем меньше размеры млекопитающего, тем больше отношение поверхности его тела к массе и выше скорость окислительных процессов. ┌

Таблица 1. Соотношение между массой и площадью поверхности тела человека и экспериментальных животных

Объект исследования	Масса тела (г)	Поверхность тела (см ²)	Поверхность тела/масса тела (см/кг)
Человек	70 000	18 000	257
Кролик	1500	1240	826
Морская свинка	400	480	1200
Крыса	200	304	1517
Мышь	20	61	3050

Таблица 2. Коэффициенты пересчета (Кп) доз (мг/кг) с животного на человека

Вид животного	Кп
Мышь	11,8
Крыса	5,9
Морская свинка	4,7
Кролик	3,2

При

пересчете дозы с животных на человека более точным было бы определение суммарной дозы не в мг/кг, а в см/кг. Однако это неудобно, поэтому на основании соотношения между массой тела и площадью его поверхности человека и экспериментальных животных (табл. 1) нами предложены коэффициенты пересчета (K_p) дозы с отдельного животного на человека (табл. 2).

Таким образом, с помощью этого коэффициента расчетным методом определяется суммарная доза для человека, адекватная аналогичной дозе, вызывающей патологические изменения в органе-мишени.

Далее, разделив эту суммарную дозу (в мг/кг) на суточную дозу препарата для человека в клинике, указанную в инструкции по клиническому изучению, получаем расчетный безопасный курс (РБК) применения в клинике.

$$\text{Расчетный безопасный курс (РБК) в днях} = \frac{\text{Суточная экспериментальная доза} \times \text{курс (мг/кг) (дни)}}{\text{Суточная доза для человека} \times \text{Кп (мг/кг)}}$$

На основании соотношения РБК препарата и курса его применения в клинике, заложенного в проекте инструкции для клинического изучения или применения, вычисляется индекс безопасности (ИБ), величина которого может служить критерием безопасного применения препарата в клинике.

$$\text{Индекс безопасности (ИБ)} = \frac{\text{Расчетный безопасный курс (РБК)}}{\text{Клинический курс (КК)}}$$

Чем выше эта величина, тем безопаснее лекарственное средство. Ко-

Таблица 3. Классификация опасности лекарственных препаратов

I класс (высокоопасные)	—	ИБ < 1
II класс (умеренно опасные)	—	ИБ от 1 до 5
III класс (малоопасные)	—	ИБ > 5

ТРЕБОВАНИЯ К ДОКЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ (РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ)

□ **Общий технический документ (СТД) является международным правилом оформления регистрационного досье. Досье состоит из пяти модулей:**

- 1. Административные данные.**
- 2. Резюме по качеству, доклиническое и клиническое обоснование.**
- 3. Химические, фармацевтические и биологические сведения о соединениях.**
- 4. Подробные отчеты о доклинических исследованиях**
- 5. Доклиническое резюме (могут требоваться научные публикации).**

□ **В РФ органом экспертизы качества, эффективности и безопасности ЛС является ФГБУ «НЦЭСМП» (Научный центр экспертиз средств медицинского применения). Фармакологический комитет МЗ РФ также обеспечивает контрольные функции и является экспертным органом МЗ.**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ: ЕГО ФУНКЦИИ И ЗАДАЧИ

К основным функциям касательно данных доклинических работ относятся (из Положения о Фармкомитете):

3.1. Экспертиза документации на новые лекарственные средства.

3.2. Экспертиза документации на препараты инсулина.

3.7. Внесение предложений по совершенствованию Правил проведения качества лабораторных испытаний в РФ.

Задачи:

- 1. Оценка результатов экспериментальных исследований новых фарм. средств с целью определения возможности и целесообразности разрешения их клинических испытаний.**
- 2. Клинические испытания и оценка результатов.**

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Основным регламентирующим документом является

- Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 **«Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ»** (утверждено МЗ РФ 29 декабря 1998 г.);

Фаза I. Первый опыт применения нового активного вещества у человека. Чаще всего исследования проводятся на добровольцах (взрослые здоровые мужчины). Главная цель исследований – решить, стоит ли продолжать работу над новым препаратом, и, если удастся, установить дозы, которые будут использоваться у пациентов во время II фазы клинических исследований. В ходе этой фазы исследователи получают предварительные данные о безопасности нового препарата и впервые описывают его фармакокинетику и фармакодинамику у человека.

