

Зв'язок фармаконагляду лікарських засобів з можливими ризиками на етапах їхнього життєвого циклу

Г.А. Кордеро, Уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд, начальник відділу фармаконагляду, АТ «Фармак», Україна

М.І. Борщевська, Керівник департаменту з біотехнологій, АТ «Фармак», Україна

Г.І. Борщевський, Начальник лабораторії розробки технологій препаратів, АТ «Фармак», Україна

Застосування будь-якого лікарського засобу (ЛЗ) пов'язано з певними ризиками.

«Чи варто витратити багато зусиль там, де можна обійтися малими засобами? Якщо ваше рішення виходить з нормативної вимоги, якщо ви в ньому впевнені – тоді не варто. Тут оцінка ризиків не потрібна. Але якщо ви перебуваєте в складній ситуації, то вам необхідно розуміти можливі загрози та їхні наслідки, визначити заздалегідь, яким чином діяти за того чи іншого розвитку подій, бути готовими до всього. Управління ризиками покращує передбачуваність і визначеність. Це чесно здобує відчуття впевненості. Це, безумовно, підхід, що забезпечує достатній захист пацієнта, який, своєю чергою, не заважає отриманню прибутку і не уповільнює розвиток підприємства» (1).

Покладаючись на спонтанні повідомлення, представники уповноважених регуляторних органів можуть приймати такі екстрені регуляторні рішення, як відкликання препарату з ринку, відстрочка або відмова від його маркетування. Однак прийняття тільки радикальних рішень може стати причиною зменшення користі фармакотерапії для цільової популяції, особливо без урахування наявності альтернатив на фармацевтичному ринку. Такого роду рішення можливі тільки в тому випадку, якщо співвідношення користь / ризик ЛЗ є неприйнятним або ризики виходять з-під контролю і стають некерованими. Очевидним є той

факт, що попередження виникнення несприятливих наслідків фармакотерапії є більш доцільним, ніж вжиття заходів щодо їхнього усунення. Тому при здійсненні фармаконагляду відбулося зміщення акцентів у бік управління ризиками.

Складовою системи фармаконагляду є **система управління ризиками**.

Ризик – це вірогідність виникнення несприятливої ситуації або невдалий результат будь-якого процесу. Термін «ризик» не завжди, але зазвичай свідчить про щось негативне.

Про вміння професійно управляти ризиками, їхній сенс та цілі розказано в статті Групи «Віалек» (@ 2020 ГК «Віалек»)

Щодо ЛЗ поняття «ризик» ототожнюють із поняттям «побічна реакція». Управляти необхідно так званими важливими ризиками, тобто тими, які впливають на співвідношення користь / ризик ЛЗ, збільшуючи компоненту ризику в цьому співвідношенні.

Такими ризиками можуть бути **ідентифіковані**, для яких існують адекватні докази асоціації несприятливого наслідку із застосуванням певного препарату, а також **потенційні**, тобто несприятливі наслідки, при яких існує підозра чи гіпотеза щодо його зв'язку з певним ЛЗ, але чітка асоціація не підтверджена.

До важливих ризиків також належить і **відсутність інформації**. Якщо не управляти ризиками, пов'язаними із застосуванням ЛЗ, це може призвести до кризи,

яка позначиться на стані здоров'я населення, на виробниках препаратів і на представниках регуляторних органів.

Отже, управління ризиками є єдиним способом вирішення проблеми після ідентифікації важливого ризику. Новий підхід до управління ризиками представлений в модулі V GVP «Система управління ризиками» (Risk management system), згідно з яким основною метою управління ризиками є досягнення максимально можливої переваги користі від застосування ЛЗ над ризиком для окремо взятого пацієнта цільової групи (2).

Система управління ризиками – це вид діяльності з фармаконагляду, спрямований на ідентифікацію, характеристику, запобігання або мінімізацію ризиків, пов'язаних із застосуванням ЛЗ, включаючи оцінку ефективності цих заходів.

Існує три стадії управління ризиками:

- характеристика повного профілю безпеки ЛЗ;
- планування діяльності з фармаконагляду для визначення характеру існуючих та ідентифікації нових ризиків, а також поповнення знань про профіль безпеки ЛЗ;
- планування та впровадження заходів з мінімізації і зниження ризиків, а також оцінка їхньої дієвості.

До рутинних заходів з мінімізації ризиків належать: маркування, зміст листка-вкладиша, короткої характеристики препарату, обмеження кількості готових лікарських форм в упаковці, відповідний правовий статус ЛЗ.

