

Проблемы качества и фальсификации лекарственных средств

Александр Иванович Гризодуб

Директор ГП «Украинский научный
фармакопейный центр качества
лекарственных средств»

Доктор химических наук, профессор
61085, Харьков, ул. Астрономическая, 33
(057) 719-93-75р, 719-93-83факс
gryzodub@phukr.kharkov.ua

Проблема ФЛС

В настоящее время в мире большое внимание уделяется борьбе с фальсифицированными лекарственными средствами (ФЛС). **Доходы от ФЛС превышают доходы от наркотиков и составляют ~50 млрд. \$/год.**

Доля ФЛС разными экспертами оценивается как:

- **15%** всех продаваемых ЛС в мире (данные ВОЗ);
- **50%** рынка ЛС стран Африки и нек-рых стран СНГ;
- **10%** рынка ЛС России;
- В Украине Госинспекция выявила в 2004 г. **1.2%** ФЛС ко-тримоксазола (бисептола) (участвовали все областные Госинспекции; 337 образцов 128 серий от 8 производителей отбиралось из 263 аптек).

1.1. Что такое ФЛС?

Определение ВОЗ и Международной Федерации Ассоциаций Фарм. Производителей (IFPMA) (1992 г.)

- **Фальсифицированное лекарственное средство** (ФЛС) - это препарат, который умышленно неправильно промаркирован в отношении подлинности и/или происхождения. Фальсифицироваться могут как оригинальные препараты, так и дженерики. Фальсифицированные препараты могут содержать правильные компоненты или несоответствующие компоненты, могут быть без активных компонентов, с недостаточными количествами активных компонентов или с поддельной упаковкой (определение ВОЗ).
- Проблема ФЛС не обязательно связана с качеством (ВОЗ). Фальсификация – это, прежде всего, **нарушение авторских прав производителей ЛС** с целью использования их торговой марки для получения прибыли.

1.2 Что такое ФЛС?

Следует отметить, что в термин «фальсифицированные ЛС» со временем вкладывают все более широкий смысл. В частности к ФЛС иногда также относят:

- ЛС легальных производителей, повторно перемаркированные на новый срок годности или маркированные на срок годности, больший, чем заявлено в регистрационном досье. При этом ЛС могут соответствовать спецификациям. Цель – продать ЛС с истекшим сроком годности
- Так называемые «неучтенные» ЛС. Данные ЛС произведены на легальных предприятиях и соответствуют требованиям спецификаций. Однако они не включены в отчетность, что позволяет уклоняться от налогов. Такие примеры нередки в Украине.

2. Что такое качество ЛС?

- Закон Украины «О лекарственных средствах»: *«Качество лекарственного средства (ЛС) – это совокупность свойств, которые придают ЛС способность удовлетворять потребителей в соответствии со своим предназначением и соответствуют требованиям, установленным законодательством».*
- Близкие определения качества ЛС и в других странах.
- Как видно, качество ЛС – это комплексное понятие, которое **охватывает сразу несколько разных уровней.**

3. 1. 4 уровня качества ЛС

- **1 уровень** - характеризует эффективность и безопасность (а также соотношение польза/риск) **самого фармакологически активного вещества**. Так, сульфаметоксазол можно считать более качественным ЛС, чем стрептоцид.
- **2 уровень** – характеризует **уровень требований к качеству спецификаций** на субстанцию и готовое ЛС, а также уровень разработки, производства и контроля качества ЛС (например, **наличие GMP**), т.е. характеризует различие в качестве между разными производителями одного и того же ЛС. Так, сироп парацетамола из ЕС обычно лучше, чем из стран третьего мира.
- **3 уровень** – **биоэквивалентность** референс-препарату (для дженериков).
- **4 уровень** – характеризует **соответствие** конкретного образца ЛС требованиям **собственной спецификации**. В зависимости от этого, ЛС бывает **стандартным** и **субстандартным**.

3. 2. 4 уровня качества ЛС

- **Заключение** о качестве 1 -3 уровней дает экспертно-регистрационный орган посредством экспертизы, регистрации и перерегистрации.
- **Заключение** о качестве 4 уровня дает Госинспекция МЗ при контроле препаратов на рынке.

4. 1. Неоднозначность понятия качества ЛС: разный уровень спецификаций

- Конкретная серия **субстандартного** ЛС первого производителя по фактическим показателям качества **может быть выше** конкретной серии **стандартного** ЛС другого производителя (поскольку уровень спецификации первого производителя выше, чем у второго).
- Но, **формально**, указанная серия первого производителя считается субстандартной, т.е. **некачественной**, а соответствующая серия ЛС второго производителя – стандартной, т.е. **качественной**.
- ЛС может считаться субстандартным по своей и стандартным по чужой спецификации.
- Кроме того, ЛС **может быть стандартным, но не биоэквивалентным референс-препарату** (такая ситуация нередка для рынка Украины).

