

УДК 615:519.076

В. Є. Добрава

*Національний фармацевтичний університет*

## РОЛЬ СТАТИСТИЧНИХ МЕТОДІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЗГІДНО З ВИМОГАМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ

*У роботі проаналізовано роль статистичних методів при плануванні та проведенні доклінічних досліджень ЛЗ. Запропоновано модель оцінки результатів доклінічних досліджень з метою забезпечення якості та стандартизації процедури, а також з урахуванням сучасної регуляторної бази, гармонізованої до вимог ЄС. Обґрунтовано роль статистичної оцінки результатів доклінічних досліджень у загальній структурі базових модулів реєстраційного досьє ЛЗ.*

**Ключові слова:** доклінічні дослідження, фармакологічна модель, статистичний аналіз, реєстраційне досьє, належна лабораторна практика

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Доклінічні дослідження лікарських засобів (ЛЗ) є невід'ємною складовою процесу розробки та створення нових фармацевтичних препаратів. Проведення доклінічних досліджень ЛЗ відповідно до вимог та принципів Належної лабораторної практики (GLP) гарантує достовірність і відтворюваність отриманих результатів [1,2].

За результатами доклінічних досліджень можливо передбачити більшість небажаних проявів побічної дії лікарських засобів та гарантувати безпеку учасників клінічних випробувань, формувати профіль безпеки ЛЗ для його майбутнього використання у медичній практиці. Тому важливо використовувати сучасні методи оцінки та аналізу результатів доклінічних досліджень [2].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень, а також порядок проведення експертиз матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів регламентується Наказом МОЗ України від 14.12.2009 № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [2].

© В. Є. Добрава, 2011

Методичною основою забезпечення якості доклінічних досліджень є положення GLP, які охоплюють різнобічні нормативні аспекти організації доклінічних досліджень та акцентують увагу на відповідності фармакологічних моделей дослідження, забезпеченні якості процесу проведення випробувальних експериментів та достовірності кінцевих результатів випробувань [1–3, 5, 7, 8].

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗА ГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

При впровадженні принципів GLP в Україні велика увага приділяється наступному [1, 5, 6]:

- забезпеченню належної організації персоналу, приміщенню та обладнанню дослідницької установи;
- створенню відповідних керівництв, планів/протоколів досліджень, методик експериментів;
- вибору та опису характеристики дослідних зразків тест-речовин, тест-систем, системи оцінки їх якості;
- організації документообігу (первинні дані, заключний звіт, архіви);
- створенню служби контролю/забезпечення якості.

Значно менше уваги приділяється системному аналізу результатів доклінічних досліджень ЛЗ з огляду на сучасні статистичні методи та наукові підходи до планування та організації ек-

перименту. Методичні рекомендації щодо проведення доклінічних досліджень ЛЗ надають конкретні методи для оцінки окремих параметрів фармакологічних моделей [1, 4]. В той же час, для забезпечення спільності підходів до обробки результатів на усіх етапах розробки та створення ЛЗ необхідно обґрунтувати розширення арсеналу статистичних методів аналізу, які використовуються на етапі доклінічних досліджень.

#### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

З метою забезпечення якості та стандартизації процедури доклінічного дослідження ЛЗ, а також з урахуванням сучасної регуляторної бази, гармонізованої до вимог ЄС, необхідно визначити підходи до використання статистичних методик при плануванні та обробці результатів доклінічних досліджень ЛЗ.

#### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

При проведенні доклінічного вивчення ЛЗ встановлюється фармакологічна ефективність, вивчається фармакокінетика та токсичність при різних режимах введення. Згідно з загальними вимогами до матеріалів реєстраційного доосьє ЛЗ при цьому встановлюються «фармакологічні властивості лікарського засобу за якісними і кількісними показниками, стосовно запропонованого клінічного застосування». Крім того, при плануванні експериментів і оцінці отриманих даних необхідно використовувати методи математичного та статистичного аналізу. Зараз

в Україні чинний регуляторний документ вимагає: «Результати експерименту мають бути чітко викладеними і доведено їх статистичну достовірність. Будь-які кількісні зміни реакцій, що виникли у відповідь на повторне введення діючої речовини, мають бути дослідженими» [2].

