

СОГЛАСОВАНО

Заместитель директора филиала
АО "НИФХИ им. Л.Я. Карпова"
В.И. Степанов

" 24 " _____ 2015 г.

УТВЕРЖДАЮ

Директор филиала
АО "НИФХИ им. Л.Я. Карпова"
В.А. Гремячкин

_____ 2015 г.



Техническое задание на проведение работ

Предмет закупки «Проведение научно-исследовательской работы по теме: «Доклинические исследования терапевтического радиофармацевтического препарата на основе мета-йодбензилгуанидина, меченного йодом-131»».

Обнинск
2015 г.

Техническое задание
на проведение работ
«Проведение научно-исследовательской работы по теме: «Доклинические
исследования терапевтического радиофармацевтического препарата на
основе мета-йодбензилгуанидина, меченного йодом-131»»

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ 1. НАИМЕНОВАНИЕ РАБОТЫ

РАЗДЕЛ 2. ОПИСАНИЕ РАБОТЫ

Подраздел 2.1 Состав (перечень) работ

Подраздел 2.2 Описание работ

Подраздел 2.3 Объем проводимой работы либо доля проводимой работы в
общем объеме закупки

РАЗДЕЛ 3. ТРЕБОВАНИЯ К РАБОТАМ

Подраздел 3.1 Общие требования

Подраздел 3.2 Требования к качеству работ

Подраздел 3.3 Требования к гарантийным обязательствам проводимых
работ

Подраздел 3.4 Требования к конфиденциальности

Подраздел 3.5 Требования к безопасности проведения работ и безопасности
результата работ

Подраздел 3.6 Требования по обучению персонала Заказчика

Подраздел 3.7 Требования к составу Технического предложения Участника

Подраздел 3.8 Специальные требования

РАЗДЕЛ 4. РЕЗУЛЬТАТ ПРОВЕДЕННЫХ РАБОТ

Подраздел 4.1 Описание конечного результата проведенных работ

Подраздел 4.2 Требования по приемке проведенных работ

Подраздел 4.3 Требования по передаче Заказчику технических и иных
документов (оформление результатов проведенных работ)

РАЗДЕЛ 5. ТРЕБОВАНИЯ К ИСПОЛНИТЕЛЮ

РАЗДЕЛ 6. ПОРЯДОК РАСЧЕТОВ

РАЗДЕЛ 7. ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

РАЗДЕЛ 8. ПЕРЕЧЕНЬ ПРИЛОЖЕНИЙ

ТОВ

РАЗДЕЛ 1. НАИМЕНОВАНИЕ РАБОТЫ

Проведение научно-исследовательской работы: «Доклинические исследования терапевтического радиофармацевтического препарата на основе метайодбензилгуанидина, меченного йодом-131».

РАЗДЕЛ 2. ОПИСАНИЕ РАБОТЫ

Подраздел 2.1 Состав (перечень) работ

- 2.1.1 Углубленное изучение функциональной пригодности РФП «in vitro» на культуре клеток феохромоцитомы.
- 2.1.2 Углубленное изучение функциональной пригодности РФП «in vivo» на неполовозрелых и половозрелых крысах.
- 2.1.3 Исследование фармакокинетики РФП на неполовозрелых и половозрелых крысах.
- 2.1.4 Проведение входного контроля качества образцов РФП согласно проекту ФСП.
- 2.1.5 Исследование острой токсичности РФП на двух видах животных.
- 2.1.6 Исследование субхронической токсичности РФП на двух видах животных.
- 2.1.7 Исследование иммунотоксичности РФП.
- 2.1.8 Исследование мутагенности РФП.
- 2.1.9 Исследование алергезирующих свойств РФП.
- 2.1.10 Исследование специфической безопасности РФП.
- 2.1.11 Прогнозный расчет поглощенных доз на критические органы и все тело при применении РФП.
- 2.1.12 Разработка отчета о доклинических исследованиях.

Подраздел 2.2 Описание работ

В рамках НИР необходимо:

2.2.1 Изучить функциональную пригодность исследуемого РФП с использованием данных о его фармакокинетики, механизме действия радиофармпрепарата на феохромоцитому полученных в экспериментах in vivo и in vitro:

- изучить механизм действия РФП на культуру феохромоцитомы in vitro;
- изучить динамику распределения РФП в организме животных;
- определить коэффициенты дифференциального накопления;
- провести расчет эффективных периодов полувыведения из организма в целом и критических органов.

2.2.2 Оценить безопасность применения исследуемого РФП по критериям острой и субхронической токсичности, иммунотоксичности, мутагенности, алергогенности, а также предполагаемым дозовым нагрузкам на пациента:

- изучить острую токсичность РФП;
- изучить субхроническую токсичность РФП;
- изучить алергезирующие свойства РФП;
- изучить иммунотоксические свойства РФП;
- изучить мутагенную активность РФП;
- оценить поглощенные дозы облучения и эффективной дозы при внутривенном введении РФП.

