

УДК 615.457.07

О. М. ЯКУБЧУК, Л. М. АНДРЮКОВА, О. Г. ФЕТІСОВА, Ю. В. ПІДПРУЖНИКОВ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ЗАСТОСУВАННЯ ОЦІНКИ РИЗИКІВ ПРИ ОБҐРУНТУВАННІ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН В СКЛАДІ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ АНТИГЛАУКОМНОЇ ДІЇ

На етапі фармацевтичної розробки з застосуванням методології оцінювання ризиків, наявних наукових знань та досвіду практичної роботи запропонований алгоритм визначення критичних аспектів для прийняття рішення щодо вибору допоміжної речовини для попередження розвитку синдрому «сухе око» в складі комбінованих очних крапель антиглаукомної дії.

Ключові слова: очні краплі, допоміжна речовина, оцінювання ризиків.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Фармацевтична розробка (ФР) — це комплексні дослідження з розробки лікарського препарату (ЛП), які переконливо демонструють, що вибрана лікарська форма (ЛФ), запропонований склад, первинне пакування, технологія виробництва та контроль якості задовольняють передбачуваній цілі. Ці дослідження супроводжують проведення усіх етапів розробки ЛП, одним з яких є вибір науково-обґрунтованого складу. При розробці складу ЛП необхідно обґрунтувати всі його компоненти і їх кількість з урахуванням їх функціонального призначення, нешкідливості, досвіду використання в подібних ЛП. Об'єм теоретичних і практичних знань і навиків розробника ЛФ повинен дозволяти варіювати всіма необхідними показниками, властивостями і характеристиками для створення оптимальної ЛФ на основі конкретної діючої речовини (ДР) з необхідною терапевтичною дією. При розробці складу ЛП можуть бути отримані різні модельні склади, що потребують ретельних досліджень. Проведення досліджень передбачає врахування різних аспектів, і таких, як, наприклад, досліді на тваринах. Так, в параграфі 3 статті 7 Директиви Ради 86/609/ЕЕС (1986) вказано, що при виборі між експериментами необхідно зупинитися на тих, що використовують мінімальну кількість тварин, мають на увазі тварин з найбільш низьким ступенем нейрофізіологічної чутливості, заподіюють менше болю, страждань, ка-

ліцтва або довготривалого збитку, і з найбільшою ймовірністю забезпечать задовільні результати [1]. Отже, бажано використовувати різні альтернативні підходи, що базуються на наукових принципах, і дозволяють науково обґрунтувати вирішення питання. До ФР ЛП застосовують різні підходи, сучасні з яких передбачають використання оцінки ризиків. Управління ризиками для якості та підходи, засновані на оцінці ризиків, використовуються для виконання різних завдань в різних галузях, бо вони можуть сприяти прийняттю кращих та більш обґрунтованих рішень, кращому використанню ресурсів та ін.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПУБЛІКАЦІЙ

У попередніх наших статтях було вказано на практичну відсутність в наукових виданнях публікацій, що присвячені застосуванню оцінки ризиків при фармацевтичній розробці лікарських препаратів [2, 3].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Дана робота є одним з прикладів застосування оцінки ризиків при фармацевтичній розробці лікарських препаратів і присвячена обґрунтуванню вибору допоміжних речовин в складі очних крапель.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Із застосуванням методології оцінювання ризиків обґрунтувати вибір допоміжної речови-

ни для попередження розвитку синдрому «сухе око» в складі очних крапель антиглаукомної дії.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

При фармацевтичній розробці очних крапель антиглаукомної дії нами обґрунтовані та досліджені 4 складі модельних розчинів з різними допоміжними речовинами (гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролі-дон, декспантенол, хондройтин сульфат), які застосовні нами з метою попередження розвитку одного з побічних ефектів від постійного застосування лікарського препарату при лікуванні глаукоми, а саме, синдрому «сухе око». Результати попереднього вивчення стабільності всіх досліджуваних розчинів є позитивними. Для подальшого вивчення (мікробіологічні та фармакологічні дослідження) та розробки технологічного процесу одержання ЛПП потрібно вибрати з ряду цих модельних розчинів 1-2 складі, що є найбільш перспективними з урахуванням різних вимог, бо вище зазначені дослідження для усіх 4-х розчинів передбачають використання значної кількості дослідних тварин, що є неетичним з точки зору принципів проведення дослідів на тваринах, на що вказано вище. Для цієї мети нами запропонований алгоритм визначення критичних аспектів для прийняття рішення відносно вибору оптимального складу ЛПП із застосуванням аналізу ризиків, який використовують у різних сферах діяльності людини, в тому числі і в фармацевтичній промисловості стосовно різних аспектів якості: фармацевтичної розробки, підготовки модуля «Якість» реєстраційного досьє, виробництва та дистрибуції лікарських засобів протягом їх життєвого циклу, а також експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування.