Додаткових заходів з метою мінімізації ризиків слід вживати

ти тільки в разі потреби. Вони повинні бути обґрунтованими, а також розробленими кваліфікованими фахівцями. Будь-які додаткові матеріали мають бути чітко орієнтованими на цілі мінімізації ризиків і не поєднуватися з рекламними матеріалами для проведення маркетингових кампаній.

Життєвий цикл ЛЗ – надзвичайно складний і тривалий процес. Достатньо сказати, що з декількох тисяч синтезованих речовин, з яких 250 вивчають на досліджуваних тваринах, п'ять допускають до клінічних досліджень і тільки одна речовина стає повноцінним ЛЗ. При цьому в клінічних дослідженнях беруть участь тисячі пацієнтів. Тривалість створення нового оригінального ЛЗ збільшилася в середньому з 8 до 15 років. Відповідно зростають і витрати на розробку ЛЗ, які в середині 90-х років минулого століття становили USD 300 – 500 млн (3).

Життєвий цикл ЛЗ складається з таких етапів:

1. Фармацевтична розробка (Q8 Pharmaceutical Development)
2. Доклінічні дослідження (Good Laboratory Practice)
3. Стандартизація (є однією з основних гарантій високої якості ЛЗ при серійному виробництві) (Good Storage Practice – GSP)
4. Клінічні дослідження (Good Clinical Practice – GCP)
5. Реєстрація
6. Виробництво (Good Manufacturing Practice – GMP)
7. Зберігання та логістика (Good Distribution Practice – GDP)
8. Реалізація споживачу (Good Pharmacy Practice – GPP (3 – 19)).

Стандарти GXP забезпечують якість лікарського засобу на всіх етапах його життєвого циклу та безперервно оцінюють співвідношення користь / ризик (рис. 1).

Ефективність препарату – це його здатність проявляти ефект (наприклад, знижувати артеріаль-

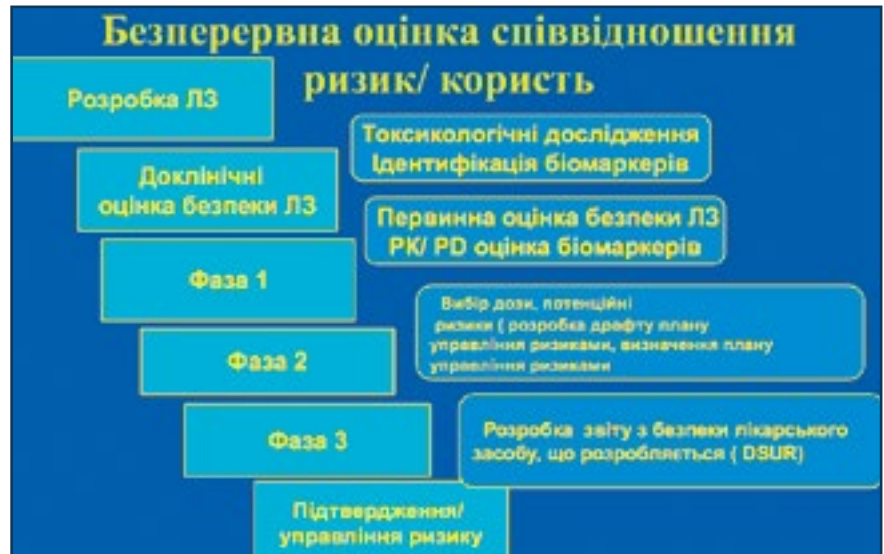


Рис. 1. Життєвий цикл ЛЗ

ний тиск). Ефективність ЛЗ може бути точно визначена тільки в ідеальних умовах (тобто у разі відбору пацієнтів згідно з належними критеріями і суворого дотримання режиму дозування препарату). Отже, ефективність ЛЗ визначають під керівництвом експертів у групі пацієнтів, у яких найімовірніше можна очікувати відповідної реакції на ліки (наприклад, в контрольованих клінічних випробуваннях).