Подраздел 2.3 Объем проводимой работы либо доля проводимой работы в общем объеме закупки

2.3.1 – Первый этап (с момента подписания договора – 30.06.2015 г.)

- Углубленное изучение функциональной пригодности РФП «in vitro» на культуре клеток феохромоцитомы;
- Углубленное изучение функциональной пригодности РФП «in vivo» на неполовозрелых и половозрелых крысах;

– Исследование фармакокинетики РФП на неполовозрелых и половозрелых крысах.

2.3.2 – Второй этап (01.07 – 05.11.2015 г.)

- Исследование острой токсичности РФП на двух видах животных;
- Исследование субхронической токсичности РФП на двух видах животных;
- Исследование иммунотоксичности РФП;
- Исследование мутагенности РФП;
- Исследование аллергизирующих свойств РФП;
- Исследование специфической безопасности РФП;
- Прогнозный расчет поглощенных доз на критические органы и все тело при применении РФП.

2.3.3 – Третий этап (01.01 – 15.10.2016 г.)

- Разработка отчета о доклинических исследованиях.

РАЗДЕЛ 3. ТРЕБОВАНИЯ К РАБОТАМ

Подраздел 3.1 Общие требования

3.1.1 Исполнители, привлекаемые к работам, должны иметь соответствующую квалификацию и компетенцию.

3.1.2 Для проведения работ Исполнитель должен иметь аттестованные участки и оборудование для работ с источниками ионизирующего излучения.

3.1.3 Для выполнения исследований должно быть использовано минимально необходимое количество образцов РФП.

3.1.4 Перед введением образцов РФП животным необходимо проводить входной контроль качества радиофармацевтического препарата на основе метайодбензилгуанидина, меченного йодом-131, по показателям РХЧ и рН согласно проекту ФСП на указанный препарат.

3.1.5 Для выполнения работ должны быть использованы сертифицированные лабораторные животные.

3.1.6 В ходе выполнения НИР:

- должно быть проведено углубленное изучение функциональной пригодности РФП «in vitro» на культуре феохромоцитомы и «in vivo» на неполовозрелых и половозрелых крысах с определением основных фармакокинетических характеристик РФП в организме мелких лабораторных животных;

- должно быть проведено исследование острой токсичности РФП на двух видах животных;

- должно быть проведено исследование субхронической токсичности РФП с использованием двух видов животных;

- должно быть проведено исследование мутагенности РФП;

- должно быть проведено исследование аллергизирующих свойств РФП;

- должно быть проведено исследование специфической безопасности РФП;

- результаты исследований должны обрабатываться методами математической статистики с использованием стандартного программного обеспечения.

3.1.7 Исследования и результаты должны соответствовать поставленным целям и задачам, базироваться на достоверных данных и источниках информации.

3.1.8 При приемке оценивается научно-технический уровень исследований, соответствие полученных результатов требованиям настоящего технического задания, обоснованность предлагаемых решений по реализации и использованию результатов НИР.

Подраздел 3.2 Требования к качеству работ

3.2.1 Исследования должны проводиться в соответствии с действующими нормативными правовыми документами и руководствами:

Тюль

- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

- Приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708Н «Об утверждении правил лабораторной практики»;

- ГОСТ Р 53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики (на работы, выполняемые до 01.08.15 г.) и ГОСТ 33044-2014 "Принципы надлежащей лабораторной практики" (на работы, выполняемые с 01.08.15 г.);

- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая./ под ред. А.Н. Миронова - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

- СП 2.6.1.2612-10 Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010);

- СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009);

- СП 2.6.6.1168-02 Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами (СПО-РО-2002);

- Государственная фармакопея РФ изд. XII, 2007 г.;

- Методические указания по доклиническому изучению радиофармацевтических препаратов. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РФМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб и доп. – М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2008, стр. 730 - 741.

3.2.2 Должна использоваться международная система единиц СИ в соответствии с ГОСТ 8.417-2002 и действующим изданием Государственной Фармакопеи. При этом точность численных значений показателей должна определяться с помощью параметрических и/или непараметрических статистических критериев.

3.2.3 Достоверность полученных результатов проводимых испытаний должна быть обеспечена путем выполнения основных положений ГОСТ Р ИСО 17025.

3.2.4 При выполнении исследований должна быть обеспечена безопасность персонала в соответствии с действующими нормативными правовыми документами и стандартами:

1. Трудовой кодекс Российской Федерации №197-ФЗ часть 3 (действующая редакция).

