**МДК 02.02 «Контроль качества лекарственных средств»**

Лекция №4

**Проблемы фальсификации лекарственных средств**

Вопросы:

1. Задачи фармацевтического анализа
2. Направления развития фармацевтического анализа
3. Общие сведения о стандартизации лекарственных средств в РФ. Основные стандарты на ЛС. Государственные стандарты качества ЛС.
4. Определение фальсифицированного лекарственного средства. Причины, способствующие распространению фальсифицированных ЛС.
5. **Задачи фармацевтического анализа**

 Фармацевтический анализ включает в себя оценку ряда показателей и, в особенности, определение подлинности, чистоты, количественного содержания действующих веществ в лекарственном сырье, фармацевтических субстанциях в лекарственных препаратах в соответствии с Государственными стандартами качества (Фармакопея, ФСП, ГОСТ). Определение всех этих показателей является задачей фармацевтического анализа, результаты для каждого отдельного препарата должны строго соответствовать требованиям ГФ.

1. **Направления развития фармацевтического анализа**

Для фармацевтического анализа на современном этапе характерны исключительные темпы развития. Преимущественное развитие получили физико-химические и физические методы, которые называются инструментальными. Это наиболее точные и быстрые по своему выполнению методы. Измеряют плотность, вязкость, прозрачность, показатель преломления и т.д. Характерным для фармацевтического анализа последних лет является использование в количественном анализе лекарственных средств таких методов как фотометрия пламени и дифференциальная спектрофотомерия. Широкое применение находят различные виды хроматографии: газовая, газожидкостная, тонкослойная, бумажная, а также, методы, затрагивающие ядерные реакции, например, ядерно-магнитные резонанс.

В настоящее время большое распространение получили лекарственные средства , в состав которых входят меченные атомы. В связи с этим широкое развитие приобрел радиометрический анализ, основанные на измерении излучений радиоактивных веществ. В современный фармацевтический анализ все больше проникает физика, квантовая химия, математика.

В современном фармацевтическом анализе стали широко применяться неводные растворители (уксусная кислота, уксусные ангидрид, диметилформамид и т.д.), позволяющие изменять силу кислотности анализируемых веществ. В рамках фармацевтического анализа получил развитие микрометод, в частности капельный метод анализа, удобный для использования во внутриаптечном контроле качества лекарств.

Особенностью фармацевтического анализа является внедрение в практику более тонких, чувствительных современных методов физико-химического анализа, позволяющих с наименьшими затратами анализируемого вещества, реактивов и времени, более объективно и точно оценивать качество лекарств.

**3.Общие сведения о стандартизации лекарственных средств в РФ. Основные стандарты на ЛС. Государственные стандарты качества ЛС.**

Стандартизация – деятельность по установлению правил и характеристик в целях их добровольного многократного использования, направленная на достижение упорядоченности в сферах производства и обращения продукции и повышение ее конкурентоспособности. Целью стандартизации в сфере обращения ЛС является защита качества фармацевтической продукции, процессов ее производства, продвижения , хранения , уничтожения и др . Она направлена на обеспечение фармакологической, экологической, технологической безопасности, рациональное использование ресурсов .

Результаты стандартизации лекарственных средств находят свое отражение в специальных нормативных документах. Стандарт качества лекарственных средств – нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества лекарственных средств, утверждаемый МЗ РФ. Требования Государственных стандартов качества лекарственных средств являются обязательными для всех предприятий и организаций, занятых в сфере обращения лекарственных средств.

Стандарты качества лекарственных средств, устанавливающие требования к лекарственным средствам, подразделяются на следующие категории:

* Государственные стандарты качества лекарственных средств (ГСКЛС);
* Фармакопейная статья предприятия (ФСП) на лекарственное средство конкретного предприятия.

К Государственным стандартам качества лекарственных средств относятся:

* Общая фармакопейная статья (ОФС);
* Фармакопейная статья (ФС).

Общая фармакопейная статья включает в себя перечень нормируемых показателей или методов испытания для конкретной лекарственной формы, описание физических, физико-химических, химических, биохимических, биологических, микробиологических методов анализа лекарственных средств, требования к используемым реактивам, титрованным растворам, индикаторам. Фармакопейная статья разрабатывается на лекарственное средство и содержит обязательный перечень показателей и методов контроля качества ЛС (с учетом его лекарственной формы), соответствующих требованиям ведущих зарубежных фармакопей.

