

**Виктор Чумак**

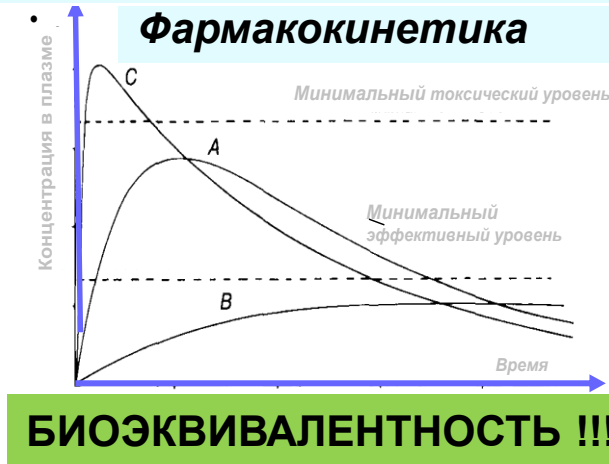
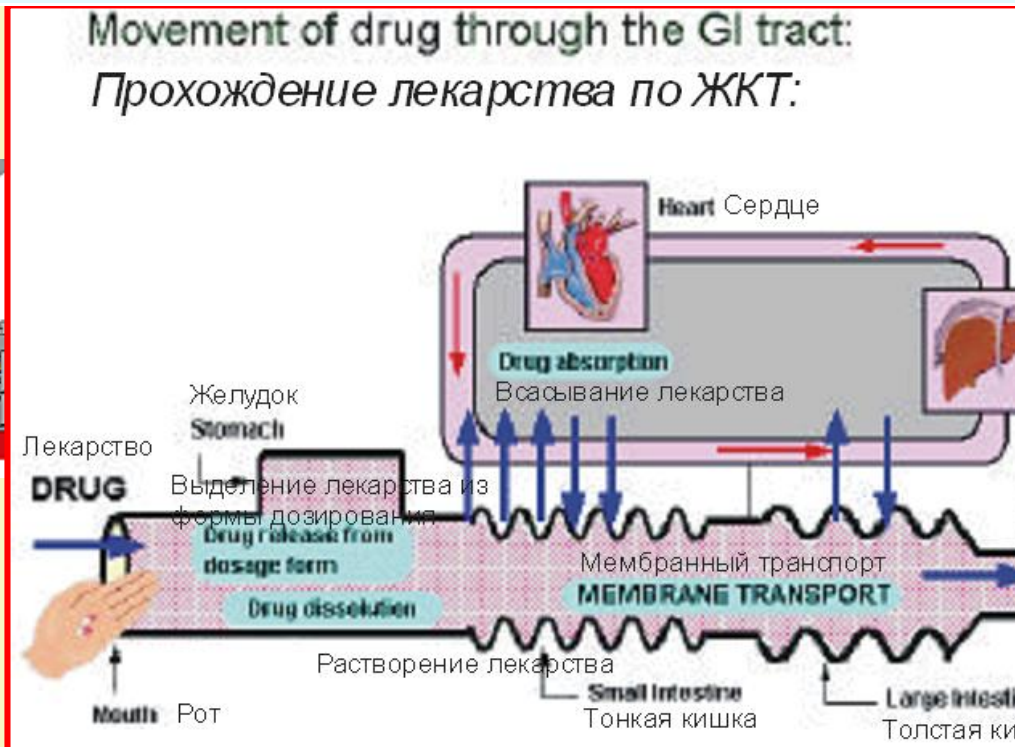
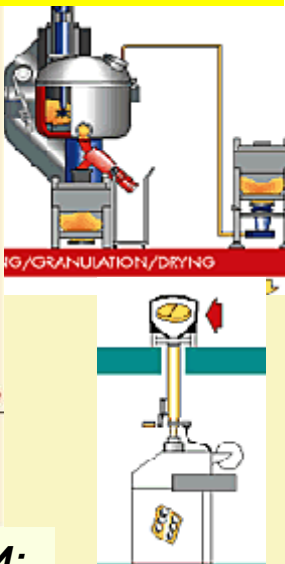
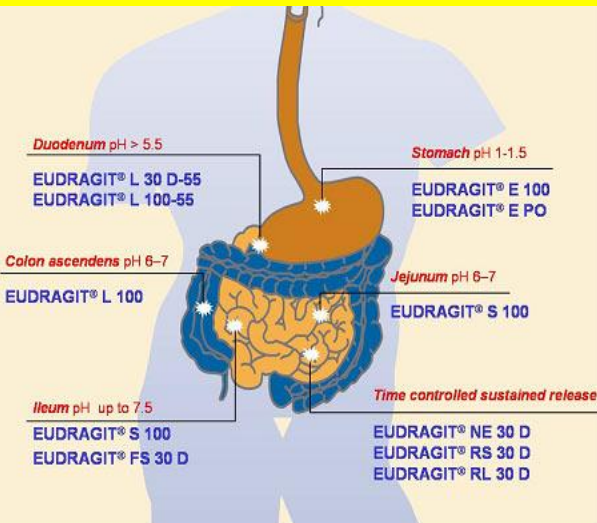
*Вице-президент объединения работодателей  
Медицинской и микробиологической промышленности Украины,  
Заслуженный фармацевт Украины*

**ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА БЕЗПЕКУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

# «Лекарственный препарат – нужная молекула строго определенной структуры, должна попасть в кровь: в нужное время в определенной концентрации и в нужном месте ЖКТ!»

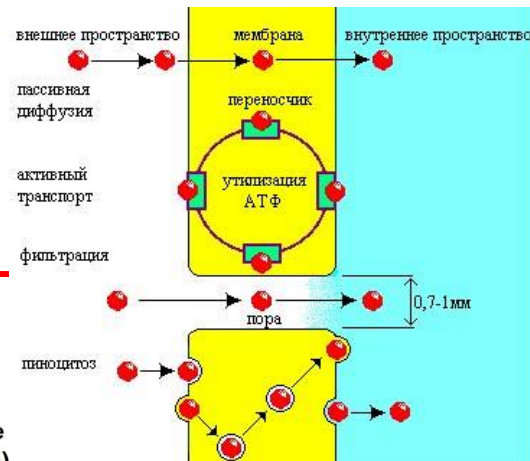
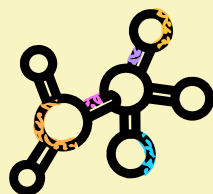
## Стандарты GMP + GCP

### Вспомогательные вещества + технология для лекарственных форм



**Полиморфизм кристаллов АФИ:**

1.1 * Кубическая	10 %
1.2. Гексагональная	7 %
1.3. Тетрагональная	5 %
1.4. Ромбическая	28 %
1.5. Моноклиническая	40 %
1.6. Триклиническая	10 %



**Скорость растворения =  $dv/dt = ki S (C - Ct)$**

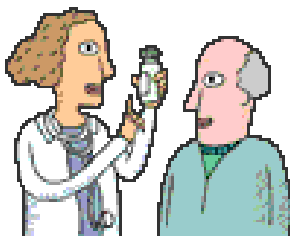
### Всасывание АФИ в ЖКТ

**$ki$  - константа скорости растворения для конкретного вещества (АФИ) с его кристаллической и полиморфной формой кристалла, оптической изомеризацией;  $S$  – общая поверхность растворяющегося вещества;  $C$  – растворимость вещества;  $Ct$  – содержание вещества в растворе через время  $t$**

Ст. 2 Законі України “Про лікарські засоби”: «якість лікарського засобу - **сукупність властивостей**, які надають лікарському засобу: здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення та відповідають вимогам, встановленим законодавством»

## ФОРМУЛЯРНА СИСТЕМА

Наказ МОЗ від 22.07.09 № 529



Чім лікувати?

Державний  
формуляр  
лікарських  
засобів

ПРОТОКОЛИ  
провізора  
(регламентація  
самолікування  
безрецептурними  
ЛЗ)

СИСТЕМА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛЗ -  
СЕРТИФІКАТ ЯКОСТІ ЛЗ відповідно до:  
СПЕЦИФІКАЦІЇ + МЕТОДИ  
КОНТРОЛЮ

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ та СИСТЕМА  
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКІВ – по циклу GXP!

директива ЄС № 83  
2001/83 - GRP

Директива ЄС  
№ 94/2003

ЩО?

Стандарт МД  
(індикатори)

ПРОТОКОЛИ –  
Фармацевтичної  
допомоги і  
послуг:  
(GPP)

Як застосовувати ліки?

КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ ТА  
ПРОТОКОЛИ ЛІКУВАННЯ (ЯК?)



# СТУПІНЬ ВІДПОВІДНОСТІ СТРУКТУРИ ФАРМРИНКУ УКРАЇНИ Британському Нацформуляру

№	Розділ Британського Національного Формуляра (БНФ)	МНН по Імпорту і ВИРОБЛЯЮТЬСЯ в Україні		МНН, які тільки імпортуються за високими цінами		Кількість МНН, Які відсутні на ринку України		Загальна кількість МНН у БНФ
1	Шлунково-кишковий тракт	23	35,9%	22	34,4%	19	29,7%	64
2	Серцево-судинна система	55	34,2%	53	32,3%	53	33,5%	161
3	Органи дихання	11	22,9%	19	39,5%	18	37,5%	48
4	Центральна нервова система	46	26,7%	55	32,0%	71	41,3%	172
5	Інфекції	56	43,8%	38	29,6%	34	26,6%	128
6	Ендокринна система	26	26,3%	46	46,5%	27	27,3%	99
7	Акушерство, гінекологія і патологія сечовивідних шляхів	13	34,2%	11	28,9%	14	36,8%	38
8	Злоякісні захворювання і імуносупресії	48	39,0%	46	37,4%	29	23,6%	123
9	Гематологія	30	31,5%	28	30,4%	34	38,0%	92
10	Захворювання кістково-м'язевої системи і суглобів	21	31,8%	23	34,8%	22	33,3%	66
11	Очі	29	39,2%	22	29,7%	23	31,1%	74
12	Вуха, горло, ніс	22	58,3%	9	25,0%	5	16,7%	36
13	Шкіряні захворювання	30	37,2%	26	32%	25	30,8%	81
14	Імунобіологічні препарати і вакцини	10	31,3%	17	53,1%	5	15,6%	32
15	Анестезія	15	37,5%	9	22,5%	16	40,0%	40
16	Невідкладне лікування гострих отруєнь	5	50,0%		0%	5	50,0%	10
<b>РАЗОМ</b>		<b>440</b>	<b>34,8 %</b>	<b>424</b>	<b>33,6 %</b>	<b>400</b>	<b>31,6 %</b>	<b>1264</b>





“Одно лечение прилично мужчинам, а **другое женщинам**, которые чувствительнее и слабее первых. Одно лечение потребно младенцу, другое - мужу, третье - старцу, одно - девице, другое - матери, третье - *женщине преклонных лет...*”

**МУДРОВ МАТВЕЙ ЯКОВЛЕВИЧ (1776-1831)**

## **Выбор исследуемой популяции - Женщины**

*Drug safety, 2004; 27(8): 535-554*



- **Женщины составляют около 51% от общей популяции, причем 54% находятся в детородном возрасте**
- Биодоступность мидозалама, бета-блокаторов и верапамила при приеме внутрь достоверно выше у женщин
- **Половые различия в активности цитохрома P-450 (CYP3A4)**
- **Плацебо эффект**