Результативність відрізняється від ефективності тим, що вона враховує, наскільки ефективний препарат в реальних умовах. Часто ЛЗ, який був ефективним в клінічних випробуваннях, виявляється малоефективним під час використання в медичній практиці. Наприклад, препарат може проявляти високу ефективність у зниженні артеріального тиску, але мати при цьому низьку результативність, оскільки під час його застосування виникає стільки побічних дій, що це може призвести до припинення пацієнтами прийому ЛЗ. Результативність препарату також може бути нижчою, ніж ефективність, якщо лікарі через необачність неправильно його призначають (наприклад, фібринолітичний препарат використовують у пацієнта з пе-

редбачуваним ризиком розвитку ішемічного інсульту, в якого за даними КТ не було виявлено внутрішньомозкового крововиливу). Отже, в такому випадку результативність є нижчою за ефективність.

ЯКІСТЬ ЛІКІВ – сукупність характеристик фармацевтичної продукції, які надають їй здатність задовольняти встановлені й передбачувані стандартами потреби (ISO 8402:1994). ЛЗ мають передусім проявляти лікувальну дію й бути безпечними. ВООЗ при розробленні національної медичної стратегії визначає, що ЛЗ повинні бути якісними, безпечними та ефективними. У цьому випадку під терміном «якість» розуміють відповідність ЛЗ вимогам специфікації якості, які чітко встановлюють відповідні норми та методи випробувань.

Вимоги до безпеки ЛЗ:

1. Відповідати вимогам Державної фармакопеї України та фармакопеям, що визнані чинними в Україні.
2. Мати оптимальну лікарську форму.
3. Містити тільки безпечні хімічно та фармакологічно сумісні активні компоненти і допоміжні речовини.

4. Мати безпечну тароупакувальну систему (інертність матеріалів, герметичність та функціональність), що забезпечує стабільність готового ЛЗ в ході визначеного терміну придатності за регламентованих умов.
5. Забезпечувати необхідними даними про безпеку готового ЛЗ, зазначеними в інструкціях для медичного застосування та на упаковках.
6. Зберігати стабільність упродовж терміну придатності.
7. Застосовувати лише за медичними показаннями з урахуванням даних оновленого профілю безпеки ЛЗ.
8. Зберігатись в умовах, які забезпечують відповідність фізико-хімічних і фармакологічних властивостей.

Сучасна методологія фармацевтичної розробки ЛЗ найповніше викладена в статті (20). Ми акцентуємо увагу на деяких критичних моментах в процесі розробки ЛЗ, які впливають на їхню ефективність та безпеку.

Взаємозв'язок оптичної ізомерії та фармакологічної активності ЛЗ

Відомі приклади використання в терапевтичній практиці рацематів, коли один зі стереоізомерів лікарської речовини проявляє значний токсичний ефект, що призводило до трагічних випадків. Наприклад, лівообертальний талідомідар – потужний транквілізатор, а наявні в суміші в рівних кількостях правообертальні ізомери мають тератогенну дію, що спричиняє каліцтва у новонароджених.

У деяких випадках кількісні відмінності у біологічній активності двох енантіомерів одного і того самого з'єднання виражені значною мірою. Наприклад, дія D-ізомерів ізопротеренолару (препарат, який застосовують при легких нападах бронхіальної астми) як брондилатора в 50 – 70 разів сильніша, ніж L-ізомеру (Ленинджер А. і співавт., 1993).



Рис. 2. Критичні точки при розробці ЛЗ

Розпізнати стереоізомери речовини, що вводять в організм, можна на різних стадіях: при зв'язуванні з ферментами і рецепторами, при транспортуванні через мембрани, в процесі поглинання в клітинах і розподілу між тканинами.

Фізико-хімічні властивості АФІ та допоміжних компонентів та їхні технологічні параметри

Одне з основних завдань фармацевтичної розробки полягає в управлінні технологічним процесом і як наслідок – дотриманні стабільності продукту впродовж усього терміну зберігання.

Фізико-хімічні властивості АФІ та допоміжних речовин впливають на визначення технологічних параметрів процесу (утворення домішок, розчинність, стійкість речовини до окиснення, сонячного світла, стабільність за різних температур тощо). Крім того, на якість готового продукту можуть впливати вибір обладнання для проведення оптимального технологічного процесу, матеріал і розмір фільтра (сорбція), коефіцієнт заповнення реактора та ін. (21).

Критичні параметри процесу зручно характеризувати за допомогою методів фізики поверхні,

оскільки це завжди пряме вимірювання. Зазвичай це сукупність технологічних параметрів (температура, тиск, швидкість перемішування, порядок внесення компонентів), дослідження теплообмінних процесів, хімічного складу та розташування атомів на поверхні твердих тіл, а також теоретичне і експериментальне вивчення їхніх механічних, електронних і хімічних властивостей (рис. 2). Технологічний процес може бути поліпшений, якщо повністю вивчити поверхню (22).