Методологічною основою аналізу ризиків є аналізування наявних даних, а саме:

- ідентифікація загальних ризиків та їх розподіл за можливими категоріями;
- розробка критеріїв значимості для кожної визначеної категорії;
- ідентифікація ризиків для кожного продукту, що досліджується;
- визначення об'єктів, що становлять найменший ризик для якості, ефективності, доступності ЛЗ і вибір їх для подальших досліджень.

Для визначення загальних ризиків проведено всебічний огляд і аналіз літератури щодо ДР, які використані нами для попередження розвитку синдрому «сухе око» в складі модельних розчинів комбінованого ЛПП, за різними категоріями, які в цілому становлять комплекс як по-

зитивних, так і негативних характеристик цих речовин, а також використаний практичний досвід роботи з ДР:

- широта застосування (вивченість і розповсюдженість застосування в очних краплях для лікування глаукоми, в очних краплях для лікування синдрому «сухе око», в очних краплях для лікування глаукоми і попередження синдрому «сухе око»);
- доступність сировини;
- технологічність (розчинність у воді, стерилізація);
- сумісність з іншими компонентами препарату;
- особливості методів контролю їх якості;
- побічні ефекти від застосування;
- вартість, зокрема для концентрацій, що застосовуються в очних краплях.

Для оцінювання можливих ризиків обрані критерії, що носять напівкількісний характер: запропонована 3-х бальна система оцінювання (низький, середній, високий), що є досить показовою, але й найбільш простою у застосуванні. Для кожного критерію, ступінь впливу якого визначено як «низький», встановлюється бал, рівний «1», відповідно – «середній» — «2», «високий» — «3».

Для ДР, що використані в складі ЛПП з метою попередження розвитку синдрому «сухе око», пропонується ідентифікувати загальні ризики за наступними категоріями:

- ризики, що пов'язані з широтою застосування (вивченість і розповсюдженість застосування):
 - 1 бал — в очних краплях для лікування глаукоми і синдрому «сухе око»;
 - 2 бали — в очних краплях для лікування глаукоми;
 - 3 бали — в очних краплях для лікування синдрому «сухе око»;
- ризики, що пов'язані з доступністю сировини
 - 1 бал — виробництво в Україні;
 - 2 бали — реєстрація в Україні;
 - 3 бали — відсутність виробництва і реєстрації;
- ризики, що пов'язані з сумісністю з іншими компонентами препарату:
 - 1 бал – відсутність взаємодії (нейтральна ДР),
 - 2 бали – наявність взаємодії (катионактивна ДР),
 - 3 бали – наявність взаємодії (аніонактивна ДР);

Класифікація балом 3 аніонактивних ДР у порівнянні з катионактивними пов'язана з тим, що в очних краплях найбільш часто зустрічаєть-

Таблиця

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУВАННЯ НАЯВНИХ ДАНИХ

Категорії ризику	ГПМЦ		ПВП		Декспангенол		Хондроїтин сульфат	
	Критерії значимості	Критерії оцінювання	Критерії значимості	Критерії оцінювання	Критерії значимості	Критерії оцінювання	Критерії значимості	Критерії оцінювання
Широта застосування	в ЛФ для лікування глаукоми і профілактики ССО	1	в ЛФ для лікування глаукоми і профілактики ССО	1	в ЛФ для лікування і профілактики ССО	3	в ЛФ для лікування і профілактики ССО	3
Доступність сировини	зареєстрована в Україні	2	зареєстрована в Україні	2	зареєстрована в Україні	2	зареєстрована в Україні	2
Технологічність	має особливості розчинення	2	розчинність у воді	розчинність у воді	розчинність у воді	розчинність у воді	розчинність у воді	розчинність у воді
	стерилізація	2	стерилізація	2	стерилізація	2	стерилізація	2
Сумісність з іншими компонентами препарату	нейтральна	1	нейтральна	1	нейтральна	1	аніонактивна	3
Особливості методів контролю якості	наведені в інших фармакопеях	2	наведені в інших фармакопеях	2	наведені в інших фармакопеях	2	наведені в інших фармакопеях	2
Можливості виробництва препарату з ДР на підприємствах України	на окремих	2	на усіх	1	на окремих	2	на усіх	1
Побічні ефекти від застосування	специфічні	2	традиційні	1	традиційні	1	традиційні та специфічні	3
Вартість	36 €/кг (393,84 грн*) або 1,97 грн/л**	1	495,0 грн/кг або 24,75 грн/л**	3	40 €/кг (437,6 грн*) або 4,38 грн/л**	2	95,9 \$/кг (766,24 грн*) або 3,83 грн/л**	2
Сума		15		13		17		20

Примітка. * — за курсом 10,94 грн/€ або 7,99 грн/\$; ** — вартість кількості речовини, яка потрібна для приготування 1 л розчину препарату

ся взаємодія аніонактивних ДР з антимікробними консервантами катіонактивної природи, наприклад, бензалконія хлоридом.