Иногда невозможно провести исследования I фазы у здоровых добровольцев из-за токсичности данного препарата (лечение онкологических заболеваний, СПИДа). В этом случае проводятся нетерапевтические исследования с участием пациентов с этой патологией в специализированных учреждениях.

Исследования биоэквивалентности на добровольцах

Комиссией по клинической фармакологии и этическим аспектам Фармакологического государственного комитета (ФГК) РФ разработаны методические указания *«Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств»* от 10 июля 2004 г.

После того, как фирма-производитель изъявила желание зарегистрировать лекарственный препарат – дженерик, ФГК Министерства Здравоохранения России принимает решение о необходимости проведения исследований по биоэквивалентности представленного препарата в сравнении с уже зарегистрированным и хорошо известным препаратом в одной и той же дозе на здоровых добровольцах.

Фаза II. Обычно это первый опыт применения у пациентов с заболеванием, для лечения которого предполагается использовать препарат. Вторая фаза делится на IIa и IIb. Фаза IIa – это терапевтические пилотные исследования (pilot studies), т.к. полученные в них результаты обеспечивают оптимальное планирование последующих исследований. Фаза IIb – это более обширные исследования у пациентов с заболеванием, которое является основным показанием к назначению нового лекарственного средства. Главная цель – доказать эффективность и безопасность препарата. Результаты этих исследований (pivotal trial) служат основой для планирования исследований III фазы.

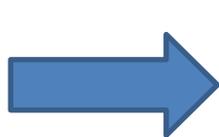
Фаза III. Многоцентровые испытания с участием больших (и, по возможности, разнообразных) групп пациентов (в среднем, 1000-3000 человек). Основная цель – получение дополнительных данных о безопасности и эффективности различных форм препарата, о характере наиболее частых нежелательных реакций и т.п. Чаще всего клинические исследования этой фазы – двойные слепые контролируемые, рандомизированные, а условия исследований максимально приближены к обычной реальной рутинной медицинской практике. Данные, полученные в клинических исследованиях III фазы, являются основой для создания инструкций по применению препарата и для решения о его регистрации.

Фаза IV. Исследования проводятся после начала продажи препарата с целью получить более подробную информацию о длительном применении в различных группах пациентов и при различных факторах риска и, таким образом, более полно оценить стратегию применения лекарственного средства. В исследовании принимает участие большое количество пациентов, это позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные явления.

Если лекарственное средство собираются применять по новому показанию, ещё не зарегистрированному, то для этого проводятся дополнительные исследования, начиная с фазы II.

Фаза	Количество пациентов	Основные задачи
Фазы клинических исследований		
I	20-80	Первое опыт применения нового активного вещества у человека, оценка токсичности и безопасности, определение параметров фармакокинетики
II	100-800	Установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования, оценка безопасности
III	1000-4000	Подтверждение данных об эффективности и безопасности, сравнительные исследования со стандартными препаратами
IV	Десятки тысяч	Дальнейшей изучение эффективности для оптимизации применения препарата, долгосрочные исследования безопасности, оценки редких нежелательных лекарственных реакций

МОНОЦЕНТРОВЫЕ



МУЛЬТИЦЕНТРОВЫЕ



ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Основополагающим документом, определяющим этические принципы проведения биомедицинских исследований с участием людей, является Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА). гласит: *«При проведении любого исследования с участием людей в качестве субъектов каждый потенциальный субъект исследования должен быть надлежащим образом проинформирован о целях, методах, ожидаемой пользе и возможном риске исследования, а также о неудобствах, которые могут быть вызваны экспериментом.. Врач должен получить такое согласие – свободное и информированное – от субъекта исследования, желательно в письменном виде».*

Информированное согласие (ИС) – процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования.

Правильно составленное ИС должно содержать в себе следующие разделы:

- положение о том, что предполагается проведение научного исследования;
- цели клинического испытания;
- виды лечения (включая плацебо) и вероятность случайного распределения пациентов между различными видами лечения;
- описание процедур исследования;
- обязанности пациентов, участвующих в испытании;
- предсказуемый риск, возможные неудобства;
- ожидаемая польза;
- альтернативные методы лечения (преимущества и недостатки);
- компенсации за ущерб здоровью;
- условия оплаты участникам за участие в исследовании (если предусмотрено);
- возможные расходы субъекта в ходе исследования;
- положение о добровольности участия в исследовании;
- возможность отказа от участия в исследовании в любое время без неблагоприятных последствий;
- конфиденциальность информации и гарантия того, что имена участников исследования не будут указаны при публикации результатов исследования;
- возможность проведения проверок (при соблюдении конфиденциальности) представителями официальных инстанций;
- имена и телефоны контактных лиц;
- ожидаемая продолжительность участия в исследовании;
- приблизительное (планируемое) количество участников исследования;
- предупреждение о том, является ли участие в исследовании препятствием для участия в других программах.