2. Федеральный закон №52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии» (действующая редакция).

3. ГОСТ Р 52249 - 2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»;

4. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99).

5. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010).

3.2.5 Работа должна выполняться поэтапно в соответствии с требованиями ГОСТ 15.101-98 «Система разработки и постановки продукции на производство. Основные положения. Порядок выполнения научно-исследовательских работ».

Подраздел 3.3 Требования к гарантийным обязательствам проводимых работ

В случае выявления недостатков после подписания акта сдачи-приемки работ Исполнитель обязан в течение пяти рабочих дней устранить выявленные недостатки за свой счёт.

Подраздел 3.4 Требования к конфиденциальности

Стороны обязаны обеспечить конфиденциальность сведений, касающихся предмета настоящего договора, хода его выполнения и полученных результатов. К конфиденциальным сведениям относятся исходные данные и результаты работ, запрашиваемая информация и документация для выполнения работ.

Подраздел 3.5 Требования к безопасности проведения работ и безопасности результата работ

При выполнении исследований должна быть обеспечена безопасность персонала в соответствии с действующими нормативными правовыми документами и стандартами:

1. Трудовой кодекс Российской Федерации №197-ФЗ часть 3 (действующая редакция).
2. Федеральный закон №52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии» (действующая редакция).
3. ГОСТ Р 52249 - 2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»;
4. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99).
5. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010).

Подраздел 3.6 Требования по обучению персонала Заказчика

Требования не устанавливаются.

Подраздел 3.7 Требования к составу Технического предложения Участника

К техническому предложению участника должны быть представлены:

Копия лицензии Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору на право эксплуатации радиационных источников;

Копия аттестата аккредитации испытательной лаборатории (Центра) в системе аккредитации аналитических лабораторий (Центров) на техническую компетентность;

Копия аттестата аккредитации испытательной лаборатории (Центра) в системе аккредитации лабораторий радиационного контроля.

Подраздел 3.8 Специальные требования

Не устанавливаются

РАЗДЕЛ 4. РЕЗУЛЬТАТ ПРОВЕДЕННЫХ РАБОТ

Подраздел 4.1 Описание конечного результата проведенных работ

4.1.1 В рамках НИР должны быть проведены исследования функциональной пригодности на культуре клеток *in vitro*, фармакокинетических характеристик терапевтического радио-фармацевтического препарата на основе метайодбензилгуанидина, меченого йодом-131 для лечения феохромоцитомы надпочечников, взаимосвязи параметров качества исследуемого препарата с его биологическим поведением, а также токсикологические исследования и прогнозный расчёт поглощённых доз на критические органы и все тело при применении РФП в объёме отдельных разделов доклинических исследований.

4.1.2 В ходе работы должны быть разработаны:

- Свидетельства контроля качества РФП (входной контроль), оформленные в установленном Исполнителем порядке;
- Протоколы доклинических исследований функциональной пригодности РФП, оформленные в установленном Исполнителем порядке;
- Протоколы доклинических исследований функциональной пригодности РФП, оформленные в установленном Исполнителем порядке;
- Протоколы доклинических исследований фармакокинетики РФП, оформленные в установленном Исполнителем порядке;
- Протоколы доклинических исследований острой токсичности РФП, оформленные в установленном Исполнителем порядке;

1003

- Протоколы доклинических исследований субхронической токсичности РФП, оформленные в установленном Исполнителем порядке;
- Протоколы доклинических исследований иммунотоксичности РФП, оформленные в установленном Исполнителем порядке;
- Протоколы доклинических исследований мутагенности РФП, оформленные в установленном Исполнителем порядке;
- Протоколы доклинических исследований аллергизирующих свойств РФП, оформленные в установленном Исполнителем порядке;
- Протоколы доклинических исследований специфической безопасности РФП, оформленные в установленном Исполнителем порядке;
- заключительный отчет о НИР;
- отчет о доклинических исследованиях.

4.1.3 Результаты работ должны носить конкретный характер и предназначаться для последующего проведения клинических исследований, организации производства и медицинского применения препарата на территории Российской Федерации.

Подраздел 4.2 Требования по приемке проведенных работ

4.2.1 Работа должна выполняться поэтапно в соответствии с требованиями ГОСТ 15.101-98 «Система разработки и постановки продукции на производство. Основные положения. Порядок выполнения научно-исследовательских работ».

4.2.2 При приемке оценивается научно-технический уровень исследований, соответствие полученных результатов требованиям настоящего технического задания, обоснованность предлагаемых решений по реализации и использованию результатов НИР.

Подраздел 4.3 Требования по передаче Заказчику технических и иных документов (оформление результатов проведенных работ)

4.3.1 Исполнитель направляет Заказчику акт сдачи-приемки работ и отчетные документы за 10 дней до окончания работ по каждому этапу.