Установлено, что основными ферментами системы

биотрансформации ЛС являются изоферменты

**цитохрома P-450,**

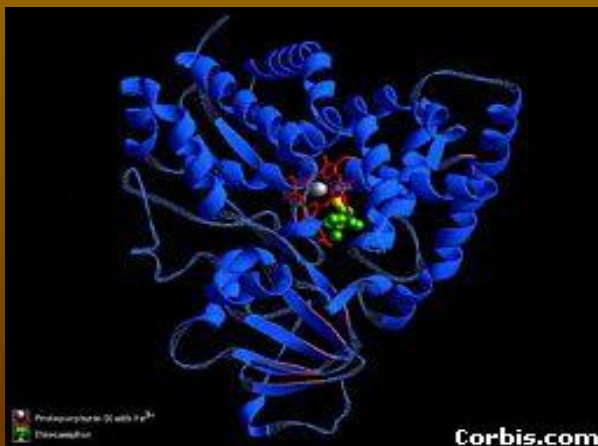
локализованные в

гепатоцитах,

энтероцитах, эпителии

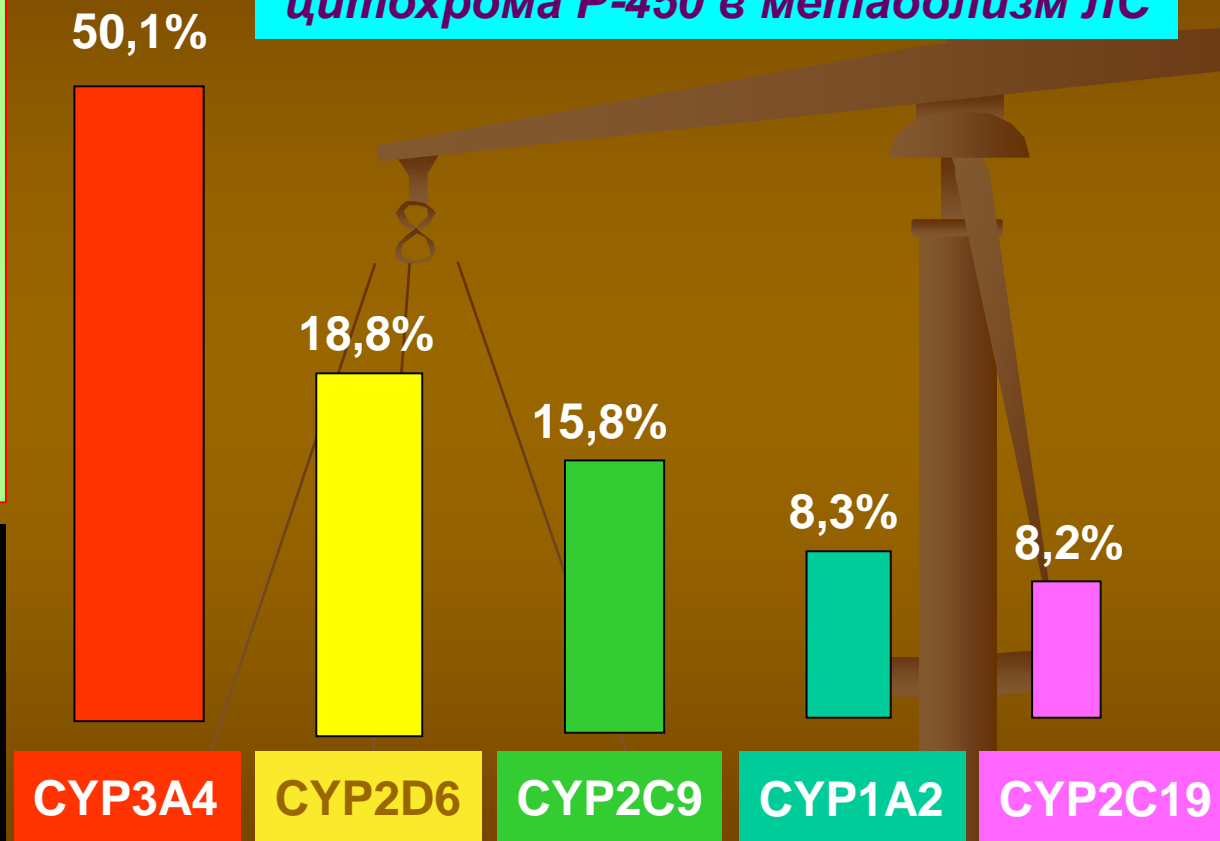
почечных канальцев,

которых известно более 50.

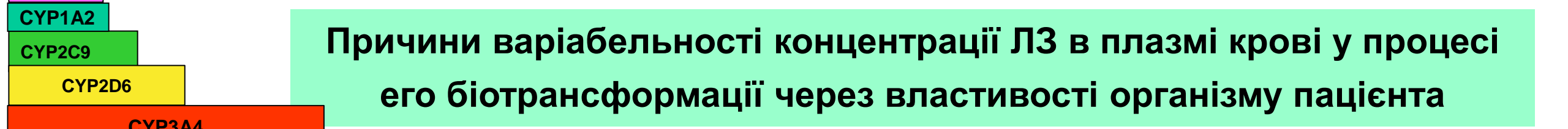


FDA – в 2005 г утвердило 610 инструкций, и в ГФЦ начата работа по учету генноиммунной системы

Вклад различных изоферментов цитохрома P-450 в метаболизм ЛС



CYP2C19 Співвідношення 5 ізомерів (изоферментів) цитохрому P-450, що визначають ефективність та безпеку ЛЗ