4. 2. Неоднозначность понятия качества ЛС: фармакопейный аспект

- В разных фармакопеях заложены разные концепции качества, что может приводить к разным требованиям к ЛС.
- Типичный пример – предел содержания салициловой кислоты (СК) в таблетках аспирина.
 - **ВР** - не более 3% для любых таблеток. ВР считает, что если фармакологически не вредно 3% СК для покрытых таблеток, то не вредно 3% и для непокрытых.
 - **USP** - не более 0,3% для непокрытых таблеток и не более 3% для покрытых оболочкой. USP считает, что 3% СК в непокрытых таблетках свидетельствует о плохом качестве технологии, и таким таблеткам не место на рынке США.

Поэтому таблетки аспирина могут браковаться по USP, но быть качественными по ВР.

5. Роль Государственной Фармакопеи

- Государственная Фармакопея (ГФ) устанавливает тот минимальный уровень требований, которому должны отвечать все спецификации на данное ЛС.
- Роль ГФ – не подтвердить качество, а обнаружить брак. Монография ГФ в принципе не может обнаружить хороший «белый» фальсификат, поскольку она разрабатывается на основе АНД нескольких производителей. Подтверждать качество должна спецификация производителя на данное ЛС.
- Соответствие ЛС требованиям ГФ защищает потребителя.
- Соответствие ЛС требованиям своей спецификации защищает производителя от фальсификации.
По крайней мере, так должно быть.

6. Качество дженериков. Классификация

- **1 тип – GMP + биоэквивалентность** оригинальному препарату. Пример - дженерики, произведенные фирмами США, Европейского Союза, Японии, Канады.
- **2 тип – GMP без доказанной биоэквивалентности** оригинальному препарату. Пример - многие дженерики из развивающихся стран.
- **3 тип – нет GMP, нет биоэквивалентности.** *Есть соответствие фармакопейным и национальным требованиям по производству.* Типичный пример - большинство дженериков стран СНГ.
- **4 тип – нет GMP, нет биоэквивалентности, нет соответствия фармакопейным и национальным требованиям по производству.** Типичный пример - ГЛС (особенно инфузии), производимые в аптеках стран СНГ.

6. Качество джинериков. Разделение по сортам

В Украине, странах СНГ и развивающихся странах существует фактическое разделение джинериков по сортам качества:

- 1 тип (1 сорт) – для богатых,
- 2 и 3 типы (2 и 3 сорт) – для среднего класса,
- 4 тип (4 сорт) – для бедных.

С этой точки зрения следует рассматривать также и борьбу с ФЛС.

Сравнение затрат на производство и продажу обычных и фальсифицированных ЛС

| № | Виды затрат | Обычные ЛС | ФЛС |
|---|---|------------|-------------|
| 1 | Разработка | + | Невелика |
| 2 | Регистрация | + | Нет |
| 3 | Производство | + | + |
| 4 | Продвижение на рынок (реклама и т.д.). | + | Нет |
| 5 | Затраты на продажу | + | + |
| 6 | Стоимость торговой марки (очень значительна для известных фирм) | + | Нет |
| 7 | Взятки | Невелики | Значительны |

7. «Черные» и «белые» фальсификаты

Для производства ФЛС нужны помещения, персонал, оборудование, действующие и вспомогательные вещества, технология производства, система доставки и сбыта. Это требует значительных капиталовложений и легализации. Поэтому нет смысла фальсифицировать дешевые отечественные таблетки аспирина или парацетамола. **Экономически выгодно фальсифицировать только дорогие ЛС.** При этом изготовление сложных лекарственных форм ФЛС выгодно проводить не в «подвалах», а на легальных или полулегальных предприятиях. Можно условно выделить «черные» и «белые» ФЛС.

- **«Черные» ФЛС** – качественный состав препарата не отвечает маркировке: вместо заявленных действующих веществ (ДВ) содержатся другие ДВ или вообще наполнители («мел и мука»).
- **«Белые» ФЛС** – качественный состав ДВ отвечает маркировке, фальсифицируется торговая марка производителя; может не выдерживаться количественный состав и могут быть другие вспомогательные вещества.

8. «Черные» ФЛС

- Представляют наибольшую опасность, особенно в том случае, когда вместо заявленных ДВ используются другие ДВ.
- Характерны для развивающихся стран с низкими стандартами качества ЛС (Фармакопеей) и слабой контрольно-регистрационной системой.
- «Черные» ФЛС легко обнаруживаются, поэтому их нельзя реализовывать на постоянной основе. Обычно это разовые акции.
- Поскольку производство ФЛС и доставка из-за рубежа требует оборудования, технологии и немалых средств, то **наиболее вероятные производители «черных» ФЛС – это отечественные предприятия, производящие их на «третьей смене».**

8.1. «Черные» ФЛС. Обнаружение

В условиях производства «черных» ФЛС (отсутствие валидированной технологии) трудно соблюсти общие фармакопейные требования к лекарственным формам. Поэтому для их обнаружения, наряду с разделами «Описание» и «Маркировка», **эффективны и обычно достаточны простые фармакопейные фармако-технологические тесты:**

таблетки – истираемость, устойчивость к раздавливанию, распадаемость, однородность массы; инъекции – механические включения;

сухие рассыпки антибиотиков – однородность массы, механические включения, идентификация и т.д.