До фізичних властивостей, що визначають якість готового продукту, належать:

- гранулометричний склад (розмір часток) – дуже важливий параметр, що визначає властивості вхідної сировини, проміжного і кінцевого продуктів (для твердих ЛЗ);
- реологічні властивості – надзвичайно важливі для розуміння зв'язку між технологією виробництва, експлуатаційними характеристиками і структурою матеріалів;
- калориметрія – сукупність методів вимірювання кількості теплоти, що виділяється або поглинається в процесі виробництва;

- дзета-потенціал – визначальний параметр для оцінки стабільності широкого кола дисперсних систем;
- визначення критичних параметрів процесу необхідне для масштабування та управління процесом, вивчення стабільності і складу препарату порівняння, поліморфізму, проведення вхідного контролю речовин та вибору первинної упаковки (23).

Взаємозв'язок кристалічної структури субстанції речовини, фармакокінетики та ефективності ЛЗ

Поліморфні зміни лікарських речовин можуть бути причиною швидкої інактивації препаратів, змін фізичних показників готових ЛЗ, хімічної несумісності інгредієнтів у складі однієї лікарської форми. Поліморфні модифікації низки широко застосовуваних лікарських речовин різні за хімічною стабільністю, гігроскопічністю, механічними та фармакологічними властивостями, пресованістю. Залежно від типу

вих ЛЗ. Затверджено набір методик для виявлення і вивчення поліморфізму.

Розробку ЛЗ можливо поліпшити, якщо максимально вивчити всі фізичні параметри та корегувати їх з урахуванням вірогідних ризиків.

Вплив поліморфізму на фармакотехнологічні, біофармацевтичні та фармакокінетичні властивості лікарських речовин

Фізико-хімічні властивості кристалів обумовлюють здатність до пресування, сипкість, гігроскопічність, хімічну стабільність і біодоступність лікарських речовин.

Наприклад, кубічні кристали парацетамолу пресуються краще, ніж голчасті, що можна пояснити їхнім легким перегрупуванням, кращим контактом і більш міцними зв'язками. Різницю в гігроскопічності можна проілюструвати на прикладі лідокаїну* і тетракаїну, для яких втрата маси при висушуванні становить до 3,5 і 0,5% відповідно.

Різниця в біодоступності обумовлює біофармацевтичну, а отже,

Різну біодоступність мають кристалічні поліморфні форми преднізолону.

У досліджах при імплантації форми І-фторпреднізолону атрофія кори надниркових залоз виникала в 1,5 рази швидше, ніж при застосуванні його d-моногідрату. Подібну ситуацію, безсумнівно, потрібно враховувати в клінічній практиці.

Швидкість розчинення безводних форм кофеїну, теофіліну та глютетиміду значно вища, ніж їхніх сольватних форм. І навпаки, сольватні форми фторкортизонару і сукцинілфатіазолару розчиняються легше, ніж їхні несольватні форми. Гідрокортизону трибутил-ацетат у формі моноетанолсольвату всмоктується в чотири рази швидше за його безводний аналог.

При тонкому подрібненні препарати краще розчиняються, швидше і повніше беруть участь у хімічних реакціях тощо. Подрібнення може істотно впливати на терапевтичну активність ЛЗ внаслідок зміни процесу їхнього всмоктування. Швидкість розчинення лікарських речовин прямо пропорційна площі поверхні, на якій відбувається всмоктування, і обернено пропорційна величині часток речовини.

Виявлено, що у разі призначення однакових доз сульфадимезидару, мікронізованого і отриманого в умовах заводського виробництва без додаткового подрібнення, в першому випадку в плазмі крові людей вміст речовини на 40% вище, максимальна концентрація досягається на 2 год раніше, а загальна кількість речовини, що всмокталася, на 20% більше, ніж у другому випадку.

Зменшення розміру часток ацетилсаліцилової кислоти до мікронізованих сприяє посиленню приблизно в два рази її анальгетичної, жарознижувальної і протизапальної дії. Застосовуючи ту чи іншу поліморфну форму лікарської речовини, можна впливати не тільки на рівень абсорбції та фармакотерапевтичної актив-

«У багатьох випадках неможливо отримати користь від застосування ЛЗ без будь-якого прийнятного ризику; лікарський препарат вважають безпечним, якщо він має прийнятні ризики і підтверджену користь від застосування».