Клинические исследования, имеющие целью определение безопасности лекарственных средств или иных субстанций или изделий, контактирующих прямо или опосредованно с людьми или живой природой, включая в общем и все биомедицинские исследования, подразделяются на несколько видов.

Основными являются:

РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ

И

ПРОСПЕКТИВНЫЕ

В **ретроспективных** исследованиях оцениваются события, которые уже произошли. Иногда исследование включает только изучение существующих официальных или частных документов. В этом случае ЭК может освободить исследование от экспертизы, провести экспертизу в ускоренном порядке или назначить полноценную экспертизу в зависимости от характера исследования и политики ЭК. Следует учитывать, что исследование письменных источников, проводимое без предварительного согласия испытуемых, затрагивает соображения неприкосновенности личной жизни и должны быть рассмотрены с этической стороны.

В **проспективных** исследованиях вначале составляется план исследования, определяется дизайн, порядок сбора данных и статистической обработки, а затем проводится само исследование. Проспективные исследования с участием людей должны подвергаться этической экспертизе ЭК.

Несравнительные и сравнительные исследования.

В **несравнительных** клинических исследованиях исследуемое лечение ни с чем не сравнивается. Обычно анализируется динамика какого-либо показателя (например, изменение уровня общего холестерина при применении какого-то гипотензивного препарата) к концу периода лечения.

Однако большинство крупных клинических исследований планируются и выполняются как **сравнительные** (например, сравнение исследуемого препарата с другим активным веществом или с плацебо).
Проходят экспертизу ЭК

Контролируемые исследования.

Исследование является контролируемым, когда исследуемый препарат сравнивают с группой сравнения (контрольной группой). Группой сравнения может быть другое активное лечение – имеющее уже известную эффективность и переносимость; плацебо ; другая доза или лекарственная форма того же препарата; отсутствие лечения; рутинная терапия (лечение, не оговорённое Протоколом исследования) или исторический контроль.

Контролируемые исследования, как и любые другие проспективные исследования, подвергаются этической экспертизе со стороны ЭК.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Происходит от английского слова RANDOM – СЛУЧАЙНЫЙ

При этом исследовании никто до последнего момента не знает

о точном методе операции, исследования или схеме лечения,

врач вскрывает конверт

Больной информирован , но только о важных для него моментах



Плацебо в клинических исследованиях лекарственных средств.

Причины, по которым в исследования включают группу, получающую плацебо:

- Контроль психологических аспектов участия в клиническом испытании.
- Возможность корректно интерпретировать полученные данные и сделать правильные выводы об эффективности и безопасности лекарственного средства

Плацебо-эффект – изменения в состоянии организма, вызванные самим фактом приёма лекарственного средства, вне зависимости от его действующего начала.

разъяснения к статье 29 декларации всемирной медицинской ассоциации гласят: «Настоящим ВМА подтверждает свою позицию в отношении того, что решения о проведении **плацебо-контролируемых исследований должно приниматься с крайней осторожностью**, и что в целом данная методология может использоваться только в отсутствие апробированных методов терапии.

Однако проведение плацебо-контролируемых исследований может быть оправдано с этической точки зрения даже при существовании апробированных методов лечения при наличии следующих обстоятельств: когда существуют убедительные научно обоснованные методологические причины необходимости использования плацебо для определения эффективности либо безопасности исследуемого профилактического, диагностического или терапевтического метода; или когда исследуется профилактический, диагностический или терапевтический метод для нетяжелых заболеваний, и **применение плацебо не приведет к повышению риска причинения серьёзного либо необратимого ущерба здоровью**. Все иные положения Хельсинкской Декларации должны строго соблюдаться, особенно в отношении необходимости проведения соответствующей этической и научной экспертизы».

Некоторые виды исследований поведения человека включают **только наблюдение за людьми в общественных местах** (например, наблюдение за покупательскими привычками или еды). Исследователь не вмешивается в ход событий, он со стороны анализирует их естественное течение. Когда испытуемые являются совершеннолетними, исследования такого типа могут освобождаться от экспертизы Этическим комитетом (ЭК) за исключением случаев, когда:

- получаемая информация записывается исследователями таким образом, что позволяет, непосредственно или косвенно, идентифицировать испытуемых;
- обнародование ответов испытуемых может повлечь за собой риск уголовной или гражданской ответственности испытуемых, нанести ущерб их финансовому положению, положению на работе или репутации..