9. «Белые» ФЛС

- Характерны для рынков развитых стран с высокими стандартами качества (Фармакопеей) и эффективной контрольно-регистрационной системой.
- Опасность «белых» ФЛС – их качество ничем и никем не гарантируется. «Белые» ФЛС могут изготавливаться из низкокачественных ДВ и вспомогательных веществ, содержащих большое количество технологических примесей, которые не контролируются в готовом ЛС.
- Для производства и доставки «белых» ФЛС нужна серьезная технология, оборудование и средства, поэтому производство их выгодно только на постоянной основе на фармпредприятиях.
- **Нередко в качестве «белых» ФЛС используют дженерики, производимые в развивающихся странах, с фальсификацией под известные фирмы.**

9.1. «Белые» ФЛС. Обнаружение

- Первичный контроль качества ЛС в сети реализации проводится по Фармакопее, при несоответствии – по регистрационному досье.
- Задача Фармакопеи – это не подтверждение качества, а **обнаружение брака**. ЛС может отвечать Фармакопее, но быть ФЛС. Так, отечественные таблетки парацетамола отвечают USP (да и не хуже по качеству), но это не «Панадол» (стоящий в несколько раз дороже).
- **Препарат формально может быть качественным, но быть «белым» ФЛС**. В этом случае «белые» ФЛС мало чем отличаются от субстандартной продукции. Поэтому для их обнаружения может быть недостаточно фармако-технологических тестов (как для «черных ФЛС»), а может понадобиться полный анализ по регистрац. досье.

10. Фальсифицированные ЛС в развитых странах

10.1. Особенности рынка ЛС развитых стран:

- только зарегистрированные ЛС,
- дженерики только 1 типа - те, для которых доказана их биоэквивалентность оригинальным препаратам,
- очень сложная и дорогая процедура регистрации ЛС, практически закрывающая этот рынок для большинства фармпроизводителей развивающихся стран.

10.2. Факторы, влияющие на оборот ФЛС в развитых странах

10.2.1. Провоцирующие ФЛС:

- a. Высокая цена на ЛС делает очень выгодным ФЛС.
- b. Высокая покупательная способность населения и высокое потребление ЛС позволяет наладить очень прибыльную индустрию производства, доставки и реализации ФЛС.
- c. Развитая система покупок населения через Интернет и почту позволяет выйти на покупателя, минуя хорошо контролируемую официальную сеть дистрибьюции.
- d. Закрытость рынка для фармпроизводителей развивающихся стран; это, в совокупности с факторами a-b, побуждает их к незаконным действиям.

10.2. Факторы, влияющие на оборот ФЛС в развитых странах

10.2.2. Препятствующие ФЛС:

- a. Государственная воля к борьбе с ФЛС.
- b. Высокий уровень Национальной Фармакопеи препятствует реализации низкокачественных ЛС.
- c. Развитая система GMP-GDP-GPP сильно затрудняет производство, доставку и реализацию ФЛС внутри страны.
- d. Высокая себестоимость производства ЛС внутри страны делает маловыгодным производство здесь ФЛС.
- e. Эффективно действующая система защиты авторских прав сильно затрудняет реализацию ФЛС.
- f. Эффективно работающие контролирующая и судовая системы, обеспечивающие неотвратимость наказания.

10.3. Производство ФЛС для развитых стран

- Внутреннее производство ФЛС сильно затруднено. Поэтому большинство ФЛС поступают из-за рубежа.
- ФЛС поступают обычно из развитых стран, где проводится лишь фасовка. Туда, через ряд стран-посредников, завозят из развивающихся стран ФЛС “in bulk”, а также упаковочные материалы. Сам же “in bulk” производится в развивающихся странах из дешевых субстанций и вспомогательных веществ.
- Сложность поставок ФЛС в развитые страны, жесткий контроль качества и огромные прибыли от реализации делают невыгодными «черные» ФЛС в развитых странах – они легко обнаруживаются, делая бесполезными все затраты.
- ФЛС в развитых странах, **в основном - «белые»** ФЛС, т.е. содержат все действующие вещества. Для их производства нужна технология и оборудование. Поэтому не редкость - изготовление ФЛС на предприятиях развивающихся стран.

