

УДК: 615.457.07

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.56944

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ РИЗИКІВ ДЛЯ ЯКОСТІ НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ КОМБІНОВАНИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГЛАУКОМИ

© О. М. Якубчук, С. В. Русанова, О. Г. Фетісова, Л. М. Андрюкова, В. К. Яковенко

**Мета:** Визначення можливих ризиків, що пов'язані з критичними показниками якості комбінованих очних крапель для терапії глаукоми із застосуванням методології загального оцінювання ризиків при плануванні якості лікарського препарату на етапі фармацевтичної розробки.

**Методи:** В роботі застосовано методуку причинно-наслідкового аналізу. Для виявлення потенційних факторів, що оказують найбільш значний вплив на якість лікарського препарату, визначено максимальну кількість факторів, і побудовано діаграму Ішикави - графічне зображення причин та наслідків.

**Результати:** Проведення аналізу дозволило систематизувати можливі чинники впливу на якість ЛП в такі узагальнені категорії: методи контролю якості, лікарські та допоміжні речовини, первинне пакування, належні виробничі умови та стадії технологічного процесу, для яких визначені найбільш значущі фактори, що є носіями причин ризику і можуть привести до негативних наслідків.

**Висновки:** Визначені на етапі фармацевтичної розробки потенційні критичні показники якості лікарських і допоміжних речовин, критичні параметри підготовки та проведення процесу, первинного пакування, забезпечують поліпшення розуміння, зниження та прийняття ризиків на подальших етапах життєвого циклу лікарського препарату

**Ключові слова:** лікарський препарат, фармацевтична розробка, QbD, критичний показник якості, оцінка ризиків, ICH Q9

**Aim:** To identify the possible risks associated with critical quality attribute of combined eye drops for the treatment of glaucoma using of common risk evaluation methodologies for planning a drug quality on the stage of pharmaceutical development.

**Methods:** The paper used method of causal analysis. The maximal number of factors has been define to identify potential factors that provide most significant impact on the drug quality and Ishikawa diagram - graphical representation of causes and effects has been built.

**Results:** Analysis allowed to organize the possible factors affecting the drug quality in the generalized categories: quality control methods, medicines and excipients, primary packaging, proper manufacturing conditions and the stage of the process. The most important factors that are carriers of the risk factors and may lead to negative effects have been identified for the generalized categories.

**Conclusions:** Determined at the stage of pharmaceutical development potential critical quality attribute of API, excipients and primary packaging, critical parameters of the process, provide a better understanding, reduction and adoption of risk in subsequent stages of the life cycle of the drug

**Keywords:** drug, pharmaceutical development, QbD, critical quality attribute, risk assessment, CH Q9

### 1. Вступ

Останнім часом у вітчизняній фармацевтичній промисловості все активніше використовується не лише сам термін «програмована якість» або «якість шляхом розробки» (QbD, Quality by Design), але й підхід, який він передбачає. Відомо, що QbD – науковий і ризикоорієнтований підхід до фармацевтичної розробки (ФР) лікарських засобів (ЛЗ), заснований на принципах, викладених у настановах Міжнародної конференції з гармонізації вимог до реєстрації лікарських препаратів (ICH): Q8 (R2) «Фармацевтична розробка»; Q9 «Управління ризиками для якості»; Q10 «Фармацевтична система якості»; Q11 «Розробка та виробництво лікарських субстанцій – хімічних та біотехнологічних/біологічних сполук» і гармонізованих з ними національних документах відповідно [1-4].

Цей підхід є альтернативним традиційному підходу до ФР лікарських засобів, при якому підтвердження якості здійснюється в ході випробувань гото-

вої продукції. Згідно настанові ICH Q8, яка використовує термін «якість шляхом розробки» й описує планування якості з самого початку фармацевтичної розробки на основі наукових даних та інформації щодо ризиків, більш глибокий підхід до розробки препарату, заснований на якості шляхом розробки (QbD), може додатково включати такі елементи [1]:

– «систематичне оцінювання, переосмислення та поліпшення складу та процесу виробництва, у тому числі:

– визначення за допомогою, наприклад, наявних наукових даних, експериментальних досліджень, а також загального оцінювання ризиків характеристик матеріалів та параметрів процесу, що можуть впливати на критичні показники якості продукції;

– визначення функціональних взаємозв'язків, що пов'язують характеристики матеріалів та параметри процесу з критичними показниками якості продукції».