Стандарт не распространяется:

* на кровь и ее компоненты, используемые в трансфузиологии;
* на сырье животного происхождения, используемое только для изготовления продукции, подлежащей дальнейшей промышленной переработке для приготовления лекарственных средств;
* на лекарственные средства зарубежного производства;
* на лекарственные средства, изготавливаемые в аптечных учреждениях.

На всех этапах создания и использования лекарственных средств контроль его качества осуществляют:

* отдел технического контроля предприятия – изготовителя (ОТК)
* заводские лаборатории
* контрольно-аналитические лаборатории
* в аптеке – провизоры – аналитики.

Государственная система контроля называется контрольно-разрешительной системой МЗ РФ и состоит:

КРС МЗ РФ

Департамент государственного контроля качества ЛС и медицинской техники (Департамент)

Управление обеспечения лекарствами и медицинскими изделиями (Управление)

Одна из функций Департамента регистрация ЛС. Регистрации и перерегистрации подлежат новые ЛС, новые комбинации лекарственных средств, зарегистрированных ранее, лекарственные средства, зарегистрированные ранее, но произведенные в новых лекарственных формах с новой дозировкой или другим составом вспомогательных веществ, воспроизведенные лекарственные средства.

 Стандартизация осуществляется уже на стадии доклинических испытаний и является важным этапом в создании новых ЛВ. Она гарантирует доброкачественность испытуемого фармакологического средства, так как обусловливает требования ко всем параметрам его качества. Это имеет важное значение, так как любое изменение физических и химических свойств может привести к изменению его фармакологического действия.

После прохождения будущими лекарственными средствами доклинических испытаний составляется проект фармакопейной статьи, который вместе с отчетом по доклиническим испытаниям подаются в Департамент. Экспертизу материалов осуществляет созданный при Департаменте Научный центр экспертизы и Государственного контроля качества, в который входит ряд институтов и комитетов (схема предыдущей лекции).

После экспертизы регистрационных документов Президиум фармакопейного комитета рекомендует фармакопейную статью к регистрации, которая осуществляется Департаментом государственного контроля. После проведения доклинических испытаний и утверждения фармакопейной статьи назначаются клинические испытания лекарственного средства. После проведения клинических испытаний осуществляется окончательная доработка проекта ФС, который затем представляется на экспертизу и подготовку к утверждению в Фармакопейный государственный комитет МЗ РФ. Именно здесь принимают решение об утверждении лекарственного средства.

**4. Определение фальсифицированного лекарственного средства. Причины, способствующие распространению фальсифицированных ЛС.**

Фальсифицированные лекарственные средства - это поддельные лекарственные средства. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) фальсифицированным (контрафактным) лекарственными средством является продукт преднамеренно и противоправно снабженный этикеткой, неверно указывающий подлинность препарата и/или изготовителя. В большинстве случаев эти лекарственные средства не эквивалентные оригинальным препаратам по критериям эффективности и безопасности.

Присутствие контрафактных (фальсифицированных) препаратов – наиболее значимая проблема современного фармацевтического рынка. Мировой оборот фальсифицированных ЛС оценивается в несколько миллиардов долларов в год. Примерно десятая доля всей фальсифицированной продукции приходится на российский рынок. В РФ первый случай фальсификации ЛС (реополиглюкина) был зарегистрирован в 1997 году. Анализ имеющихся данных позволяет сделать вывод, что 67% всех фальсифицированных препаратов на российском рынке приходиться на отечественные препараты, 31% - на зарубежные, 2% - на препараты производства государств СНГ.

Анализ сообщений о фальсифицированных продуктах, проведенный ВОЗ, показал, что около 60% фальсификатов вообще не содержат действующего вещества, 19% содержит действующие вещества в количествах, не соответствующих стандартам, в 16% случаев в них находятся действующие вещества, которые не соответствуют указанные на маркировке. В России самым распространенным видом лекарственного фальсификата является так называемая копия, т.е. подделка содержащая истинное действующее вещество в нужном количестве и имеющая такую же упаковку, как оригинальное лекарственное средство. В 67% случаев это популярные зарубежные или отечественные препараты, выпускаемые авторитетными фармацевтическими компаниями.