В этих случаях **разрешение обязательно**

Исследования при помощи опросов, анкетирования и интервью.

Опросы анкетирования и интервью обычно применяются в таких общественных биомедицинских научных дисциплинах, как эпидемиология антропология, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, психология и социология. Исследования, включающие опросы и интервьюирование детей должны подлежать тщательной экспертизы ЭК.

Исследования на студентах и служащих.

Студенты. Если ожидается участие студентов в исследовании, ЭК должен рассмотреть возможность включения в свой состав студента или проведения при необходимости консультаций со студентами.

Служащие. В случае с осуществлением исследовательских программ с привлечением служащих, возникает вопрос о том, насколько принятое решение может отразиться на оценке трудовой деятельности и продвижении по службе. Также может быть сложно, сохранить конфиденциальность личной или медицинской информации в том случае, если участниками исследования являются служащие, а исследователем - работодатель

Исследования на людях с нарушениями психики и органов чувств

Исследования с привлечением субъектов с психическими нарушениями одобряются лишь в том случае, если:

- они представляют собой единственную подходящую для исследования группу населения;
- целью исследования является вопрос, непосредственно касающийся именно этой группы населения;
- проведение исследования влечёт за собой не более чем минимальный риск.
- Информированное согласие дается в таком случае опекуном

Исследования на пожилых людях

В соответствии с общим мнением, пожилые люди представляют собой разнородную по характеру популяцию, которая, как правило, не требует какой-либо специальной защиты, за исключением двух случаев:

- лица с когнитивными нарушениями; **нем. *kognitiv*, фр. *cognitif* лат. *cōgnōscere* понимать, сознавать**
- лица, находящиеся в специализированных лечебных учреждениях.

Исследования на военнослужащих

Действующий в России закон «О лекарственных средствах» запретил проведение клинических испытаний лекарственных средств на военнослужащих. Исследования на военнослужащих можно инициировать и проводить через Комитет по Этике (ЭК) только в тех случаях, когда необходимые данные невозможно получить на гражданской популяции.

Биомедицинское исследование на военнослужащих может рассматриваться ЭК как приемлемое если:

- необходимые данные не могут быть получены на других группах пациентов;
- исследование направлено на получение важных результатов, направленных на совершенствование диагностики и лечения или способствующих обобщению и систематизации данных о заболеваниях, характерных для военных;

;

Проблемы клинических исследований стволовых клеток.

Проблемы связаны с получением СК, источником которых может быть кровь из пупочного канатика, ткань зародыша или ткань плода на различных стадиях его развития. Важная проблема возникает при *использовании abortивного материала*. На первый взгляд, данный материал все равно уничтожается. Но это, как и большинство медицинских проблем, *только на первый взгляд*. На практике чаще всего развитие идет по негативному сценарию.

Проблема анонимности доноров и реципиентов. При некоторых видах патологии возможен забор клеток пациента, которые, возможно, впоследствии спасут ему жизнь. Существуют проблемы добровольного и информированного согласия, как доноров, так и получателей клеток; конфиденциальности генетической информации.

Проблемой является *недобросовестная псевдонаучная реклама использования Стволовых Клеток*

Культуральные особенности. Многие религии крайне негативно относятся к любым опытам с эмбрионами, абортивным материалом.

Фармакоэпидемиология. До сих пор не было проведено широкомасштабных эпидемиологических и экономических исследований в области применения стволовых клеток

Региональные особенности. *В России* пока нет никаких законодательных ограничений на работы с эмбриональными стволовыми клетками с целью терапевтического клонирования. В настоящее время в Российской Федерации действуют ФЗ «**О трансплантации органов и (или) тканей человека**», «**О временном запрете на клонирование человека**», Приказ МЗ РФ №67 от 26.02.03, разрешающий практику искусственной фертилизации.. Был создан экспертный совет по рассмотрению научных исследований в области развития клеточных технологий и внедрению их в практическое здравоохранение. Советом была разработана «**Временная инструкция о порядке исследований в области клеточных технологи**». Согласно этой инструкции «...*применение эмбриональных клеток человека должно ограничиваться экспериментальными моделями in vitro и in vivo на животных*». Использование гемопоэтических СК разрешено