Відповідно до методології QbD розробка нового ЛЗ складається з декількох етапів. Згідно ІСН Q8 ФР розпочинається з визначення вимог до безпеки та критеріїв якості готового продукту. Для пояснення підходу QbD у настанові використовуються наступні терміни, що формують етапи ФР:

- цільовий профіль якості препарату (ЦПЯ);
- критичний показник якості;
- загальна оцінка ризиків: визначення взаємозв'язку між параметрами процесу і характеристиками матеріалу, з одного боку, і критичними показниками якості ЛЗ, з іншого;
- простір проектних параметрів або технологічний простір (design space);
- стратегія контролю;
- управління життєвим циклом продукту та його безперервне вдосконалення.

Результатом цього процесу є розробка та впровадження на виробництві прийнятної стратегії контролю якості, а також дотримання вимог щодо безпеки й ефективності ЛЗ упродовж усього життєвого циклу.

Оцінка ризиків є ключовою складовою процесу, яка зазвичай проводиться на кожному його етапі й, у міру отримання нової інформації, забезпечує поліпшення розуміння, зниження та прийняття ризиків.

## **2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями**

Після того, як визначений цільовий профіль якості лікарського препарату (ЛП), описаний в ІСН Q8 [1] як «очікуваний набір показників якості лікарського препарату, який в ідеалі буде досягнутий для забезпечення необхідної якості ЛП з урахуванням його безпеки та ефективності», тобто отримана основна інформація щодо таких характеристик, як зовнішній вигляд, активність, дозування, вміст домішок, мікробіологічна чистота, включаючи специфікацію або допустимі межі, що забезпечують досягнення ЦПЯ, на його підставі встановлюються потенційні критичні показники якості ЛП.

Критичний показник якості (CQA, critical quality attribute) відповідно до ІСН Q8 є «фізичною, хімічною, біологічною або мікробіологічною властивістю, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл». Критичні показники якості зумовлюють безпеку та ефективність ЛП, тому дуже важливим є їх точна ідентифікація.

Згідно документу ІСН Q9 загальне оцінювання ризиків є цінним науково обґрунтованим процесом, що може допомогти визначити, які з характеристик матеріалів та параметрів процесу мають потенційний вплив на критичні показники якості ЛП [2]. Оцінку ризиків, як правило, слід виконувати на початку процесу ФР і повторювати в міру надходження інформації та поглиблення знань.

Зарубіжні фармацевтичні компанії з великим досвідом у ФР зазвичай спочатку встановлюють характеристики якості на підставі наявних знань і на-

копиченого досвіду, а потім проводять оцінку ризику для визначення їх критичності з позиції безпеки для пацієнта, ефективності та якості продукту.

Інформація, на якій повинна ґрунтуватися оцінка ризиків, може охоплювати клінічні й доклінічні дані, результати розробки аналогічних продуктів, виробничий досвід, іншу опубліковану інформацію. Деякі з критичних показників можуть бути заздалегідь добре відомі і для кожного з них у більшості випадків встановлюється критерій прийнятності.

Методики та інструменти загального оцінювання ризиків, засновані на попередніх знаннях та вихідних експериментальних даних, можуть бути використані для виявлення й класифікації параметрів (наприклад, таких як: вхідні матеріали, обладнання, процес), які потенційно можуть вплинути на якість продукції.

Перелік потенційних критичних показників може бути змінений після вибору складу та виробничого процесу, а також у міру накопичення знань щодо препарату та поглиблення розуміння процесу. Так попередній перелік потенційних параметрів може бути досить великим, але при подальших дослідженнях він може бути змінений, а також можуть бути змінені пріоритети (наприклад, за допомогою поєднання планування експериментів, механістичних моделей).

Перелік показників можна у подальшому доопрацювати за допомогою експериментів, щоб визначити значимість окремих перемінних і потенційних взаємодій. Тому оцінка ризиків на початкових стадіях ФР переважно повинна бути спрямована на визначення необхідності проведення експериментальних робіт (за допомогою методології планування експерименту або багатofакторного аналізу) для розуміння того, які технологічні параметри, властивості сировини та матеріалів можуть вплинути на критичні показники якості. Так постановка експерименту може знадобитися для важливих операцій (наприклад, змішування для пероральної твердої лікарської форми), які суттєво впливають на окремі критичні показники якості, але при цьому недостатньо даних для проведення оцінки ризику. Також при оцінці ризиків повинні враховуватися характеристики сировини (активна фармацевтична субстанція, інертні допоміжні речовини), які також можуть впливати на критичні показники якості ЛП.