10.4. Основные пути реализации ФЛС

- Покупка ФЛС через аптечную сеть легко отслеживается с изъятием фальсифицированных серий и наказанием виновных. Поэтому основные пути поступления ФЛС - это заказы ЛС **через Интернет** (каждое второе ЛС, купленное через Интернет – ФЛС) и почту.
- Заказы через Интернет и почту очень трудно поддаются контролю, поскольку они поступают непосредственно потребителю, минуя цепочку GMP-GDP-GPP. Кроме того, поступающие таким образом партии ЛС являются очень небольшими (несколько упаковок) и очень многочисленными (многие тысячи заказов каждый день), что практически делает невозможным контроль их качества. Все это делает **Интернет-покупки чрезвычайно выгодным для реализации ФЛС.**

10.5. Борьба с ФЛС в развитых странах

- Борьба с ФЛС в развитых странах – это, в значительной степени, **борьба за авторские права**.
- Основное направление борьбы с Интернет-заказами – лицензирование Интернет-продаж.
- Ужесточается также контроль за импортом и экспортом.
- Объективно, для борьбы с ФЛС в развитых странах необходимо снизить цену на ЛС (это уменьшит потребность населения в закупках более дешевых препаратов) и облегчить официальный доступ на внутренний рынок ЛС из развивающихся стран.

11. ФЛС в развивающихся странах

11.1. Особенности рынка ЛС:

- В отличие от развитых стран, на рынке развивающихся стран присутствуют не только зарегистрированные, но и значительное количество незарегистрированных контрабандных ЛС.
- Из зарегистрированных ЛС на рынке легально присутствуют **все четыре типа дженериков**, достаточно сильно различающиеся по качеству и цене.
- Присутствует незарегистрированные контрабандные ЛС и препараты разного рода целителей и «непризнанных гениев».
- Рынок ЛС открыт для любых препаратов из любых стран, поскольку процедура регистрации простая и дешевая.

11.2. Факторы, влияющие на оборот ФЛС в развивающихся странах

11.2.1. Провоцирующие:

- a. Высокая цена на ЛС развитых стран выгодна для «белых» ФЛС.
- b. Низкая покупательная способность населения вызывает высокую потребность в дешевых ЛС.
- c. Невысокие стандарты качества отечественных ЛС, доминирование джинериков 3 и 4 типов, мало чем отличающиеся от «белых» ФЛС.
- d. Отсутствие системы GMP-GDP-GPP, наличие неконтролируемых производств и торговых точек облегчает производство и реализацию ФЛС внутри страны.
- e. Отсутствие государственной воли; часто приходится выбирать между материальной невозможностью населения купить качественные ЛС 1 типа и риском потребления дешевых ФЛС.
- f. Слабая законодательная база и отсутствие контроля за выполнением законов приводит к безнаказанности.
- g. Низкая себестоимость производства ЛС делает выгодным производство ФЛС внутри страны.
- h. Широкий ввоз в страну «in bulk» облегчает производство ФЛС.

11.2. Факторы, влияющие на оборот ФЛС в развивающихся странах

11.2.2. Препятствующие:

- a. Низкая себестоимость производства ЛС внутри страны. При наличии развитой местной фармацевтической промышленности это сдерживает производство ФЛС
- b. Невысокие стандарты качества ЛС (как химические, так и фармакологические) позволяют производить местные дженерики.
- c. Легкость и дешевизна разработки, регистрации и производства ЛС внутри страны; в совокупности с пунктами a-b, это делает невыгодным «белую» фальсификацию отечественных ЛС – зачем фальсифицировать, если можно законно производить?

11.3. Производство ФЛС в развивающихся странах

- Низкая покупательная способность населения и дешевизна отечественных препаратов делает невыгодным их «белую» фальсификацию. Поэтому распространенной является «черная» фальсификация дорогих препаратов, например, антибиотиков, которые подменяют на более дешевые. Такие ФЛС производятся внутри страны, чему способствует наличие неконтролируемых производств и торговых точек, а также ввоз “in bulk” (остается расфасовать и наклеить этикетки).
- ФЛС импортных препаратов могут производиться как за рубежом (обычно «белые» ФЛС), так и внутри страны («белые» и «черные» ФЛС). В бедных странах «белые» ФЛС - нередко единственная альтернатива недоступным препаратам развитых стран, наладить легальное внутреннее производство дешевых аналогов которых по разным причинам невозможно. Поэтому власти нередко смотрят сквозь пальцы на их производство и реализацию.

11.4. Основные пути поступления ФЛС в развивающихся странах

Отсутствие системы GMP-GDP-GPP и государственной воли приводит к наличию неконтролируемых производств и торговых точек и облегчает производство и реализацию ФЛС внутри страны через легальную аптечную сеть.

Кроме того, нередко недобросовестные производители (как отечественные, так и зарубежные) объявляют свою субстандартную продукцию фальсификатом, чтобы избежать ответственности. Борьба с этим достаточно трудно.