Відповідно до цього, можна запропонувати таку модель оцінки результатів доклінічних досліджень (рис. 1). За результатами проведеного експерименту визначають окремі показники токсикологічної дії, фармакологічної та фармакодинамічної активності ЛЗ, використовуючи відомі методичні рекомендації [1, 4]. В той же час, при необхідності проведення експерименту з використанням декількох фармакологічних моделей, при вивченні комбінації діючих речовин стосовно їх фармакодинамічної взаємодії, при визначенні залежностей «час-ефект», «умови експерименту-ефект» тощо пропонуємо застосовувати сучасні методи статистичного аналізу (дисперсійного, регресійного або коваріаційного).

Загальна математична модель такого статистичного аналізу описується як

$$y_i = x_{1,i} \cdot \beta_1 + x_{2,i} \cdot \beta_2 + \dots + x_{p,i} \cdot \beta_p + e_i^*, \quad (1)$$

де  $\{y_{j,i}\}$  — результат спостереження;  $\{x_{j,i}\}$  — відомі коефіцієнти  $\{\beta_i\}$  — невідомі сталі, які характеризують вплив цих факторів,  $\{e_i^*\}$  — випадкові помилки.

При плануванні доклінічних експериментів з метою оцінки якісних показників (наприклад, фармакологічної моделі, набору супутніх речовин, режиму введення тощо), а також їх комбі-



Рис. 1 Модель оцінки результатів доклінічних досліджень

націй доцільно використовувати дисперсійний аналіз. В цьому випадку  $\{x_{j,i}\}$  є «змінною-вказівником», яка показує наявність або присутність фактору  $\{\beta_i\}$  в заданих умовах та приймає значення  $\{0;1\}$ . У найпростішому випадку коли досліджується вплив лише одного фактора рівняння (1) набуває вигляду:

$$y_i = \beta_1 + e_i^* \quad (2)$$

При дослідженні впливу кількісних показників та при необхідності визначення аналітичних залежностей між фармакологічними оцінками та цими показниками доцільно використовувати методи регресійного аналізу. Тоді,  $\{x_{j,i}\}$  має встановлену множину кількісних незалежних значень, а результатом аналізу є визначення відповідних регресійних залежностей.

При необхідності одночасного дослідження впливу якісних та кількісних факторів використовується коваріаційний аналіз, при якому вектор  $\{x_{j,i}\}$  складається з двох множин: зі «змінних-вказівників» та незалежних числових змінних.

Використання статистичного аналізу (дисперсійного, регресійного, коваріаційного) дозволить забезпечити чіткість викладення результатів експерименту та довести їх статистичну достовірність. Крім того, завдяки цим методам можна уникнути проблеми обробки результатів повторних вимірювань.

Результати статистичної оцінки доклінічних досліджень є важливою складовою двох базових модулів реєстраційного досьє ЛЗ (рис. 2), які відповідають сучасним європейським вимогам до формування переліку документів у вигляді модульного СТД (Common Technical Documentation).

Так, звіти за результатами доклінічних досліджень обов'язково включають статистичні оцінки, за якими дослідники узагальнюють висновки щодо токсикологічних і фармакологічних властивостей ЛЗ та формують модуль 4 реєстраційного досьє [2], яке подається до уповноваженого органу МОЗ України з метою державної реєстрації лікарського засобу.

На основі фактичних результатів фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних досліджень незалежний експерт формує резюме та проводить огляд доклінічних даних, за результатами якого робиться узагальнена та критична оцінка обґрунтованості стратегії випробування, відповідності обраних моделей та отриманих результатів і, за необхідності, встановлюються відхилення від відповідних вимог [2].

#### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Проведений аналіз показав, що для забезпечення спільності підходів до обробки результатів на усіх етапах розробки та створення ЛЗ необхідно розширити арсенал статистичних методів аналізу, які використовуються на етапі доклінічних досліджень.
2. З метою забезпечення якості та стандартизації процедури доклінічного дослідження ЛЗ, а також з урахуванням сучасної регуляторної бази, гармонізованої до вимог ЄС, запропоновано модель оцінки результатів доклінічних досліджень.
3. Обґрунтовано роль статистичної оцінки результатів доклінічних досліджень у загальній структурі базових модулів реєстраційного досьє ЛЗ.