Таким чином, можна констатувати, що загальне оцінювання ризиків є дуже важливим й необхідним процесом для виявлення важливих критичних показників якості ЛП, які після їх ідентифікації можна далі вивчати (наприклад, за допомогою поєднання планування експериментів, математичних моделей або досліджень, які приводять до механістичного розуміння), щоб досягти більш високого рівня розуміння процесу.

## **3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор**

Концепція застосування підходу, заснованого на наукових знаннях і оцінці ризику, до розробки продукції не нова за своєю суттю. Відомі фармацев-

тичні компанії вже застосовують такий підхід при розробці продукції, але у більшості випадків – для виконання регуляторних вимог.

Раніше підхід до розробки продукції і процесів був концептуально іншим. Традиційно компанії приділяли багато уваги потребам пацієнта і часто орієнтувалися на них при розробці продукції. Так для ідентифікації ризиків нових виробничих об'єктів зазвичай передбачався підхід із застосуванням інструменту дослідження безпеки і працездатності (HAZOP). Цей інструмент оцінки ризиків призначений для підтвердження адекватності проектів, особливо з точки зору безпеки для персоналу і довкілля, тому він отримав загальне визнання.

Товчком до більш поглибленого наукового ризикоорієнтованого підходу стали опубліковані FDA концепція «GMP у XXI столітті» [5] та «Керівні вказівки щодо процесно-аналітичної технології (PAT, Process Analytical Technology)» [6].

Важливішим кроком до зміцнення взаємовідносин між регуляторними органами і представниками промисловості став експеримент FDA, в якому відбувалося спільне обговорення представників фармацевтичних компаній з фахівцями FDA щодо методології використання підходів, заснованих на наукових знаннях і оцінці ризиків, вживаних на етапах ФР до подання заявки на державну реєстрацію лікарських препаратів. Пізніше ця програма була поширена й на розробку біотехнологічної продукції [7].

Проведений огляд літературних джерел з питань застосування сучасного підходу QbD до розробки ЛП та оцінювання ризиків на стадії ФР показав, що останнім часом з'явилися деякі публікації, у тому числі, вітчизняних науковців.

Більшість переглянутих робіт, до яких можна віднести [8–10] присвячені дослідженням загального плану.

Однак, недавні публікації за участю С. М. Кашуцького [11–14] зробили вагомий внесок у розповсюдження досвіду впровадження наукового підходу QbD, заснованого на оцінці ризиків. У даних роботах на прикладі фармацевтичної розробки конкретного препарату у формі таблеток висвітлений алгоритм оцінювання ризиків та продемонстровано застосування методів ідентифікації, аналізу, якісної та кількісної оцінки виявлених ризиків по продукту і по процесу.

#### **4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття**

У своїх попередніх публікаціях для лікарської форми очні краплі ми вже торкалися питань визначення загального переліку показників якості та критеріїв їх прийнятності, які є основою для розробки цільового профілю якості очних крапель з конкретною фармакологічною дією, а також визначення потенційних критичних показників їх якості та ідентифікації ризиків [15–16]. Також у роботі [17] із застосуванням методології оцінювання ризиків нами був досліджений і запропонований механізм визначення критичних аспектів для прийняття рішення щодо вибору допоміжної речовини для попередження роз-

витку синдрому «сухе око» в складі комбінованих очних крапель антиглаукомної дії на етапі ФР.

Оновлення знань та поповнення досвіду впровадження управління ризиками для якості із використання підходу QbD до розробки ЛП у формі очних крапель поставило перед нами завдання провести дослідження на новому рівні й більш ретельно підійти до здійснення кожного кроку процесу оцінювання ризиків.

#### **5. Формулювання цілей (завдання) статті**

Виходячи із зазначеної актуальності питання, метою нашої роботи при плануванні якості лікарського препарату на етапі фармацевтичної розробки стало визначення можливих ризиків, пов'язаних з критичними показниками якості комбінованих очних крапель для терапії глаукоми, із застосуванням методології загального оцінювання ризиків.