11.5. Борьба с ФЛС в развивающихся странах

- Главное – это **наличие государственной воли**. Необходимо ликвидировать все неконтролируемые производства и пункты реализации. Яркий пример - Бразилия, которая ввела жесткий контроль объемов ввоза и вывоза из страны, а также объемов производства на предприятиях и реализации. Сведение баланса позволило легко определить источники ФЛС и за 2 года снизить объемы их реализации в Бразилии примерно **в десять раз**.
- Для обнаружения ФЛС в Китае созданы специальные передвижные аналитические лаборатории с компьютерной базой данных.
- ФЛС производятся не по оригинальным технологиям, поэтому этим препаратам трудно выдерживать фармакопейные требования к лекарственным формам. Учитывая это, для выявления ФЛС очень эффективными являются простые фармако-технологические тесты.
- Объективный способ борьбы с «белыми» ФЛС - появление на рынке дешевых отечественных аналогов. Возможно этим, а также эффективно работающей Госинспекцией объясняется небольшая доля ФЛС на рынке Украины – около 1.2%.

12.1. ФЛС – опыт Украины

Украина - развивающаяся страна, имеющая свои особенности рынка ЛС:

- достаточно развитая отечественная фармацевтическая промышленность, которая работает в настоящее время уже, в основном, в условиях GMP; внедряются также GDP и GPP.
- высокий уровень образования, достаточно мощная научная база, позволяющая воспроизвести большинство дженериков;
- достаточно развитая контрольно-разрешительная система, признанная в мире: Украина – член PIC/S - Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme;
- современная ГФУ (Украина член ЕФ), которая содержит пока еще недостаточно монографий на готовые ЛС. Это приводит к отсутствию единого стандарта качества для разных производителей – одно и то же готовое ЛС при анализе по АНД одного производителя может быть стандартным, а при анализе по АНД другого производителя – субстандартным.

12. 2. ФЛС – опыт Украины

- производство «черных» ФЛС носит разовый характер, в силу достаточно сильной контрольной системы;
- отечественные джинерики представлены, в основном, 2, 3 и 4 типами; появляются и отечественные джинерики 1 типа;
- разработка и регистрация джинериков достаточно быстрая и дешевая, что делает невыгодным производство «белых» фальсификатов отечественных джинериков (зачем фальсифицировать, если можно законно производить?);
- производство «белых» фальсификатов под иностранные джинерики требует достаточно высокого уровня производства и поэтому экономически выгодно только на промышленных предприятиях; этому в частности, способствует ввоз в страну “in bulk”;
- можно предположить, что значительная часть «белых» (а также и «черных») фальсификатов завозятся из-за рубежа – в основном, из других стран СНГ.

12. 3. ФЛС – опыт Украины

- Приведенные выше факторы приводят к тому, что в **Украине проблема ФЛС не является слишком актуальной**. Дешевые ЛС нет смысла фальсифицировать, а дорогие ЛС продаются либо непосредственно самими фирмами, либо через аптеки высокого уровня, в которые трудно внедрить ФЛС.
- Опыт работы контрольных лабораторий показывает, что доля ФЛС в общем количестве субстандартной продукции не превышает нескольких процентов. Т.е., с точки зрения пациента, гораздо важнее общая проблема субстандартной продукции, а не выявление именно ФЛС.
- Большинство громких скандалов с выявлением «складов ФЛС», заканчивались ничем. Выяснялось, что это не ФЛС, а просто неучтенная продукция (уклонение от налогов). Эта проблема важна, но она не связана с качеством ЛС.

13. Международные опыт борьбы с ФЛС. Административные методы

- Для выявления ФЛС применяются административные и аналитические методы. При этом административные методы гораздо эффективнее аналитических.
- Стратегическое направление борьбы с ФЛС - **создание системы GMP-GDP-GPP. Это гораздо эффективнее, чем выявление ФЛС на стадии государственного контроля.**
- Поставка ЛС (и ФЛС также) проходит через многие страны, т.е. имеет глобальный характер. Поэтому нужно обеспечить непрерывность глобальной цепи поставки (Integrity of the global supply chain – IGSC) ЛС в данную страну, т.е. поставка только через сертифицированных поставщиков.
- Контроль экспорта/ импорта (сертификат происхождения).
- Контроль баланса субстанций, вспомогательных веществ и ГЛС на предприятиях. Это позволяет резко снизить выпуск неучтенной продукции, среди которой нередко бывают и ФЛС.
- Сертификация Интернет- и почтовых поставщиков.

14. 1. Аналитические методы

На стадии госконтроля и выявления ФЛС интересы производителей ЛС и пациентов **расходятся**:

Производитель заинтересован, чтобы Госинспекция тратило силы и деньги на защиту его торговой марки - **выявление ФЛС**. В выявлении субстандартных ЛС собственного производства (возникших по причине некорректного производства, хранения или транспортировки) он объективно не заинтересован.

Пациент заинтересован в **выявлении любых некачественных ЛС** – неважно, ФЛС или субстандартных, поскольку вред его здоровью наносят и те и другие.

Учитывая, что, например, в Украине доля субстандартной продукции во много раз превосходит долю ФЛС, различие интересов производителей и пациентов может быть довольно значительным.