зв'язків у кристалі, умов довкілля та хімічної структури вони можуть переходити в свої менш активні стабільні або нестабільні форми (24).

Тести на визначення поліморфізму включені до вимог, розроблених Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США (FDA), щодо аналітичного контролю но-

і терапевтичну (клінічну) нееквівалентність хімічно ідентичних лікарських речовин. Наприклад, швидкість розчинення аморфної модифікації новобіоцину® (кислоти) в десять разів вища за таку її кристалічної форми. Саме тому в разі призначення обох форм новобіоцину® з розрахунку 12,5 мг/кг в плазмі крові визначають тільки його аморфну модифікацію.

ності препарату, а й змінювати тривалість його дії.

У результаті реакції із цинку хлоридом осаджений інсулін перетворюється на важкорозчинний комплекс, який, залежно від рН, може бути аморфним або кристалічним.

Аморфний інсулін-цинк діє швидко і недовго, а кристалічний – всмоктується значно повільніше. Поєднання в ін'єкції обох форм забезпечує збалансоване надходження гормону в організм, що характеризується середнім значенням часу дії аморфної і кристалічної форм.

При вивченні фармакокінетики двох твердих лікарських форм цинаризину (розмір кристалів субстанції 50 і 15 мкм) було встановлено, що біодоступність препарату з більш великими частками становила 52% від такої препарату в мікронізованій формі (21, 23, 24).

Таким чином, стан АФІ препарату впливає як на фармакокінетику, так і в кінцевому рахунку на його ефективність та безпеку при медичному застосуванні.

Небезпечні чинники (ризик), що можуть виникати в процесі життєвого циклу ЛЗ:

- втрата якісних характеристик під впливом чинників навколишнього середовища;
- наявність у складі несумісних активних речовин;
- вміст у складі заборонених до застосування допоміжних речовин, консервантів, фарбників, ароматизаторів тощо;
- контамінація (забруднення) ЛЗ як на премаркетинговому, так і на постмаркетинговому етапі життєвого циклу ЛЗ;
- відсутність достовірної інформації про ЛЗ.

Вимоги до безпеки ЛЗ у процесі їхньої розробки

Структура активної речовини, включаючи конфігурацію, конформацію і можливу ізомерію молекули, повинна бути однозначно

доведена за допомогою сучасних методів дослідження. За використання методів з оцінки співвідношення «структура / активність» повинні бути встановлені фрагменти молекули, відповідальні за прояв токсичності. Необхідно визначити найважливіші фізико-хімічні характеристики активної речовини, що впливають на його безпеку.

пріонової) чистоти. Якщо як вихідні застосовують речовини з відомими токсичними властивостями (наприклад, генотоксиканти і (або) канцерогени), то доцільно розглянути будь-які доступні варіанти отримання нової лікарської субстанції, що не призводять до утворення залишкових токсичних домішок, за винятком відсутності альтернативних

«Безопасность основана на современных подходах к управлению рисками. Управление рисками – это линия обороны. Получается, что единственный способ обеспечить безопасность пациента – это внедрить эффективную систему управления рисками для качества. Это элемент нашей ответственности перед обществом. Пациенту нужны гарантии эффективности и безопасности принимаемых им лекарственных средств» (1)

Профіль домішок нової лікарської субстанції має бути встановлений на основі наукової оцінки хімічних реакцій синтезу, а також суміші домішок, що вносяться із сировини, і можливих продуктів розкладання; при зміні схеми синтезу лікарської субстанції профіль домішок потрібно визначати повторно.

На підставі аналізу хімічної структури домішок і результатів подальших досліджень (випробувань) на генотоксичність потрібно виявляти сполуки, що потенційно здатні до прояву генотоксичних властивостей (азокисполуки, нітросполуки, з'єднання, подібні до афлотоксину, та ін.).

Вихідні речовини і матеріали, які використовують для отримання активних речовин, повинні мати ступінь хімічної чистоти, що відповідає визначеним цілям, для активних компонентів біологічного походження – біологічної (мікробіологічної, вірусологічної,

шляхів синтезу або у разі неможливості застосування інших вихідних речовин.

Нормування вмісту домішок у новій лікарській субстанції (технологічні, супутні, органічні домішки, залишкові розчинники, важкі метали та ін.) необхідно проводити на основі токсикологічної оцінки домішок. Нормування споріднених домішок слід здійснювати не тільки за вмістом ідентифікованих домішок, а й з урахуванням їхньої суми. Нормування залишкових розчинників має проводитися відповідно до вимог чинної Державної фармакопеї України у всіх випадках їх застосування в процесі отримання лікарської субстанції.