#### **6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів**

Ідентифікувати потенційні перемінні, які можуть вплинути на якість ЛП, дозволяє разом із роботою багатофункціональної команди експертів використання наочної методики – причинно-наслідкової діаграми Ішикави (Ishikava Diagram, діаграма зв'язку причин та наслідків або діаграма «риб'ячий скелет»).

Для ідентифікації можливих ризиків, пов'язаних з критичними показниками якості комбінованих очних крапель, було проведено причинно-наслідковий аналіз, який застосовується при розробці нової продукції. Мета цього аналізу полягає в виявленні можливих причин небажаної події або проблеми. Для виявлення потенційних факторів, що оказують найбільш значний вплив на якість лікарського препарату, нами було визначено максимальну кількість факторів, і побудовано діаграму Ішикави. Побудову діаграми Ішикави здійснено згідно з основними правилами її побудови та із застосуванням накопичених наукових знань.

Проведення аналізу дозволило систематизувати можливі чинники впливу на якість ЛП в узагальнені категорії (головні осі діаграми): методи контролю якості, лікарські та допоміжні речовини, первинне пакування, належні виробничі умови і стадії технологічного процесу (рис. 1). Це – основні групи факторів, що можуть впливати на якість ЛП і які повинно враховувати при розробці препарату.

Для узагальнених категорій визначені найбільш значущі фактори, що є носіями причин ризику і можуть привести до негативних наслідків, проведено аналіз ризиків.

Найбільш значущі фактори узагальненої категорії «лікарська речовина» (ЛР) визначені з переліку складових, які висвітлюють для АФІ в ДФУ [18] і DMF. Це: розчинність у воді, рН, густина, кольоровість і прозорість розчину, супровідні домішки, втрата в масі при висушуванні, кількісний вміст, МБЧ, особливості зберігання.