14.2. Аналитические методы

Соответственно и аналитические методы выявления ФЛС можно условно разбить на две группы, которые отражает различие интересов производителей и пациентов:

1. Методы, направленные на выявление собственно ФЛС. Они во многом аналогичны методу сигнальных компонентов (маркеров) при контроле качества растительного сырья. Такие методы выявляют ФЛС по каким-то специфическим (иногда конфиденциальным) для данного производителя признакам (например, наличие флуоресцентной метки), которые могут быть совершенно не связано с качеством ЛС. Т.е. мы можем доказать, что данное ЛС не является ФЛС, но при этом и не узнать, является ли оно субстандартным (брак) или нет. Наиболее важный представитель этих методов – спектроскопия в ближней ИК-области спектра (БИК).
2. Методы, контролирующие качество ЛС. Основа – фармакопейные методы. Такие методы подтверждают качество, но могут и не выявить «белый» фальсификат.

14. 3. Аналитические методы. Ближняя ИК-спектроскопия (БИК)

Это эффективный, неразрушающий и быстрый метод выявления ФЛС. Основан на том, что каждое ЛС имеет свой характерный спектр в БИК. Фирма-производитель формирует библиотеку этих спектров своих ЛС, которая позволяет с высокой надежностью выяснить, является ли данное ЛС препаратом данной фирмы или нет, т.е. ФЛС.

Недостатки БИК:

1. Применение БИК для выявления ФЛС требует высокой стандартизации субстанций, вспомогательных веществ и технологии производства ЛС. Изменение поставщиков и технологии приводят к тому, что препараты самой фирмы будут восприниматься как ФЛС. Поэтому для препаратов стран СНГ применение БИК пока преждевременно.

2. Применение БИК достаточно дорогое, поэтому оправдано только для дорогих ЛС.

3. Обычный БИК выявляет ФЛС, но не контролирует качество ЛС по всем важным разделам спецификации.

4. БИК не относится к обязательным фармакопейным тестам, поэтому его применение на стадии Госконтроля требует юридической поддержки. Т.е. по результатам БИК нельзя забраковать ЛС.

15. Методы, контролирующие качество ЛС-1

Эти методы обычно основаны на фармакопейных требованиях к качеству соответствующих лекформ. Важным преимуществом применения фармакопейных методов, по сравнению со специальными методами выявления ФЛС, является то, что их применение не требует специального разрешения. Заключение о качестве ЛС на их основе является юридически корректным, поскольку все ЛС должна отвечать требованиям Фармакопеи. С другой стороны, фармакопейные методы одинаковы для всех производителей ЛС, т.е. не могут отличить одного производителя от другого. Поэтому они не могут в принципе выявить «белый» фальсификат. Т.е. если, например, таблетки парацетамола фирмы «Фармак» перефасовать в упаковку с надписью «Панадол», то фармакопейные методы не выявят подделку.

Фармакопейные методы защищают здоровье пациента, но не его кошелек.

15. Методы, контролирующие качество ЛС-2

ЛС можно условно поделить на две группы:

- **1 группа: ЛС с высоким уровнем переработки** – это таблетки, капсулы, инъекции, мази, спреи и другие лекарственные формы, описанные в ДФУ;
- **2 группа: ЛС с низким уровнем переработки** (фасованное лекарственное растительное сырье, сборы, масла и т.д.).

Методы выявления ФЛС для этих групп существенно разные.

- **ЛС первой группы** требуют при производстве достаточно сложной аппаратуры, жестких требований к помещениям, персоналу и отработанной технологии производства. Только в этом случае можно удовлетворить требованиям фармакопеи к соответствующим лекформам (фармако-технологические тесты, микробиологическая чистота, стерильность, пирогенность или ЛАЛ-тест, а также описание, прозрачность, цветность, рН). **Эти испытания, как правило, невозможно выдержать при производстве ФЛС**, для которых технология не является отлаженной.

15.1. Методы аналитического выявления ФЛС для ЛС первой группы

Для выявления ФЛС на первом этапе для ЛС первой группы, наряду с описанием, идентификацией, упаковкой и маркировкой по АНД, эффективны простые фармакопейные испытания:

- *таблетки*: описание и идентификация по АНД, однородность массы, истираемость таблеток без оболочки, распадаемость;
- *капсулы*: однородность массы, распадаемость;
- *инъекции*: механические включения, рН;
- *суппозитории*: распадаемость, время размягчения, однородность массы, однородность (визуально на продольном срезе);
- *порошки для парентеральных ЛС*: однородность массы, механические включения, идентификация и т.д.

Если ЛС не отвечают этим требованиям, то переходят к полному анализу по регистрационному досье в уполномоченных лабораториях высокого уровня. Следует отметить, что иногда трудно выявить разницу между субстандартными и «белым» ФЛС. **Но, с точки зрения защиты потребителя, это не является важным.**

15.2. Методы аналитического выявления ФЛС для ЛС второй группы

- ЛС второй группы не требуют для своего производства сложного оборудования и поэтому довольно легко могут быть фальсифицированы.
- К этой группе относятся такие лекарственные формы, как масла (в частности, масло облепиховое и масло тыквы), фасованное лекарственное растительное сырье, экстракты, сборы и т.д.
- Наряду с описанием, упаковкой и маркировкой, здесь эффективны микроскопия (для растительного сырья и сборов), жирнокислотный состав (для масел).