Причини варіабельності концентрації ЛЗ в плазмі крові у процесі його біотрансформації через властивості організму пацієнта

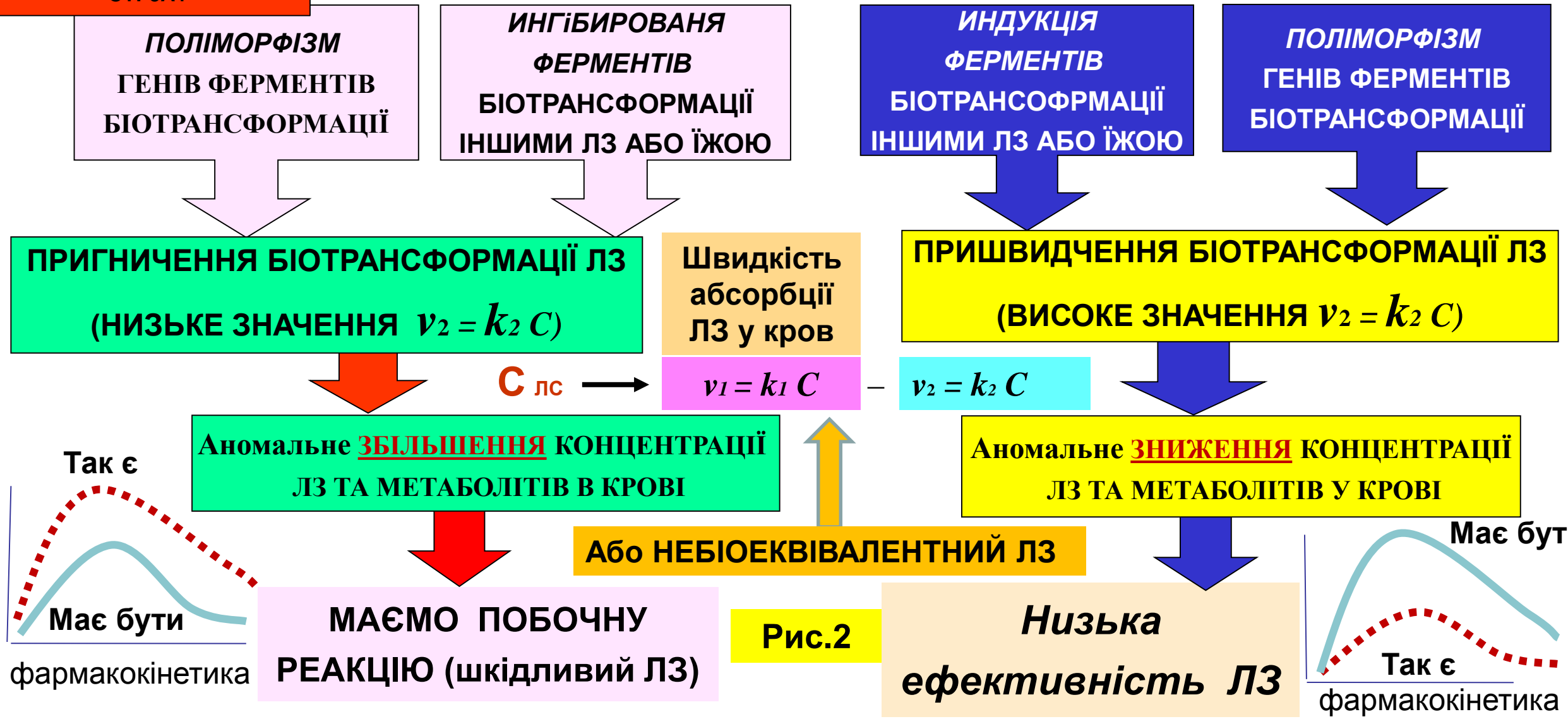


Рис.2

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕБІВОЛОЛ

**Показання.** *Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого або помірного ступеня тяжкості як доповнення до стандартних методів лікування хворих літнього віку (понад 70 років).*

**Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.*

Небіволол являє собою рацемат, який складається з двох енантіомерів: SRRR-небівололу (D-небі-волол) та RSSS-небівололу (L-небіволол). Він поєднує дві фармакологічні властивості: - завдяки D-енантіомеру небіволол є конкурентним і селективним блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторів; - завдяки L-енантіомеру він має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном/оксидом азоту (NO).