4.3.2 Заказчик в 20-ти дневный срок после получения подписанного Исполнителем акта сдачи-приемки работ и отчетных документов направляет Исполнителю подписанный Акт сдачи-приемки работ либо мотивированный отказ от приемки. В случае мотивированного отказа Заказчика от подписания акта сдачи-приемки работ Заказчик в 5-ти дневный срок составляет акт с перечнем необходимых доработок и сроков их устранения и направляет его Исполнителю.

4.3.3 Исполнитель обязан в течение 5-ти рабочих дня со дня получения указанного акта устранить выявленные недостатки своими силами и за свой счёт.

4.3.4 После устранения всех выявленных недостатков Исполнитель повторно направляет Заказчику результаты работ с новым актом сдачи-приемки работ.

4.3.5 На основании подписанного Сторонами акта сдачи-приемки выполненных работ Исполнитель представляет Заказчику счет для оплаты.

РАЗДЕЛ 5. ТРЕБОВАНИЯ К ИСПОЛНИТЕЛЮ

1. Опыт разработки и успешного выполнения доклинических исследований радиофармпрепаратов, подтвержденный договорами за последние три года.
2. Наличие у исполнителя опыта работы с культурами клеток и оборудования, необходимого для работы *in vitro*.

РАЗДЕЛ 6. ПОРЯДОК РАСЧЕТОВ

Заказчик производит выплату Исполнителю аванса в размере 30% от цены работ на текущий год. Выплата аванса производится на расчетный счет Исполнителя в безналичном порядке в 10-дневный срок с момента заключения договора.

Оплата за выполненные по Договору этапы работ производится на расчетный счет Исполнителя в безналичном порядке в 30-дневный срок после подписания акта сдачи-приемки выполненных этапов работ за вычетом ранее выданного аванса.

В случае приостановки выполнения работы или расторжения настоящего Договора Стороны составляют протокол согласования фактических затрат, с указанием выполненных работ.

В случае уменьшения соответствующими государственными органами бюджетных ассигнований финансирование настоящего договора Заказчиком может быть приостановлено, уменьшено или прекращено, о чем Заказчик письменно уведомляет Исполнителя.

РАЗДЕЛ 7. ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

№ п/п	Сокращение	Расшифровка сокращения
1	РФП	Радиофармацевтический препарат
2	ФСП	Фармстатья предприятия
3	РХЧ	Радиохимическая чистота

РАЗДЕЛ 8. ПЕРЕЧЕНЬ ПРИЛОЖЕНИЙ

Номер приложения	Наименование приложения	Номер страницы
1	Календарный план	

Заместитель начальника КРП РФП

В.М. Бойко

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН ВЫПОЛНЕНИЯ РАБОТ

№ п/п	Наименование этапов	Содержание выполняемых работ	Перечень документов, разрабатываемых на этапах	Срок выполнения работ по этапу (начало – окончание) (дата, месяц, год)
1	Исследование функциональной пригодности РФП	1.1 Углубленное изучение функциональной пригодности РФП «in vitro» на культуре клеток феохромоцитомы. 1.2 Углубленное изучение функциональной пригодности РФП «in vivo» на неполовозрелых и половозрелых крысах. 1.3 Исследование фармакокинетики РФП на неполовозрелых и половозрелых крысах.	Свидетельства контроля качества представленных образцов РФП (входной контроль). Протоколы доклинических исследований функциональной пригодности РФП. Протоколы доклинических исследований фармакокинетики РФП.	С момента подписания договора – 31.05.2015
2	Исследование безопасности РФП	2.1 Исследование острой токсичности РФП на двух видах животных. 2.2 Исследование субхронической токсичности РФП на двух видах животных. 2.3 Исследование иммунотоксичности РФП. 2.4 Исследование мутагенности РФП. 2.5 Исследование алергезирующих свойств РФП. 2.6 Исследование специфической безопасности РФП. 2.7 Прогнозный расчет поглощенных доз на критические органы и все тело при применении РФП.	Свидетельства контроля качества представленных образцов РФП (входной контроль). Протоколы доклинических исследований острой токсичности РФП. Протоколы доклинических исследований субхронической токсичности РФП. Протоколы доклинических исследований иммунотоксичности РФП. Протоколы доклинических исследований мутагенности РФП.	01.06.2015 – 05.11.2015

			Протоколы доклинических исследований аллергизирующих свойств РФП. Протоколы доклинических исследований специфической безопасности РФП.	
3	Разработка отчетных документов	3.1 Разработка отчета о доклинических исследованиях	Заключительный отчет. Отчет о доклинических исследованиях	01.01.2016 – 15.10.2016

Handwritten signature