16.1. Особенности контроля качества препаратов, расфасованных из *in bulk*

- *In bulk* – это нерасфасованное ЛС. *In bulk* не является готовым лекарственным средством (ГЛС). Окончательная расфасовка в ГЛС производится на предприятиях-фасовщиках или в аптеках (такая практика достаточно распространена в США и Канаде).

16.2. В каких случаях используется фасовка из *in bulk* в СНГ?

1. **Как промежуточная стадия освоения рынка джинериков.** Сначала просто клеят этикетки, потом фасуют из *in bulk*, а потом уже джинерик изготавливается по полному циклу - с исходных компонентов – субстанций и вспомогательных веществ. Фасовка из *in bulk* - неквалифицированная работа с небольшой добавочной стоимостью, поэтому использование ее как промежуточной стадии с последующим переходом на полный цикл является характерным для больших предприятий. При этом *in bulk* может поставляться как из третьих, так и из развитых стран.
Сюда примыкает также открытие зарубежными фирмами своих фасовочных филиалов - для уменьшения затрат.
2. **Как быстрый способ освоения рынка** и получения прибыли **без** дальнейшего перехода на полный цикл. Характерно для малых предприятий, т.к. не требует существенных затрат на помещения, оборудование, персонал и на отработку технологии. При этом *in bulk* поставляется обычно из **третьих стран**, где он гораздо дешевле.

16.3. Как и зачем зарубежный производитель регистрирует *in bulk* в странах СНГ?

- Для разрешения на фасовку из *in bulk* необходима регистрация *in bulk*. Заявителем регистрации *in bulk* выступает его зарубежный производитель. Нередко регистрация *in bulk* проводится им вместе с регистрацией соответствующего ГЛС. При этом анализ ГЛС из *in bulk* проводится по одним и тем же методикам анализа, т.к. ГЛС отличается от *in bulk* только наличием упаковки и маркировки.
- Регистрация зарубежным производителем *in bulk* с последующей фасовкой создает конкуренцию для его зарегистрированного ГЛС (который существенно дороже) и в общем случае не выгодно для него финансово. Поэтому при регистрации *in bulk* присутствуют не только рыночные соображения.

16.4. Контроль качества ГЛС из *in bulk* в Украине

- Качество конечного продукта в Украине контролируют по спецификации на ГЛС. Качество исходных компонентов - субстанций и вспомогательных веществ – регламентируется соответствующими **монографиями Фармакопеи или спецификациями**. Они описаны в регистрационном досье.
- Есть четкое разделение: **в субстанциях контролируются технологические примеси** и продукты разложения, а в **ГЛС обычно контролируются только продукты деградации**. Так, в субстанциях контролируются остаточные количества органических растворителей, а в ГЛС – нет. Поэтому анализ ГЛС по его спецификации не позволяет, в общем случае, выяснить, отвечали ли исходные субстанции и вспомогательные вещества требованиям соответствующих монографий Фармакопеи или спецификаций.
- Даже если какие-то технологические примеси и будут обнаружены (с помощью разработанных методик) в ГЛС, то забраковать эту серию ГЛС невозможно, т.к. она формально отвечает требованиям своей спецификации. Наличие этих примесей является нарушением регистрационного досье, что может быть основанием для отмены регистрационного удостоверения, но процедура эта, к сожалению, в Украине еще не прописана.

16.5. Различие между обеспечением качества обычных ГЛС и ГЛС из *in bulk*

- **В случае ГЛС** за качество ГЛС отвечает зарубежный собственник регистрационного удостоверения на ГЛС.
- В частности, он гарантирует, что качество исходных субстанций и вспомогательных веществ отвечает требованиям регистрационного досье.
- Это обеспечивается его системой качества, которая проверяется (или должна проверяться) на стадии регистрации.
- Если Госинспекцией будет доказано (для этого могут использоваться также методы, не описанные в регистрационном досье), что качество исходных субстанций и вспомогательных веществ не отвечает заявленному качеству, то регистрационное удостоверение на ГЛС может быть отменено.

16.6. Различие между обеспечением качества обычных ГЛС и ГЛС из *in bulk*

В случае фасовки из *in bulk* за качество конечного расфасованного ГЛС отвечает не зарубежный производитель *in bulk*, а *отечественный фасовщик*.

За качество *in bulk* зарубежный производитель отвечает не перед государством, а перед отечественным фасовщиком, который должен обеспечить его качество. Для этого ему необходимо иметь свою систему обеспечения качества, которая в состоянии проверять зарубежное производство *in bulk*. Без такой системы невозможно обеспечить то, что исходные субстанции и вспомогательные вещества, которые использовались для производства *in bulk*, отвечают заявленным требованиям регистрационного досье.