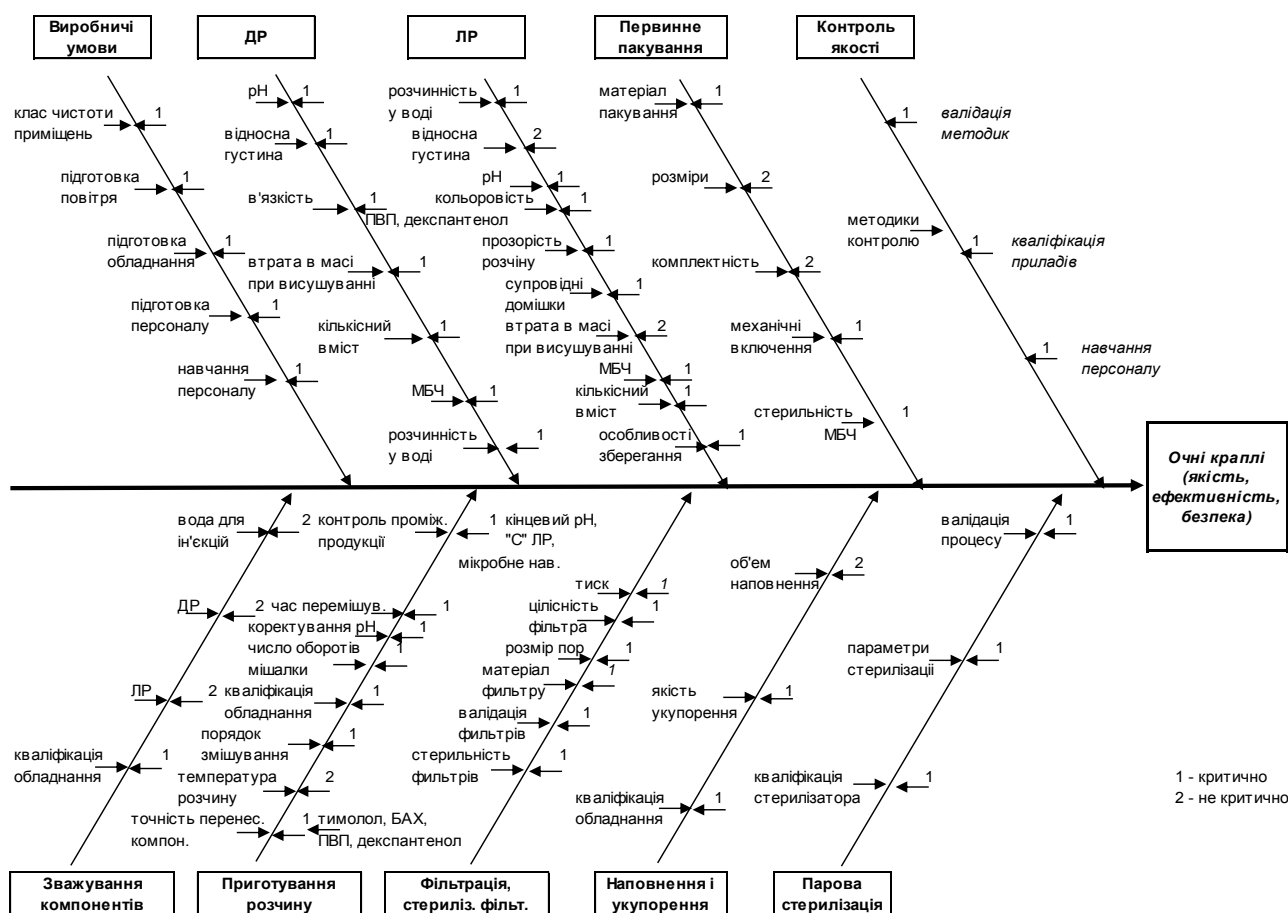


Рис. 1. Діаграма Ішикави аналізу ризиків по продукту і процесу на етапі ФР комбінованих очних крапель

Для узагальненої категорії «допоміжні речовини» (ДР) найбільш значущі фактори визначені з переліку фізико-хімічних характеристик і показників якості допоміжних речовин, що входять до складу ЛП: розчинність у воді, рН, густина, в'язкість, втрата в масі при висушуванні, кількісний вміст, МБЧ.

Для технологічного процесу найбільш значущі фактори визначені для стадій і операцій і параметрів процесу: точність перенесення компонентів, порядок змішування, час перемішування, число оборотів мішалки, контроль проміжної продукції (регулювання рН, кінцевий рівень рН, концентрація, мікробне навантаження), валідація фільтрів, цілісність фільтрів, розмір пор, матеріал фільтру, стерильність фільтру, параметри та валідація процесу стерилізації.

**7. Висновки**

Таким чином, на етапі ФР ЛП із застосуванням методології управління ризиками для якості визначені потенційні критичні показники якості ЛР і ДР, критичні параметри підготовки і проведення процесу, первинного пакування, які необхідні як на стадії ФР, так і на подальших етапах життєвого циклу ЛП. Вони підлягають контролю і моніторингу, їх перелік буде доповнюватися й уточнюватися на підставі оновлення даних від постійно функціонуючого процесу управління ризиками для якості.

**Література**

1. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 42 с.
2. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 30 с.
3. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 30 с.
4. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11 [Electronic resource]. – ICH Harmonised Tripartite Guideline. – 2012. – 26 p. – Available at: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf)
5. Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach; A Science and Risk-Based Approach to Product Quality Regulation Incorporating an Integrated Quality Systems Approach, United States Department of Health and Human Services [Electronic resource]. – U.S. Food and Drug Administration. – 2002. – Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswers/CurrentGoodManufacturingPractices-cGMPforDrugs/ucm137175.htm>
6. Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance [Electronic resource]. – U.S. Department of Health and Human Services. – 2004. – 19 p. – Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf>