- ризики, що пов'язані з технологічністю: розчинність у воді (1 бал — добре розчинна, 2 бали — має особливості розчинення, 3 бали — не розчинна), стерилізація (1 бал — стерилізуюча фільтрація та теплова стерилізація, 2 бали — теплова стерилізація, 3 бали — стерилізуюча фільтрація);
- ризики, що пов'язані з особливістю методів контролю якості: наведені в ДФУ, наведені в інших фармакопеях, наведені в інших стандартах;
- ризики, що пов'язані з можливістю виробництва препарату з ДР на підприємствах України: 1 бал — на всіх; 2 бали — на деяких; 3 — відсутність можливості виробництва;
- ризики, що пов'язані з побічними ефектами від застосування очних крапель, в склад яких входить ДР: 1 бал — характерні для ЛФ очні краплі; 2 бали — специфічні для ЛП з досліджуваною ДР; 3 бали — характерні та специфічні;
- ризики, що пов'язані з вартістю, зокрема для концентрацій, що застосовуються в очних краплях: 1 бал — до 50 грн./на 1 мл розчину; 2 бали — більше 50 грн./на 1 мл розчину, 3 бали — більше 100 грн./на 1 мл розчину).

Для зручності подальшої оцінки зведені дані наведено в табл. 1.

Якщо для конкретного об'єкту встановлено, наприклад, 10 ризиків, то найменша кількість балів буде 10, а найбільша — 30.

Порівнюючи отримані дані для всіх досліджуваних допоміжних речовин за мінімальною кількістю балів можна визначити, які з них мають найменшу ступінь ризику і можуть бути відібрані для подальшого дослідження складів препарату. В нашому прикладі ступінь ризику для полівінілпіролідону є найменшою — 13 балів, для гідроксипропілметил-целюлози — 15 балів, тому першочергові зусилля мають бути спрямовані на подальші дослідження модельного розчину саме з цією ДР.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Показано, що застосування методології оцінювання ризиків, наукових знань і практичного досвіду з розробки ЛП дозволяє на етапі фармацевтичної розробки обґрунтувати вибір допоміжної речовини для попередження розвитку синдрому «сухе око» в складі комбінованих очних крапель антиглаукомної дії, що надає можливість значно скоротити кількість дослідних тварин при фармакологічних дослідженнях нового препарату.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Режим доступу: — <http://pravo-zoozahita.ru/sovet-evropejskogo-soyuza-o-blagopoluchii-zhivotnyh-ispolzuyushhixsya-dlya-nauchnyh-celej/>.
2. Визначення критичних показників якості лікарської форми очні краплі / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова, О. М. Якубчук, С. М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. — 2013. — № 6. — С. 4-9.
3. Загальне оцінювання ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки лікарської форми очні краплі / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова, О. М. Якубчук, С. М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. — 2014. — № 2. — С. 6-9.

УДК 615.457.07

А. Н. Якубчук, Л. Н. Андрюкова, Е. Г. Фетисова, Ю. В. Подпружников

ПРИМЕНЕНИЕ ОЦЕНКИ РИСКОВ ПРИ ОБОСНОВАНИИ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ АНТИГЛАУКОМНОГО ДЕЙСТВИЯ

На этапе фармацевтической разработки с применением методологии оценивания рисков, имеющихся научных знаний и опыта практической работы предложен алгоритм определения критических аспектов для принятия решения о выборе вспомогательного вещества для предупреждения развития синдрома «сухой глаз» в составе комбинированных глазных капель антиглаукомного действия.

Ключевые слова: глазные капли, вспомогательное вещество, оценивание рисков

UDC 615.457.07

N. Yakubchuk, L. N. Andryukova, E. G. Fetisova, U. V. Podpruzhnikov

APPLICATION OF RISK ASSESSMENT IN JUSTIFYING THE CHOICE OF EXCIPIENTS IN THE COMPOSITION OF EYE DROPS WITH ANTIGLAUCOMA ACTIONS

At the stage of pharmaceutical development using risk assessment methodology, available scientific knowledge and practical experience the algorithm identifying critical aspects for the decision on choosing the excipient that prevent the syndrome «dry eye» in the combination eye drops for glaucoma treatment has been proposed.

Key words: eye drops, excipient, risk assessment.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Державна науково-дослідна лабораторія
з контролю якості лікарських засобів

Тел.: (098) 591-39-31

E-mail: larisaand@mail.ru

Надійшла до редакції:

15.07.14