Отметим, что даже если в расфасованном ГЛС Госинспекцией и будут найдены примеси, которые подтверждают несоответствие исходных субстанций и вспомогательных веществ требованиям регистрационного досье, то очень тяжело будет доказать, что это вина именно зарубежного производителя *in bulk*, а не отечественного фасовщика.

16.7. Фасовка из *in bulk* и ФЛС

Фасовка из *in bulk* является одним из главных потенциальных источников ФЛС, поскольку:

- Малые предприятия не всегда в состоянии сделать полный входной и выходной контроль *in bulk*.
- Очень трудно проверить качество исходных субстанций и вспомогательных веществ, использованных для получения *in bulk*.
- *in bulk* может быть легко расфасован в любую упаковку, в том числе, и дорогого бренда. Т.е. для производства ФЛС в этом случае нужна только одна простая и дешевая стадия – упаковка.
- Необходимо выдавать разрешение на фасовки из *in bulk* только тем предприятиям, которые имеют систему качества, позволяющую контролировать зарубежное производство, поставляющее *in bulk*.

16.8 Влияние фасовки из *in bulk* на рынок ЛС

- Фасовка из *in bulk* малыми предприятиями, которые не вкладывают существенных средств в оборудование, помещения, персонал, системы качества и т.д. и не в состоянии обеспечить качество *in bulk*, создает недобросовестную конкуренцию отечественным производителям (с полным циклом) аналогичной продукции.
- Если фасовка из *in bulk* становится массовым, то это может дестабилизировать работу отечественных предприятий.
- Фасовка из *in bulk* создает потенциальную угрозу производства ФЛС.

17.1. ФЛС и гомеопатические ЛС

- **Аллопатические** (обычные) ЛС основаны на **концентрационной модели** фармакологического действия и качества.
- Все общие статьи и частные статьи фармакопей и спецификаций на фармако-технологические тесты, лекформы, конкретные монографии и т.д. основаны на концентрационной модели.
- Определяя концентрации действующих веществ, примесей, степень растворения и т.д., мы регламентируем качество аллопатических ЛС и их срок годности.

17.2. ФЛС и гомеопатические ЛС

- **Гомеопатические ЛС** (ГоЛС) основаны не на концентрациях, а на **потенциях**.
- В настоящее время отсутствует общепризнанная модель фармакологического действия и **отсутствует модель качества ГоЛС**. Это означает, что мы не можем, например, отличить гомеопатический препарат с потенцией С10 от плацебо никакими химическими и физико-химическими методами.
- К ГоЛС не применимы общие статьи на лекформы и фармако-технологические тесты (в частности, «Растворение», «Однородность содержания» и т.д.).
- Для ГоЛС невозможно обосновать упаковку, условия хранения и транспортирования, а также срок годности.
- **Качество ГоЛС невозможно проконтролировать** в сети дистрибьюции и на стадии Госконтроля. Можно проверить только упаковку и маркировку.

17.3. ФЛС и гомеопатические ЛС

- Все это создает благоприятные условия для фальсификации ГоЛС.
- **Единственная гарантия качества ГоЛС** и защита от фальсификации – это четкое соблюдение технологии, упаковки, транспортировки и хранения, т.е. цепь **GMP-GDP-GPP**.
- Учитывая это, **ГоЛС может быть только конечным продуктом**. В отличие от аллопатических ЛС, для ГоЛС невозможна в принципе фасовка из *in bulk*. Такие попытки в Украине были, и их нужно в корне пресекать, поскольку это попытка узаконить фальсификат.

Краткие выводы

- Проблема выявления ФЛС является комплексной и в значительной степени может быть решена **организационными и административными мерами**.
- Международный опыт показывает, что наибольший эффект в борьбе с ФЛС дает надлежащее лицензирование и инспектирование производства, дистрибуции, реализации ЛС и контроль импорта (сертификат происхождения) в сочетании с выполнением требований Фармакопеи.
- Поставка ЛС (и ФЛС также) проходит через многие страны, т.е. имеет глобальный характер. Поэтому обеспечение качества ЛС требует непрерывности глобальной цепи поставки (Integrity of the global supply chain – IGSC).
- Объективный способ борьбы с «белыми» ФЛС – разработка и появление на рынке недорогих отечественных дженериков с доказанной биоэквивалентностью.

Краткие выводы - продолжение

- ФЛС – это не только те продукты, которые умышленно изготовлены как таковые. Легальные субстандартные ЛС также могут выступать как ФЛС, если их используют сознательно. В частности, это:
 - продленный срок годности,
 - неправильное хранение (напр., замороженные вакцины),
 - возвращенная благотворительная помощь, перефасовка, повторные поставки возвращенных ЛС,
 - трейдеры могут не иметь технических знаний для обращения с ЛС.