



**ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»**

**Круглый стол  
«Особенности проведения клинических  
исследований в России»**

**15 сентября 2016 г.**

# Особенности преаналитического этапа при проведении фармакокинетических исследований

Осешнюк Родион Александрович

Управляющий ООО «Испытательный  
лабораторный центр Эко-безопасность»

Главный исследователь

## **Соблюдение требований действующего законодательства и правил клинической практики**

- Клинические исследования проводятся в соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 года №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»,
- Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 июня 2003 года №266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации»,
- Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» Good Clinical Practice (GCP),
- Основополагающими этическими принципами, заложенными Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) и отраженными в действующих нормативных актах.

Дизайн исследования:	Открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное у здоровых добровольцев после однократного приема натошак.
Количество центров	1
Участники исследования	24 добровольца в возрасте от 18 до 45 лет, отобранных согласно критериям включения и невключения (на случай замены выбывших из исследования добровольцев предусмотрено 4 дублера).
Прием препарата	Доброволец натошак принимает 1 таблетку одного из препаратов, запивая 240 мл кипяченой воды комнатной температуры.
Период вымывания между этапами исследования	14 дней

<b>Количество и время отбора проб:</b>	В каждом периоде берется 15 проб крови по 5-6 мл, кроме того, проводится дополнительный забор при скрининге - 13 мл. График отбора: 0 ч (до приема лекарственного препарата за 15 минут), через 30 мин, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 и 72 часа после приема лекарственного препарата
<b>График исследования</b>	Исследование состоит из следующих этапов: скрининг, 2 периода отбора проб, период «отмывки». Длительность скрининга - до 7( $\pm$ 3) суток. Длительность каждого периода отбора проб 3 суток, период «отмывки» - 14 суток. Общая продолжительность исследования для добровольца составит до 28 суток.

# Критерии включения

- **мужчины и женщины 18-45 лет;**
- **ИМТ  $\geq 18,5$  и  $\leq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, масса  $> 45$  кг и  $< 100$  кг;**
- **наличие письменного информированного согласия;**
- **отрицательный тест на беременность, адекватные методов контрацепции (в случае использования гормональных контрацептивов, они должны быть отменены не менее, чем за 2 месяца до начала исследования);**
- **диагноз «здоров»;**
- **способность добровольца следовать всем требованиям исследования.**

# Критерии невключения (1)

- Аллергии;
- Чувствительность к ИП;
- **Хронические заболевания;**
- Хирургические вмешательства на ЖКТ;
- **130 < САД < 100; 90 < ДАД < менее 70; 90 < ЧСС < 60;**
- Острые заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования;
- Регулярный прием лекарственных препаратов менее чем за 2 недели до начала исследования;

## Критерии невключения (2)

- Донорство менее чем за 2 месяца до начала исследования;
- **Участие в исследовании других препаратов менее чем за 3 месяца до начала исследования;**
- Прием более чем 5-10 ед. алкоголя в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
- **Курение / курение >10 сигарет в день;**
- Беременность или период лактации;
- Любая причина, которая, по мнению Исследователя, будет препятствовать участию добровольца;
- **Положительный анализ мочи на наркотики;**
- **Положительный тест на алкоголь;**
- Положительный тест на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С.



# Критерии досрочного прекращения участия в исследовании

- Добровольца необходимо исключить в интересах самого добровольца;
- СНЯ, ассоциированное с приемом препарата;
- Отказ сотрудничать;
- Включение добровольца с нарушением правил протокола;
- НЯ или ухудшение состояния здоровья – на усмотрение ГИ;
- **Необходимость дополнительного лечения;**
- **Требуется лечение в стационаре;**
- **Поступление в клинику позже назначенного времени (опоздание более, чем на 1 ч);**
- Ухудшение состояния здоровья;
- **Положительный тест на содержание алкоголя;**
- **Положительный тест на беременность (для женщин);**
- В случае, если возникающие побочные явления препарата носят столь серьезный характер, что продолжение исследования оказывается неприемлемым;