**Фармакокінетика.**

Після перорального прийому відбувається *швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу.*

**Метаболізація небівололу шляхом гідроксилювання піддається генетичному окислювальному поліморфізму, що залежить від CYP2D6.** При досягненні стійкого стану (steady-state) та *при однаковій дозі максимальна концентрація у плазмі незміненого небівололу **в осіб з повільним метаболізмом приблизно в 23 рази вища**, ніж в осіб зі швидким метаболізмом.*

*Виходячи з різниці швидкості метаболізму, дозування препарату Небіволол потрібно встановлювати залежно від індивідуальних потреб пацієнта; особи з повільним метаболізмом потребують нижчих доз. З швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення енантіомерів небівололу з плазми становить **в середньому 10 годин**, а **в осіб з повільним метаболізмом ці значення у 3–5 разів вищі.***

**Спосіб застосування та дози:** *приймати 1 таблетку (5 мг небівололу) на добу, починаючи з 2,5 мг і до 5 мг !!*



# Терапевтический Лекарственный Мониторинг

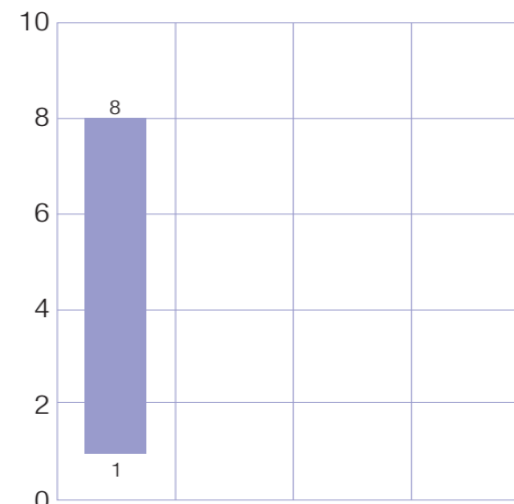
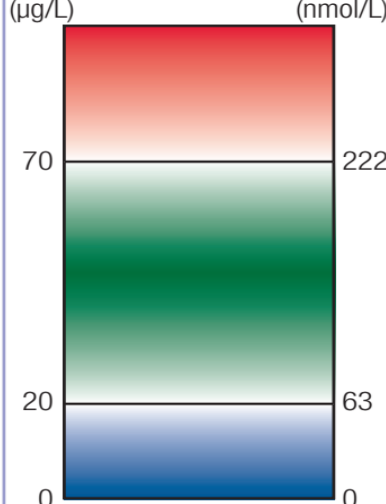
[https://www.corelaboratory.abbott/sal/learningGuide/ADD-00061347\\_TDM\\_Learning\\_Guide.pdf](https://www.corelaboratory.abbott/sal/learningGuide/ADD-00061347_TDM_Learning_Guide.pdf)

## Клиническое руководство

**КЛОНАЗЕПАМ:** клиническое применение - все формы эпилепсии, миоклонус

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ :** Метаболизируется CYP 3A

### КЛЮЧЕВЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Оптимальное время отбора	Передозированием (образец с минимальной концентрацией)	ТИПИЧНЫЕ ДОЗЫ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ (мг/день)	ЦЕЛЕВОЙ ДИАПАЗОН (мг/л) (мкмоль/л)												
Время пика	~1 час	 <p>TYPICAL ADULT DOSES (mg/d)</p> <table border="1"><thead><tr><th>Group</th><th>Dose (mg/d)</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>8</td></tr></tbody></table>	Group	Dose (mg/d)	1	8	 <p>TARGET RANGE</p> <table border="1"><thead><tr><th>µg/L</th><th>nmol/L</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>20</td><td>63</td></tr><tr><td>70</td><td>222</td></tr></tbody></table>	µg/L	nmol/L	0	0	20	63	70	222
Group	Dose (mg/d)														
1	8														
µg/L	nmol/L														
0	0														
20	63														
70	222														
Элиминация	Печеночный метаболизм														
Период полувыведения	19-50 часов														
Время установления стационарного состояния	4-10 дней														
Связывание с белками	~85%														
Целевой диапазон	20-70 мкг/л (63-222 нмоль/л)														

# Дякую за увагу!

***СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ***