7. Моллах, А. Х. Управление рисками в фармацевтическом производстве [Текст] / А. Х. Моллах, М. Лонгс, Г. С. Бейсмен. – 1-е изд. – М.: Группа компаний ВИА-ЛЕК, 2014. – 472 с.
8. Гихер, З. А. Практический опыт применения системы управления рисками в ОАО «ИнтерХим» [Текст] / З. А. Гихер // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – № 1. – С. 30–33. – Режим доступа: [http://archive.promoboz.com/n1\\_18/30-33.pdf](http://archive.promoboz.com/n1_18/30-33.pdf)
9. Лебединець, В. О. Оцінювання, аналізування та управління ризиками для якості на фармацевтичному підприємстві [Текст] / В. О. Лебединець, С. М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2011 – № 6. – С. 10–15.
10. Шестопа, О. А. Оптимізація складових систем управління якістю фармацевтичного підприємства з використанням оцінки ризиків [Текст]: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / О. А. Шестопа. – Харків, 2011. – 20 с.
11. Кашуцкий, С. Н. Проведение общей оценки рисков для качества и оптимизации состава таблеток, покрытых оболочкой, на этапе фармацевтической разработки [Текст] / С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярёв // Фармаком. – 2013. – № 3. – С. 54–62.
12. Кашуцкий, С. Н. Выявление рисков для качества процесса производства лекарственного средства в форме таблеток на этапе фармацевтической разработки [Текст]: IV науч. -практ. конф. / С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярёв та ін. – Владикавказ, 2014. – С. 106–109.
13. Кашуцкий, С. Н. Идентификация рисков для качества в процессе производства таблеток на этапе фармацевтической разработки [Текст]: IV науч. -практ. конф. / С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярёв та ін. – Владикавказ, 2014. – С. 110–112.
14. Кашуцкий, С. Н. Некоторые аспекты управления рисками для качества процессов производства лекарственного средства «Фенспирида гидрохлорид, таблетки покрытые оболочкой, 0,08 г» на этапе фармацевтической разработки [Текст] / С. Н. Кашуцкий, С. В. Русанова, С. И. Дихтярёв та ін. // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – № 11. – С. 49–53.
15. Андрюкова, Л. М. Визначення критичних показників якості лікарської форми очні краплі [Текст] / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова, О. М. Якубчук та ін. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2013. – № 6. – С. 4–9.
16. Андрюкова, Л. М. Загальне оцінювання ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки лікарської форми очні краплі [Текст] / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова, О. М. Якубчук та ін. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2014. – № 2. – С. 4–7.
17. Якубчук, О. М. Застосування оцінки ризиків при обґрунтуванні вибору деяких допоміжних речовин в складі очних крапель антиглаукомної дії [Текст] / О. М. Якубчук, Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова та ін. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2014. – № 5. – С. 11–15.
18. Державна Фармакопея України [Текст]. – 1-е вид., доп. 1. – Харків: ООО Рирег, 2004. – 520 с.
3. EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10) (2011). Ministry of Health of Ukraine, 30.
4. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11 (2012). ICH Harmonised Tripartite Guideline, 26. Available at: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf)
5. Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach; A Science and Risk-Based Approach to Product Quality Regulation Incorporating an Integrated Quality Systems Approach, United States Department of Health and Human Services (2002). U.S. Food and Drug Administration. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticesCGMPforDrugs/ucm137175.htm>
6. Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (2004). U.S. Department of Health and Human Services, 19. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf>
7. Mollah, A. H., Longs, M., Bejsmen, G. S. (2014). Risk management in pharmaceutical manufacturing. Moscow: VIALEK Group, 472.
8. Giher, Z. A. (2010). Prakticheskij opyt primeneniya sistemi upravleniya riskami v ОАО «InterChim» [Practical experience in the application of risk management systems at InterChem SLC]. *Pharmaceuticheskaja otrasl*, 1, 30–33. Available at: [http://archive.promoboz.com/n1\\_18/30-33.pdf](http://archive.promoboz.com/n1_18/30-33.pdf)
9. Lebedinets, V. A., Kovalenko, S. N. (2011). Estimation, analysis and management of quality risks at the pharmaceutical enterprise. *Management, economy and quality assurance in pharmacy*, 6, 10–15.
10. Shestopal, O. A. (2010). Optimization of quality system components at a pharmaceutical enterprise by application of risk management. *Kharkiv*, 20.
11. Kashutsky, S. N., Rusanova, S. V., Dihtyaryov, S. I. (2013). Realization of general estimation of risks for quality and optimization composition of pills tunicate on the stage of pharmaceutical development. *Pharmacom*, 3, 54–62.
12. Kashutsky, S. N., Rusanova, S. V., Dihtyaryov et. al (2014). Vyjavlenie riskov dlja kachestva processa proizvodstva lekarstvenogo sredstva v forme tabletok na etapi farmaceuticheskoy razrabotki [Identification risks for quality of manufacturing process of a medicament in tablet form at stage of pharmaceutical development]. *Vladikavkaz*, 106–109.
13. Kashutsky, S. N., Rusanova, S. V., Dihtyaryov, S. I. et. al (2014). Identificacija riskov dlja kachestva v processi proizvodstva tabletok na etapi farmaceuticheskoy razrabotki [Risk identification for quality at manufacturing process of tablets on stage of pharmaceutical development]. *Vladikavkaz*, 110–112.
14. Kashutsky, S. N., Rusanova, S. V., Dihtyaryov, S. I. et. al (2015). Some aspects of risk management for the quality of processes of production of the medicine «fenspiride hydrochloride, coated tablets by 0,08 gr» at the stage of pharmaceutical development. *Chemical-Pharmaceutical Journal*, 11, 49–53.
15. Andryukova, L. M., Fetisova, E. G., Yakubchuk, O. M. et. al (2013). Identification of critical quality attribute for eye drops medicinal form. *Management, economy and quality assurance in pharmacy*, 6, 4–9.
16. Andryukova, L. M., Yakubchuk, O. M., Fetisova, E. G. et. al (2014). Common risk evaluation of quality at