Стабільність активних компонентів живих атенуєваних вакцин і анатоксинів потрібно вивчати для виключення версії у вихідній вірулентності штаму або токсину. Стабільність нової лікарської субстанції має бути під-

тверджена відповідно до встановлених вимог у стресових, прискорених і довгострокових випробуваннях.

На стадії фармацевтичної розробки комплекс заходів для гарантування безпеки ЛЗ включає:

- при введенні в рецептуру нової активної речовини необхідно довести її сумісність та фармакологічну ефективність і як наслідок – безпеку в готовій лікарській формі;
- за необхідності введення в рецептуру ЛЗ нових допоміжних речовин слід довести їхню безпеку у формі чистої речовини і в складі готової лікарської форми;
- нові допоміжні речовини не повинні погіршувати показники фармакокінетики ЛЗ;
- дози, способи введення і лікарська форма ЛЗ, що розробляють, повинні виключати ризику прояву побічних дій, ускладнень і токсичного ефекту, пов'язаних із несумісністю доз, способів введення і лікарської форми з фізіологічними параметрами людини;
- технологія виробництва лікарської субстанції, ексципієнтів і готової лікарської форми повинна бути відпрацьована з урахуванням виключення ризику фармацевтичної несумісності, наднормативного вмісту мікробів, пірогенів і пріонової безпеки. За неможливості повного видалення токсичних домішок з лікарської субстанції має бути гарантовано зменшення залишкових домішок до припустимого (прийняттого) рівня в результаті докладених технічних зусиль (наприклад, стадій очищення);
- у процесі отримання нової лікарської субстанції не повинні бути використані органічні розчинники 1-го класу токсичності, регламентовані Міжнародною конференцією з гармонізації технічних

вимог щодо реєстрації лікарських засобів для людини (ICH), що ухвалила Настанову з регламентації залишкових розчинників, яка встановлює межі вмісту розчинників, що можуть залишатися в діючих речовинах, допоміжних речовинах і лікарських засобах внаслідок виробничого процесу;

- методики випробувань нової лікарської субстанції мають бути валідовані.

Вимоги до гарантування безпеки ЛЗ у процесі доклінічних досліджень

На стадії доклінічних (неклінічних) досліджень комплекс заходів щодо гарантування безпеки включає систематизацію, аналіз даних і оцінку:

- токсичності субстанції і готової лікарської форми при одноразовому введенні;
- токсичності субстанції і готової лікарської форми при багаторазовому введенні (підгострій і хронічній);
- репродуктивної токсичності (фертильності, ембріо- і фетотоксичності, тератогенності, пери- і постнатальної токсичності) субстанції і готової лікарської форми;
- генотоксичності субстанції і готової лікарської форми;
- мутагенного потенціалу субстанції і готової лікарської форми;
- канцерогенного потенціалу субстанції і готової лікарської форми;
- токсикокінетики субстанції і готової лікарської форми;
- фармакодинаміки субстанції і готової лікарської форми з метою виявлення небажаної побічної дії;
- можливості розвитку звикання і / або синдрому відміни ліків при застосуванні субстанції або готового ЛЗ;
- ризику недостатньої фармакологічної ефективності субстанції і готового ЛЗ;

- ризику реверсії у вихідну токсичну форму нетоксичного біологічного компонента;
- ризику фармацевтичної та фармакологічної несумісності з іншими ЛЗ (25).

На стадії клінічних досліджень комплекс заходів щодо гарантування безпеки ЛЗ включає

оцінку результатів хімічних, біологічних і фармацевтичних досліджень ЛЗ, даних доклінічних (неклінічних) досліджень, протоколу клінічного дослідження, брошури дослідника та інших необхідних документів, звіту клінічного дослідження (26).

