

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Рівень вищої освіти третій (освітньо-науковий) рівень (доктор філософії)  
(назва рівня вищої освіти)

Галузь знань 22 Охорона здоров'я  
(шифр і назва галузі знань)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація Семестр IV  
(код і найменування спеціальності)

Освітня програма Фармація  
(найменування освітньої програми)

Навчальна дисципліна Наукові підходи до організації та проведення доклінічних досліджень  
(назва навчальної дисципліни)

**Підсумковий модульний контроль**

**МОДУЛЬ № 1** «Належна лабораторна практика (GLP). Науково-організаційні підходи до проведення доклінічних досліджень в Україні. Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів»

**БІЛЕТ №**

**ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА**

**Завдання 1**

Вкажіть загальний європейський юридичний документ, який регламентує правила поводження з лабораторними тваринами:

- A. Європейська конвенція про захист хребетних тварин.....
- B. Міжнародні рекомендації з проведення медико-біологічних досліджень
- C. Європейський стандарт «Належна лабораторна практика»
- D. Настанова «Лікарські препарати. Належна лабораторна практика» (Україна)
- E. Настанова «Лікарські препарати. Належна клінічна практика» (Україна)

**Завдання 2**

Оберіть еквівалентне тлумачення терміну «reduce» як одного з принципів концепції 3R:

- A. Зменшення кількості тварин у кожній дослідній групі до 3 особин
- B. Зменшення кількості дослідників, які задіяні у виконанні НДР
- C. Обмеження харчового раціону дослідних тварин
- D. Зменшення кількості тварин, які використовуються у дослідженнях, до мінімуму, необхідного для статистичного аналізу
- E. Обмеження життєвого простору дослідних тварин в умовах віварію

**Завдання 3**

Оберіть еквівалентне тлумачення абревіатури GCP:

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

**Завдання 4**

Дослідження яких різновидів специфічної токсичності дозволяють визначити дефекти розвитку плода:

- A. Мутагенна, канцерогенна
- B. Ембріотоксична, тератогенна
- C. Сенсibiliзувальна, імунотоксична

- D. Місцевоподразнювальна, кумулятивна
- E. Алергізувальна, імуномодулювальна

**Завдання 5**

Доклінічні дослідження потенційних ЛПІ проводяться у досліджах:

- A. На лабораторних тваринах
- B. На здорових добровольцях
- C. З математичного прогнозування
- D. На хворих людях
- E. На дітях

**Завдання 6**

У GLP регламентовані вимоги до проведення доклінічних досліджень, які стосуються:

- A. 1. Реактивів
- B. 2. Приміщень
- C. 3. Тест-зразків
- D. Документації
- E. Усього наведеного

**Завдання 7**

Оберіть вірне визначення середньої ефективної дози (ED<sub>50</sub>):

- A. Доза речовини, яка чинить позитивний ефект у 50% тварин дослідної групи
- B. Доза речовини, яка чинить позитивний ефект у 100% тварин дослідної групи
- C. Доза, у якій тест-зразок перевищує за ефективністю референс-зразок на 50%
- D. Доза речовини, яка викликає загибель 50% тварин дослідної групи
- E. Доза, у якій тест-зразок поступається за ефективністю референс-зразку на 50%

**Завдання 8**

Токсикологічне вивчення впливу лікарських засобів на репродуктивну сферу лабораторних тварин включає усе наведене, крім:

- A. Тератогенності
- B. Ембріотоксичності
- C. Гонадотоксичності
- D. Канцерогенності
- E. Фетотоксичності

**Завдання 9**

Вкажіть першу фазу доклінічного етапу створення інноваційного лікарського препарату:

- A. Хімічний синтез
- B. Клінічні дослідження
- C. Доклінічні дослідження
- D. Постмаркетингові дослідження
- E. Фармакокінетичні дослідження

**Завдання 10**

Основними документами доклінічних досліджень, які проводяться за правилами GLP є усі наведені, крім:

- A. Протокол
- B. СОП
- C. Звіт
- D. Первинні дані результатів дослідження
- E. Характеристика персоналу дослідження

**Завдання 11**

Правила GLP стосуються доклінічного вивчення таких речовин за виключенням:

- A. Пестицидів
- B. Промислових хімічних продуктів
- C. Харчових додатків
- D. Косметичних продуктів
- E. Сільськогосподарських продуктів

**Завдання 12**

Виконання програми забезпечення якості у ході доклінічного дослідження покладається на кваліфіковану особу (осіб) з дослідницької установи, яка (які):

- A. Залучається до проведення дослідження
- B. Не залучається до проведення дослідження
- C. Є керівником установи
- D. Є членом етичної комісії
- E. Є співдослідником

**Завдання 13**

Вкажіть виконавчий орган, підпорядкований МОЗ України, який виконує регулюючу та контролюючу функцію щодо дотримання правил проведення доклінічних досліджень:

