

## ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ РИЗИКУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ФУНКЦІЄЮ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

*Колісник Т. Є., Рубан О. А., Підпруджников Ю. В.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Відповідно до світових тенденцій у фармацевтичній галузі допоміжні речовини (ДР) поряд з активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) є об'єктами суворого контролю та управління якістю. Діючі правила належної фармацевтичної практики лікарських засобів (GMP) передбачають, що стратегії із забезпечення та гарантування якості і безпеки ДР повинні бути засновані на ретельній оцінці ризиків, а її результат повинен бути документально оформлений і перевірятися в ході регуляторних інспекцій з боку уповноважених органів. Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29 липня 2016 року введено в дію настанову "Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини. СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016" (далі Настанова 42-4.8:2016). Вказана настанова регламентує процедуру загального оцінювання ризиків/управління ризиками стосовно ДР як необхідну складову фармацевтичної системи якості власника ліцензії на виробництво фармацевтичних препаратів. Втім вона не містить чітких методик та критеріїв, за якими може бути проведена така оцінка.

Ключовим принципом, що передбачає Настанова 42-4.8:2016, є оцінка ризиків для кожної допоміжної речовини за категоріями якості, безпеки та функції, а також класифікація цієї допоміжної речовини, наприклад, на таку, що становить низький, середній або високий ризик. Метою нашої роботи була розробка підходів щодо оцінки ризиків, пов'язаних із функцією ДР у складі фармацевтичних препаратів за певними аспектами.

Одна і та ж сама ДР може бути компонентом різних лікарських форм, що відрізняються за шляхом введення, тому, в залежності від цього, неадекватне виконання допоміжною речовиною свого функціонального призначення може становити різний ступінь загрози для пацієнтів. Отже, ДР можуть бути розцінені як такі, що являють високий ризик за їхньою функцією, якщо входять до складу препаратів для парентерального введення, офтальмологічних препаратів та препаратів, призначених для нанесення на відкриті рани. Спосіб застосування таких препаратів пов'язаний із оминанням природних захисних механізмів організму, тобто шлунково-кишкового тракту та шкіри.

Високим ризиком також можуть бути охарактеризовані ДР у фармацевтичних препаратах, для яких передбачене застосування у дітей і/або вагітних жінок та жінок, що годують груддю. Ці ДР повинні підлягати найсуворішому контролю якості та безпеки. Також слід враховувати, що зазначеним категоріям пацієнтів притаманні певні анатомо-фізіологічні особливості, які обумовлюють відмінності у фармакодинаміці та фармакокінетиці ксенобіотиків. Зокрема, у дітей найбільш критичними є фармакокінетичні відмінності у віці до 2 років, в той час як фармакокінетика підлітків (12-17 років), як правило, подібна до такої у дорослих. Ці відмінності можуть спричинювати ризики щодо ДР, насамперед, провокувати підвищену чутливість, найбільш поширеними проявами якої є шкірні висипання, бронхоспазм, диспепсичні симптоми (шлунково-кишкові спазми, метеоризм, нудота, діарея) і гіперактивність у дітей, однак в деяких випадках можливі й серйозніші наслідки.

Із ризиком асоційовані не лише вказані групи лікарських форм; проте вони представляють підвищений (високий) ризик. Відповідно, для решти препаратів ризик за лікарської формою і застосуванням може бути розцінений як низький, якщо фармацевтичний препарат застосовується місцево.

Високий ризик щодо функціонального призначення у складі препарату, насамперед,

становлять ДР, функція яких безпосередньо пов'язана із терапевтичною ефективністю та безпечністю, тобто такі, що відповідно впливають на біодоступність (модифікатори вивільнення, дезінтегранти) та стабільність фармацевтичного препарату (антимікробні консерванти, антиоксиданти, емульгатори). Втім, дані наукових досліджень свідчать, що часто на біодоступність та критичні показники якості готового лікарського засобу впливають ДР, функція яких спрямована на оптимізацію технологічних параметрів. Для визначення критичності (а отже ризику) функції допоміжної речовини можна скористуватися підходом, що полягає в оцінці вірогідності впливу на якість препарату гіпотетичної зміни типу або кількості (у встановлених межах щодо безпечності) певної ДР. Відповідно до цього ДР можуть розглядатися як такі, зміна у типі або кількості яких:

- малоімовірно матиме значимий вплив на показники якості готового препарату (барвники, ароматизатори тощо) – низький ризик;
- може мати значимий вплив на показники якості готового препарату (наповнювачі, лубриканти та ін.) – середній ризик;
- напевне матиме значимий вплив на показники якості готового – високий ризик.

ДР входять до складу фармацевтичних препаратів у різних кількостях. Від цього, а також від кратності прийому препарату на добу, залежить добова доза ДР, що може бути прийнята пацієнтом. Чим більше ця доза наближується до такої, що пов'язана із проявом негативних ефектів, тим вищий ризик ДР.

Як правило, усі наявні на ринку ДР, що входять до складу фармацевтичних препаратів, попередньо пройшли етап використання у якості харчових добавок або косметичних інгредієнтів. Це означає, що для таких ДР опубліковані експертні звіти щодо їх безпечності. Так, для ДР, що є компонентами пероральних препаратів, доцільним буде порівняння максимальної добової дози (МДД) із допустимою денною нормою (acceptable daily intake – ADI; або tolerable daily intake – TDI), визначеною Об'єднаним експертним комітетом ФАО/ВООЗ з харчових добавок (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – JECFA). ADI/TDI являє кількість певної речовини, визначену з урахуванням маси тіла (у мг на кг ваги тіла; для оцінки береться стандартна маса тіла 60 кг), яка може щоденно споживатись (орально) протягом довгострокового періоду (звичайно, впродовж всього життя) без видимого ризику для здоров'я.

Для ДР, що входять до складу лікарських форм для зовнішнього застосування, можливий пошук інформації щодо безпечності використовуваних концентрацій у базі «Cosmetic Ingredient Review» (CIR). Ще однією інформаційною базою, що може бути використана для оцінки безпечності дози ДР, є база «Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products». Даний ресурс надає інформацію щодо максимальної кількості ДР у препаратах, затверджених FDA для медичного застосування. Якщо до складу затвердженого FDA препарату входить певний неактивний інгредієнт, то він може розглядатися як безпечний для використання у аналогічних лікарських формах із аналогічним способом введення (у кількості, що не перевищує вказану).

Отже, рівень ризику за категорією функції ДР може бути встановлений шляхом узагальнення оцінок ризиків за певними аспектами, що включають (але не обмежуються) лікарську форму та застосування фармацевтичного препарату, функціональне призначення ДР та її добову дозу.