З метою визначення безпеки ЛЗ та його впливу на життя і здоров'я людини проводять такі види досліджень:

- біофармацевтичні (дослідження біодоступності; порівняльне дослідження біодоступності та біоеквівалентності; дослідження кореляції поза живим організмом (in vitro), всередині живого організму (in vivo); валідація біоаналітичних і аналітичних методик, які використовуються для досліджень за участю людини);
- фармакокінетичні з використанням біоматеріалів людського походження (дослідження зв'язування з білками плазми крові; дослідження метаболізму в печінці і лікарських взаємодій тощо);
- фармакокінетики у людини – (дослідження фармакокінетики у здорових людей і визначення початкової переносимості; дослідження фармакокінетики у хворих і визначення початкової переносимості; дослідження взаємозв'язку фармакокінетичних параметрів і внутрішнього фактора; дослідження взаємозв'язку фармакокінетичних параметрів і зовнішнього фактора; фармакокінетичні дослідження у пацієнтів окремих груп);

- фармакодинаміки у людини (дослідження фармакодинаміки у здорових осіб; дослідження фармакодинаміки у хворих);
- безпеки та ефективності (контрольовані клінічні дослідження, пов'язані із заявленими показаннями до застосування; неконтрольовані клінічні дослідження; аналіз даних більш ніж одного дослідження, включаючи будь-які формальні результати інтегрованих видів аналізу та метааналізу);
- післяреєстраційні клінічні дослідження, пов'язані з безпекою застосування ЛЗ, для атенуованих вакцин, – дослідження несприятливих ефектів індукованого вакцинацією ослабленого інфекційного процесу.

Клінічні дослідження можуть бути припинені у будь-якій фазі в разі появи даних про серйозний небажаний вплив ЛЗ на організм людини.

З клінічних позицій генетично детерміновані зміни фармакологічної відповіді можна класифікувати наступним чином:

- ЛЗ, що призводять до виникнення побічних ефектів (наприклад, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), застосування ЛЗ в цьому випадку протипоказано;
- ЛЗ, що призводять до небажаних реакцій, які не відносяться до серйозних (наприклад, носійство «повільних» алельних варіантів гена CYP2D6, що призводить до фенотипу «повільного метаболізатора»);
- неефективні ЛЗ або ЛЗ з низькою ефективністю (наприклад, дуплікація функціональних алелей гена CYP2D6, що призводить до фенотипу «швидкого метаболізатора»), ЛЗ використовують у високій дозі.

На даний момент усе частіше використовують генетичне профілювання для ідентифікації під-

груп пацієнтів, які є більш сприйнятливими до лікувальних і побічних ефектів деяких ЛЗ. Наприклад, при раку молочної залози можна провести аналіз наявності генетичного маркера HER2, який прогнозує відповідь на конкретні хіміотерапевтичні препарати. Пацієнтів з ВІЛ / СНІДом доцільно обстежити на наявність алелі HLA-B * 57 : 01, що визначає гіперчутливість до абакавіру і зменшує кількість випадків реакції гіперчутливості. Генетичні варіації різних ферментів, що метаболізують ЛЗ, допомагають визначити відповідь пацієнтів на ЛЗ, а також часто впливають на ймовірність корисного і / або шкідливого впливу (26, 27).

Терапевтичний індекс

Однією з цілей розробки ЛЗ є забезпечення великої різниці між дозою, яка справляє лікувальний ефект, і дозою, що спричиняє розвиток побічних ефектів. Велика різниця називається широким терапевтичним індексом, терапевтичним співвідношенням або терапевтичним вікном. Якщо терапевтичний індекс вузький (наприклад, <2), то чинники, які зазвичай є клінічно несуттєвими (наприклад, взаємодія лікарських препаратів з харчовими продуктами, взаємодія ЛЗ, помилки в дозуванні), можуть мати шкідливі клінічні ефекти. Наприклад, варфарин має вузький терапевтичний індекс і взаємодіє з багатьма препаратами і харчовими продуктами. Недостатня коагуляція при лікуванні антикоагулянтами підвищує ризик ускладнень (наприклад, інсульту при фібриляції передсердь), у той час як надмірна антикоагуляція підвищує ризик кровотечі.

Вимоги до безпеки процесу зберігання і транспортування ЛЗ

Умови зберігання ЛЗ повинні забезпечувати збереження їхніх властивостей і гарантувати

безпеку протягом усього терміну їхньої придатності, запобігання контамінації, перехресної контамінації і пересортиці.

З метою дотримання безпеки під час транспортування ЛЗ необхідно створювати відповідні умови, аби не допустити втрати можливості їхньої ідентифікації та оцінки безпеки, контамінації іншими ЛЗ (дозуванням), речовинами, а також з метою виключення розкрадання, захисту і запобігання надмірному впливу факторів навколишнього середовища (температура, світло, вологість) та інших негативних чинників, відповідності зберігання та транспортування ЛЗ вимогам нормативно-технічної документації з контролю за якістю і безпекою ЛЗ та інформації, зазначеної на упаковці та в інструкції для медичного застосування з урахуванням їхніх фізико-хімічних властивостей (28, 29).