- А. Державний експертний центр
- В. Державна служба України з лікарських засобів
- С. Управління громадського здоров'я
- Д. ДУ «Інститут фармакології і токсикології»
- Е. Формулярний комітет

**Завдання 14**

Під час дослідження фармакології безпеки лікарського засобу за умов тривалого введення обов'язковим є визначення стану усіх наведених органів і систем, *крім*:

- А. Серцево-судинної системи
- В. Центральної нервової системи
- С. Органів зору
- Д. Дихальної системи
- Е. Сечовидільної системи

**Завдання 15**

Біоетична експертиза матеріалів щодо доклінічного (або іншого наукового) дослідження на лабораторних тваринах проводиться:

- А. На етапі планування
- В. По завершенню дослідження
- С. Протягом усього дослідження
- Д. На етапі планування та по завершенню дослідження
- Е. Не проводиться

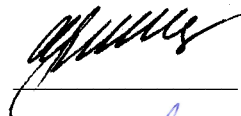
**ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА**

1. Складіть програму (план) доклінічного вивчення безпеки нового лікарського засобу відповідно до чинного Порядку проведення доклінічних досліджень.
2. Під час планування доклінічного дослідження визначте необхідний перелік СОП на етапі підготовки білих щурів до фармакологічного експерименту. Вкажіть обов'язкові структурні частини цих СОП.

Затверджено на засіданні кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації


Протокол № 2 від 10 вересня 2019 року

Завідувач кафедри, проф.



Зупанець І.А.

Екзаменатор, проф.



Сахарова Т.С.

## ЕТАЛОН ВІДПОВІДІ

### Теоретична частина:

1A; 2D; 3B; 4B; 5°; 6E; 7D; 8D; 9A; 10E; 11E; 12B; 13A; 14C; 15C

### Практична частина:

Під час доклінічного вивчення нових лікарських засобів обов'язковим фрагментом є токсикологічні дослідження. Токсикологічні дослідження мають виявити потенційну токсичність тест-зразка, ризик для здоров'я або небажані токсичні прояви, що можуть виникнути за умов його використання людиною при дотриманні рекомендованих умов застосування. Ці дані оцінюються з урахуванням відповідних патологічних станів. Доклінічне вивчення токсичності і фармакології безпеки лікарських засобів проводиться з дотриманням вимог Належної лабораторної практики, що забезпечує якість та відтворюваність отриманих даних.

1. а) Вивчення гострої токсичності (при одноразовому введенні) тест-зразка на двох видах ссавців (гризуни та негризуни) лабораторних тварин. Під час такого вивчення використовується не менше двох різних шляхів уведення, один з яких є подібним до того, що рекомендується для застосування людиною, а інший забезпечує системну дію речовини. Період спостереження за тваринами після уведення тест-зразка повинен становити 14 днів. Вивчення токсичності при одноразовому введенні тест-зразка має виявити ознаки гострої токсичності та з'ясувати причину загибелі тварини. Здійснюється кількісна оцінка приблизної величини летальної дози та отримується інформація про залежність ефекту від дози, при цьому високий рівень точності є не обов'язковим. Під час цих досліджень отримується інформація про ймовірні прояви гострого передозування у людини, що є основою для планування досліджень токсичності при введенні тваринам повторних доз. При цьому не слід прирікати тварин на тривалі страждання – тварини, що помирають або агонізують, мають бути піддані еутаназії. Усі тварини, що загинули протягом періоду спостережень, а також вижили до закінчення терміну спостережень, піддаються розтину і макроскопічному обстеженню. Порівняльні мікроскопічні дослідження внутрішніх органів проводяться у тварин контрольної групи та тварин, яким було уведено максимальну дозу тест-зразка. У разі виявлення в останніх патологічних змін проводяться мікроскопічні дослідження внутрішніх органів тварин інших дослідних груп.

б) Вивчення токсичності при введенні повторних доз тест-зразка проводиться на тваринах двох видів (гризуни та негризуни) обох статей. Дослідження токсичності при введенні повторних доз може бути короткострокове (протягом 2- 4 тижнів) або довгострокове (3-6 місяців). Тривалість останнього залежить від тривалості застосування лікарського засобу людиною. При визначенні кількості тварин у групі для кожної дози передбачають проміжні забої тварин та можливість дослідження зворотності патологічних змін, якщо такі матимуть місце. Оцінка токсичних ефектів тест-зразка повинна базуватися на спо-

стереженнях за поведінкою тварин і клінічними проявами токсичності, даних динаміки маси тіла, гематологічних і біохімічних досліджень, а також на аналізі розтину тварин та гістологічних досліджень.