## References

1. EMEA/CHMP/167068/2004 Pharmaceutical Development (ICH Q8) (2011). Ministry of Health of Ukraine, 42.
2. EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9) (2011). Ministry of Health of Ukraine, 30.

the stage of pharmaceutical development of eye drops dosage form. Management, economy and quality assurance in pharmacy, 2, 4–7.

17. Yakubchuk, O. M., Andryukova, L. M., Fetisova, E. G. et. al (2014). Application of risk assessment in justifying the

choice of excipients in the composition of eye drops with antiglaucoma actions. Management, economy and quality assurance in pharmacy, 5, 11–15.

18. Derzhavna Farmakopeja Ukrainy (2004). Khar'kiv: OOO Ryreg, 520.

Дата надходження рукопису 25.11.2015

**Якубчук Олександр Миколайович**, аспірант, кафедра промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002  
E-mail: promek-ipksf@nuph.edu.ua

**Русанова Світлана Володимирівна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Фетісова Олена Геннадіївна**, кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, асистент, кафедра промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002  
Фетисова Елена Геннадиевна

**Андрюкова Лариса Миколаївна**, доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, доцент, кафедра промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Яковенко Володимир Костянтинович**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

УДК: 339.13.017:615.22:616.831

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.57212

## БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ: ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ, СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ ТА ОБСЯГІВ СПОЖИВАННЯ В УКРАЇНІ

© В. М. Толочко, О. Я. Міщенко, В. Ю. Адонкіна

*Бета-адреноблокатори (β-АБ) широко використовуються для лікування хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) як препарати першої лінії. За даними численних клінічних досліджень, гіпотензивний ефект β-АБ не поступається ефекту інших антигіпертензивних засобів першої лінії: блокаторів кальцієвих каналів, діуретиків, інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II. Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями з лікування АГ, найбільш доцільним є використання селективних β-АБ, як більш безпечних у порівнянні з неселективними, проте, важливим чинником впливу на споживання препаратів є їх економічна доступність для споживача.*

**Мета.** Аналіз асортименту, соціально-економічної доступності та обсягів споживання β-адреноблокаторів на фармацевтичному ринку України.

**Методи.** Статистичні і маркетингові методи, АТС/DDD-методологія ВООЗ. Об'єкти дослідження - дані про асортимент, ціну, кількість реалізованих упаковок ЛЗ за певний рік інформаційно-пошукової системи «Моріон».

**Результати.** На початок 2014 року на фармацевтичному ринку України β-АБ були представлені 16 МНН у вигляді 169 торгових назв переважно іноземного виробництва. Найширше представлена група селективних β-АБ (C07AB) – 76,6 % від загального асортименту. У 2013 р. кількість іноземних препаратів зменшилась на 16 % порівняно з 2009 р. Найбільш доступними були препарати пропранололу, атенололу та комбінація атенололу з хлорталідоном (Ca.s.=0,21; 0,22; 0,37), найменш доступним – препарат есмолол. Обсяги споживання β-АБ зросли з 9,18 DIDs (2008 р.) до 13,48 DIDs (2013 р.). Споживання селективних β-АБ було більшим, ніж неселективних та α-і β-адреноблокаторів.