Висновки

- 1.** Забезпечення ефективності та безпеки ЛЗ – інтегральні показники, які ґрунтуються на багатьох вимогах, викладених в настановах GCP.
- 2.** Специфіка гарантування безпеки фармацевтичної продукції полягає перш за все в тому, що ЛЗ як такі – це дуже специфічний продукт, якість і безпеку якого споживач не має можливості оцінити самостійно, тому гарантія їхньої ефективності, безпеки та якості є одним з найважливіших завдань фармацевтичної галузі на сучасному етапі її розвитку.
- 3.** Натепер гарантування безпеки лікарського препарату учасниками сфери обігу ЛЗ засновано на дотриманні правил Належної практики: розробником препарату – правил Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice – CLP) і Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – CCP); виробником ЛЗ – Належної ви-

робничої практики (Good Manufacturing Practice – GMP); фармдистрибутором та аптечним закладом – стандартів Належної дистрибуторської практики (Good Distribution Practice – GDP), Належної аптечної практики (Good Pharmacy Practice – GPP) та Належної практики з фармаконагляду

(Good Pharmacovigilance Practice – GVP).

4. У багатьох випадках неможливо отримати користь від застосування ЛЗ без будь-якого прийнятного ризику; лікарський препарат вважають безпечним, якщо він має прийнятні ризики і підтвержену користь від застосування.

5. Управління ризиками не означає їхнє «викорінення»; управління ризиками є єдиним способом вирішення проблеми після ідентифікації важливих ризиків.

6. Зв'язок фармаконагляду з етапами життєвого циклу ЛЗ доцільно вивчати на всіх стадіях життєвого циклу. ■

Список літератури:

1. Моллах Хамид, Лонг Майкл, Эйсмен Гарольд С.Б. Управление рисками в фармацевтическом производстве, 1-е изд.; пер. с англ. – М.: Группа компаний «Виалек», 2014.
2. *Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment.* – U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), March 2005.
3. ICH Q12 *Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management.*
4. ICH Q1A (R2) *Stability testing of new drug substances and drug products.*
5. ICH Q1B *Photostability testing of new active substances and medicinal products.*
6. ICH Q1C *Stability testing: requirements for new dosage forms.*
7. ICH Q1D *Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products.*
8. ICH Q1E *Evaluation of stability data.*
9. ICH Q1F *Stability data package for registration in climatic zones III and IV.*
10. ICH Q3A (R2) *Impurities in new drug substances.*
11. ICH Q3B (R2) *Impurities in new drug products.*
12. ICH Q3C (R6) *Residual solvents.*
13. ICH Q3D *Elemental impurities.*
14. ICH Q12 *Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management*
15. ICH Q8 (R2) *Pharmaceutical development.*
16. ICH Q9 *Quality risk management.*
17. ICH Q10 *Pharmaceutical quality system.*
18. ICH Q8, Q9 and Q10 – *questions and answers.*
19. ICH *Guideline Q9 on quality risk management Step 5 September 2015 EMA/ CHMP/ICH/24235/2006 Committee for Human Medicinal Product.*
20. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов. – «Фармацевтическая отрасль», февраль, № 1 (36), 2013.
21. Кулес В.Г., Андреев Д.А., Архипов В.В. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и политические аспекты. – Серия: «Библиотека врача-специалиста». – ГЭОТАР-Медиа, 2009.
22. Fauser Thomas, Hammer Lutz, Heinz Klaus, Schneider Walter de Gruyter Alexander M. *Surface physics.* – CRC Taylor and Francis group, 2020.
23. Bauer Larry A. *Clinical Pharmacokinetics Handbook Imprint.* – McGraw-Hill Education/Medical McGraw-Hill Education; September 2005.
24. Rowland, Tozer's. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications; Fifth edition;* August 16, 2019.
25. *Handbook Good Laboratory Practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development.* – WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
26. Schulz Kenneth, Grimes David A. *Essential Concepts in Clinical Research (2nd ed.). Randomised Controlled Trials and Observational Epidemiology.* – Edition of Elsevier.
27. *Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP).* – EMA/722239/2018. – 7 November 2018.
28. Andrews Elizabeth B., Moore Nicholas. *Mann's Pharmacovigilance (3rd ed.).*
29. Deepa Arora. *Pharmacovigilance – An Industry Perspective.* – Kindle Edition 2020 (print replica). April 2014 Wiley-Blackwell.