# Субъекты исследования (1)

## Возможные проблемы:

- Скрытые заболевания
- «Профессиональные испытуемые» (нет общих баз данных по добровольцам в исследованиях)
- Люди с зависимостью
  - отказ от курения
  - отказ от кофеина (чай, кофе)
- Недисциплинированные
- Обманщики (просто обследоваться)
- «Глупые» люди (пытаются не принимать препарат)

## Возможные проблемы

**ОТСУТСТВИЕ лабораторных показателей,  
выходящих за пределы нормы на момент  
Скрининга**

# Время

- Планирование времени процедур забора крови на ФК (+1 минута на непредвиденные задержки), измерение показателей жизненно-важных функций (после 5-минутного отдыха)
- Единые (синхронизированные) часы
- Планирование количества задействованного персонала (резервный персонал; четкое описание его деятельности)
- Тренировка персонала
  - понимание процедур
  - оценка времени
  - практический тренинг
- Двойной контроль за временем выполнения процедур
- Отсутствие наручных часов у персонала

# Время

- Точное описание отклонений в заборах крови после дозирования, например:
  - 1 минута до достижения  $C_{max}$
  - 2 минуты до достижения  $t_{1/2}$
  - 5 минут – первые 24 часа
- Время до центрифугирования
- Время до отделения плазмы
- Время до помещения в морозильную камеру
- **Отклонения должны быть зафиксированы и учтены при расчетах**

# Положение

Варианты положения после приема исследуемого препарата:

- Лежа на спине (1-2 часа)
- Лежа на правом боку (1 час)
- Полусидя в постели
- Сидя (запрет ложиться в течение 4 часов после приема препарата / недоступность коек)

**Все добровольцы должны  
находиться в одинаковой  
позиции**

# Питьевой режим (1)

- Требования протокола, например:
  - Не пить за час до дозирования
  - Прием препарата, запивая 200 мл негазированной воды
  - Не пить в течение 2 часов после приема препарата
  - Форсированная гидратация (по 100 мл каждый час в первые шесть часов)
- Характеристика воды:
  - Температура
  - Без газа
  - Ограничение минеральных солей

## Питьевой режим (2)

- Потенциальные проблемы:
  - «Комнатная температура» (перепады)
  - Неаккуратное измерение количества воды («на глазок»)
  - Проблемы при выпивании стакана воды залпом
  - Невозможность выпить нужное количество воды
  - Жаркое помещение
  - Доступ к воде
  - Намеренная гидратация, в том числе и накануне (с целью «вывести» лекарство)



## Питьевой режим (3)

---

- Пути предотвращения нарушений
  - Контроль всех источников воды (душевые комнаты и туалеты)
  - Жесткое выполнение условий протокола
  - Ограничение свободы перемещения субъектов
  - Запрет на пронос с собой жидкостей (как в самолете)

# Стандартизованное питание (1)

- Натощак или после еды?  
Четко регламентируется протоколом
- Пища должна быть идентичной  
Не только по калоражу и составу основных питательных веществ, но и по продуктам и способу их приготовления
- Количество съеденной пищи должно быть одинаковым  
Нельзя «оставлять на тарелке»
- Не допускается употребление собственной еды
  - Досмотр вещей при госпитализации
  - Ограничение передвижения
  - Ограниченный контакт с посторонними

## Стандартизованное питание (2)

Требования к пище:

- Стандартизация
- Одинаковость для всех и на всех этапах исследования
- Приемлемость для всех (или почти для всех)
  - Учесть все религиозные и прочие особенности питания невозможно, но куриное мясо является компромиссом
- Острая и соленая пища увеличивает жажду
- Особое внимание:
  - Брокколи и цветная капуста
  - Шоколад
  - Кофеин
  - Травы
  - Цитрусовые

- Медсестры
- Пробирки
- Катетеры
- Гепариновые заглушки
- Температура
- Центрифугирование
- Холодильник
- Время

## Контроль качества проведения исследований биоэквивалентности:

- СОПы
- Главный исследователь
- Специальные координаторы по исследованиям биоэквивалентности
- Мониторы
- Спонсоры

**Профилактика нарушений!**

**Спасибо за внимание!**