в) Вивчення репродуктивної токсичності, мутагенності, ембріотоксичності, тератогенності, канцерогенності, місцево-подразнювальної дії, ульцерогенної дії (для лікарських засобів, призначених для перорального застосування), алергенності, імунотоксичності, кумулятивних властивостей.

Доклінічне вивчення впливу тест-зразка на статеву функцію і фертильність самців і самок лабораторних тварин включає вивчення порушень репродуктивної системи; побічної дії на статеву зрілість; утворення і транспорту гамет; відповідності нормі циклу репродукції; статевої поведінки; здатності до відтворення потомства; протікання пологів; результатів вагітності; передчасного репродуктивного старіння; змін інших функцій, що визначають цілісність репродуктивної системи. Вивчення мутагенної активності передбачає виявлення змін у генетичному матеріалі «in vivo» або в клітинах «in vitro» під впливом досліджуваного лікарського засобу, здатних призвести до стійких спадкових змін порівняно з пращурами. Набір тестів для дослідження генотоксичної дії містить тест генних мутацій у бактерій; цитогенетичну оцінку хромосомних порушень у клітинах ссавців «in vitro» або аналіз генних мутацій у клітинах лімфоми миші «in vitro»; тест «in vivo» хромосомних порушень в клітинах гематопоезу гризунів. Вивчення канцерогенної дії проводиться у разі, якщо досліджуваний лікарський засіб подібний за хімічною будовою до відомих канцерогенів; при проведенні довготривалих токсикологічних досліджень тест-зразок спричинив підозрілі зміни; виявлено мутагенну дію тест-зразка; лікарський засіб планується призначати для регулярного прийому пацієнтові протягом тривалого періоду життя.

2. Стандартна операційна процедура – це опис кожного технологічного процесу або кожної методики, яка буде використана в дослідженні, викладений у письмовому вигляді. При проведенні доклінічних досліджень за принципами GLP керівник установи призначає особу, що відповідає за написання СОП та перевірку наявності СОП на робочих місцях. Відповідно до правил GLP підготовка лабораторних тварин (біологічна тест-система) до експерименту повинна описуватись такими СОП: підготовка приміщень та забезпечення належних умов довкілля для тест-системи; процедури отримання, передачі, розміщення, характеристики, ідентифікації та догляду за тест-системою; підготовка тест-систем, спостереження та аналізи перед дослідженням; розподіл та розміщення тест-систем на місці проведення дослідження. Стандартні операційні процедури на підготовчому етапі до фармакологічного експерименту: «Відбір лабораторних щурів для експерименту»; «Зважування лабораторних щурів»; «Маркування лабораторних щурів». Структурні частини: паспортна частина (назва СОП, ПІБ виконавця, ПІБ керівника, ПІБ особи (осіб), відповідальної (их) за контроль якості; мета СОП; прилади, обладнання, матеріали та реактиви; порядок виконання методики; література.

Критерії оцінювання знань і вмінь здобувачів вищої освіти 3-го освітньо-наукового рівня спеціальності 226 – фармація, промислова фармація з вибіркової дисципліни **«Наукові підходи до організації та проведення доклінічних досліджень» 2 курсу денної, вечірньої, заочної форм навчання**

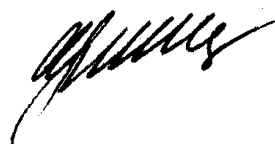
### Підсумковий модульний контроль

Нац. шкала	ECTS	Бали	Критерії оцінювання
5	A – відм.	37-40	Правильні відповіді дано на усі тестові завдання. Практичні завдання виконані правильно і повно.
4	B- дуже добре	33-36	Правильні відповіді дано на усі тестові завдання. Практичні завдання виконані правильно, але недостатньо повно.
4-	C- добре	29-32	Правильні відповіді дано на $\frac{2}{3}$ тестових завдань. Практичні завдання у цілому виконані правильно, але допущені незначні помилки.
3	D - задов.	26-28	Правильні відповіді дано на менш ніж $\frac{1}{2}$ тестових завдань. Практичні завдання виконані поверхнево, неповно, з помилками, які засвідчують недостатнє знання матеріалу.
3-	E –достатньо	24-25	Правильні відповіді дано на менш ніж $\frac{1}{2}$ тестових завдань. Практичні завдання виконані з грубими помилками, які засвідчують недостатнє розуміння матеріалу.
2	FX – незадов.	16-23	Тестові завдання не виконані, або є декілька правильних відповідей, які мають випадковий характер. Практичні завдання не виконані.
не допуск.	F – незадов. з обов'язковим повторним курсом (необхідна додаткова робота)	0-15	–

**Структура білету:** 15 тестів (одна вірна відповідь на питання складає 2 бали) – 30 балів;

2 практичні завдання – 10 балів (по 5 балів на кожне завдання).

Завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, професор



Зупанець І.А.