Кроме активных ингредиентов подделывают лекарственные формы, инструкции по применению препаратов, название производителей, номера серий. Даты срока годности и документацию по контрою качества. Фальсификация распространяется как на оригинальные, так и на дженерики. По фармакотерапевтическим группам наиболее подделывают: антибактериальные средства – 47%, гормональные средства – 11%, средства, влияющие на тканевый обмен – 7%, противогрибковые средства – 7%, средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт – 7%, анальгетики – 7%, прочие средства – 14%. Расхождение по показателям качества фальсифицированных лекарственных средств: «описание и маркировка» - 52%, «подлинность» - 40%, «количественное содержание» -6%, другие показатели 2%. Подделка антибактериальных препаратов опасна не только для конкретного больного, но и общества в целом, поскольку помимо неэффективности фальсифицированные антимикробные средства являются фактором риска возникновения резистентности. Серьезную угрозу населению предоставляют фальсифицированные противотуберкулезные средства. Их применение не только приводит к летальным исходам вследствие неэффективности лечения , но и способствует возникновению и распространению мультирезистентных форм туберкулеза, плохо поддающихся лечению.

Согласно ВОЗ основными причинами существования контрафактной продукции являются:

- недостаточная эффективность законодательной базы (до настоящего времени в Федеральном законе «О лекарственных средствах» отсутствовало понятие «фальсифицированное лекарственное средство») и отсутствие национального органа по регламентации ЛС или недостаточность его полномочий, финансовых и кадровых ресурсов,

- неадекватность мер наказания за нарушение в сфере обращения лекарственных средств,

- чрезмерная сложность системы продвижения лекарственных средств на фармацевтическом рынке,

- наличие большого числа посредников,

- неоправданно высокие цены на лекарственные средства,

- неэффективное сотрудничество между национальным органом регламентации лекарственных средств, таможенной службой, правоохранительными и судебными органами,

- возможность совершенствования нелегального производства лекарств (доступность современного оборудования, в том числе полиграфического).

Меры по выявлению и предотвращению поступления фальсифицированных лекарственных средств в обращение:

- изменение нормативно-правовой базы путем введения уголовной и административной ответственности за участие в обращении фальсифицированных лекарственных средств,

- ужесточение лицензионных требований к производителям лекарственных средств, предприятиям оптовой торговли, аптечным учреждениям,

- изменение существующей государственной системы контроля качества и сертификации лекарственных средств,

- улучшение координации деятельности всех заинтересованных ведомств,

- активизация международного информационного сотрудничества в области контроля качества лекарственных средств и борьбы с обращением фальсифицированных лекарственных средств.

По инициативе МЗ РФ приказом от 06.08.2001 №309 создана комиссия по борьбе с обращением фальсифицированных лекарственных средств с участием ФСБ, МВД, Минпромнауки, Минюста и Генпрокуратуры России. Первое заседание комиссии прошло 6 сентября 2001 года, на котором принято решение по согласованию проектов (решений ) законов об изменении существующего законодательства по этим проблемам, решено создать Государственную фарминспекцию, а также обсуждены меры по изменению действующей системы контроля качества лекарственных средств.

Учитывая социальную значимость проблемы распространения фальсифицированных лекарственных средств, Минздраву поручено принять меры по усилению контроля качеством, эффективностью и безопасностью лекарственных средств.

В качестве «первой линии обороны» для выявления контрафактной продукции было рекомендовано измерение количества активного компонента в жидких лекарственных средствах. С этой целью может быть использован переносной рефрактометр.

Предложено также вводить электромагнитную маркировку между пластиковым слоем и фольгой в блистерной упаковке или в крышку флаконов. К другим предлагаемым средствам защиты относят невидимые чернила, голограммы с маркировкой лекарства, нанесение скрытых знаков (маркеров) на продукцию.

Немецкие специалисты, обнаружив незаявленные кортикостероиды в спрее для лечения угревой сыпи, разработали простые тесты для выявления фальсифицированных препаратов. Созданная мини-лаборатория умещается в небольшом чемодане-дипломате и рассчитана на проведение 3 000 цветных реакций на подлинность лекарств и 1 000 тестов хроматографии в тонком слое сорбента.

В РФ последнее время внедряют новый метод контроля контрафактной продукции - ИК -спектрометрию в ближайшей диапазоне (БИК-метод). Он позволяет обнаружить различия не только между продукцией отдельных производителей, но даже между отдельными сериями препаратов одного производителя. При создании библиотек спектров метод может быть использован для выявления контрафактной продукции без вскрытия упаковки, что позволяет применять его для контроля качества в условиях аптечных складов и аптек.