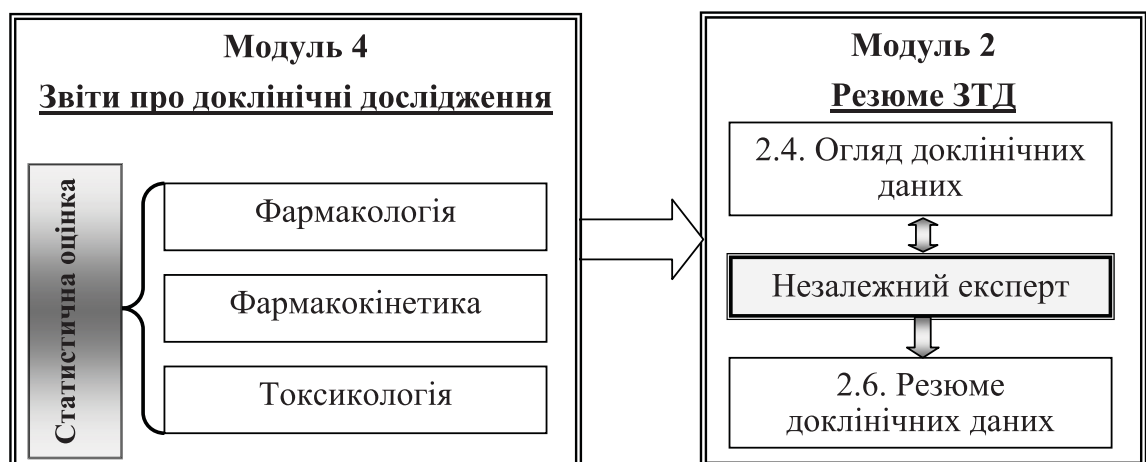


Рис. 2. Структурна схема формування модулів реєстраційного досьє ЛЗ

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за редакцією О.В. Стефанова. — К.: Издательский дом «Авиценна», 2001. — 528 с.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 944 від 14.12.2009 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [Електроний ресурс]. — Режим доступу до законодавчо-нормативного документу: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/print/RE17348.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/print/RE17348.html).
3. Настанова 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. — Київ, 2009. — 48 с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических вещества / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 832 с.
5. Стефанов О.В. Міжнародні стандарти експериментального вивчення безпечності речовин [Електроний ресурс] / О.В. Стефанов, В.М. Коваленко // Медицинская токсикология — Режим доступу до жур.: [http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/stat\\_98/98\\_1\\_3.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/stat_98/98_1_3.htm).
6. Таніна С.С. Організація проведення доклінічних досліджень лікарських засобів в ДУ «ІФТ АМН України» відповідно до вимог OECD GLP / С.С. Таніна // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2009. — № 5 (12). — С. 62-66.
7. Commission of the European Communities, Council Directive of 18 Decembre 1986 on the Harmonization of the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Vol. 1, Sept., 1991, pp. 145-146.
8. Commission of the European Communities, Decision of the Council Concerning Mutual Acceptance of Data in the Assesment of Chemicals. Annex 2. OECD Principles of Good Laboratory Practice. In: Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products in the European Community, Vol. 3, 1991, pp. 227-248.
9. Rules governing medicinal product in the European Union, NTA, vol. 2B-CTD, 2001, p. 304.

**УДК 615:519.076**

**Доброва В. Е.**

**РОЛЬ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА**

В работе проанализирована роль статистических методов при планировании и проведении доклинических исследований ЛС. Предложена модель оценки результатов доклинических исследований с целью обеспечения качества и стандартизации процедуры, а также с учетом современной регуляторной базы, гармонизированной с требованиями ЕС. Обоснована роль статистической оценки результатов доклинических исследований в общей структуре базовых модулей регистрационного досье ЛС.

**Ключевые слова:** доклинические исследования, фармакологическая модель, статистический анализ, регистрационное досье, надлежащая лабораторная практика.

**UDC 615:519.076**

**Dobrova V. E.**

**ROLE OF STATISTICAL METHODS IN CONDUCTING PRECLINICAL STUDIES OF DRUGS REQUIRES QUALITY ASSURANCE**

In this paper the role of statistical methods for planning and conducting preclinical studies drugs was analyzed. There was the model for evaluation of the results of preclinical studies to ensure quality and standardization of procedures, as well as the domestic regulatory instruments and international harmonized requirements. The role of the statistical evaluation of the results of preclinical studies in the general structure of the basic modules of the registration dossier drugs was substantiated.

**Key words:** preclinical studies, pharmacological model, statistical analysis, the registration dossier, good laboratory practice.

*Адреса для листування:*  
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4  
каф. управління якістю  
Тел: (057) 755-70-82  
e-mail: dobrova\_vika@mail.ru

Надійшла до редакції:  
12.11.2010 р.