

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ВОЛОДИМИРА ДАЛЯ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ
з дисципліни
«НАЛЕЖНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРАКТИКИ»
*(для здобувачів вищої освіти спеціальності
226 «Фармація, промислова фармація» освітнього ступеню бакалавр)*
(Електронне видання)

ЗАТВЕРДЖЕНО
на засіданні кафедри ФВТ
Протокол № 7 від 16.02.2024 р.

Київ
2024

УДК 615.014:615.07:615.1:340.13

Конспект лекцій з дисципліни: «Належні фармацевтичні практики» (для здобувачів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» освітнього ступеню бакалавр) (Електронне видання) / Уклад.: В.П. Шапкін, О.І. Захарова. – Київ: вид-во СНУ ім. В. Даля, 2024. – 208 с.

Розглянуті питання належних практик у фармації: GLP – належної лабораторної практики, GCP – належної клінічної практики, GMP – належної виробничої практики, GDP – належної практики дистрибуції, GPP – належної аптечної практики, GPCL – належної практики для національних лабораторій контролю якості лікарських засобів, GRP – належної регуляторної практики, GACP – належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження, GPPV – належних практик фармакодогляду.

Укладачі: В.П. Шапкін, к.х.н., доц.
О.І. Захарова, к.т.н., доц.

Рецензент: Н.І. Пономаренко, к.фарм.н., доц.

ЗМІСТ

Передмова	5
Тема 1 Концепція належних практик у фармації — GXP	10
1.1 Забезпечення якості у сфері обігу лікарських засобів	10
1.2 Особливості ЛЗ як продукту споживання	15
1.3 Різні підходи до питань забезпечення якості ЛЗ	18
1.4 Підходи до впровадження правил GMP в Україні	25
1.5 Політика ВООЗ щодо звернення ЛЗ	33
Тема 2 Належна лабораторна практика – GLP	35
2.1 Концепція та принципи належної лабораторної практики	35
2.2 Настанова «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика	37
Тема 3 Належна клінічна практика – GCP	40
3.1. Клінічні випробування. Історія створення GCP	40
3.2 Належна клінічна практика. Цілі, основні принципи GCP	48
3.3 Впровадження GCP в Україні	49
Тема 4 Належна виробнича практика GMP	57
4.1 Роль міжнародних стандартів для фармацевтичної промисловості України	57
4.2 Історія розвитку GMP. Офіційні керівництва GMP	61
4.3 Належна виробнича практика в Україні	65
Тема 5 Належна практика зберігання – GSP	86
5.1 Належна практика зберігання фармацевтичної продукції.	86
Керівництво GSP	86
5.2 Настанова Лікарські засоби. Належна практика зберігання	87
Тема 6 Належна практика дистрибуції – GDP	91
6.1 Система дистрибуції в Україні	91
6.2 Канали дистрибуції лікарських засобів	92
6.3 Настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»	95
6.4 Характерні риси національного фармацевтичного ринку	101
6.5 Представництва іноземних фармацевтичних компаній	104
6.6 Інтернет-технології у фармації	107
Тема 7 Належна аптечна (фармацевтична) практика – GPP	110
7.1 Лікарський сектор України. Історія створення аптек	110
7.2 Керівництво з належної аптечної практики. Історія створення.	114
Вимоги та елементи GPP	114
7.3 GPP в Україні	121
7.4 Настанова ВООЗ та МФФ "Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг"	123
Тема 8 Належна практика для національних лабораторій контролю лікарських засобів – GPCL	141

8.1 Державний контроль якості ЛЗ	141
8.2 Основні принципи GPCL	142
8.3 Європейські стандарти атестації та акредитації лабораторій	148
8.4 Фармакопеї: міжнародна, європейська, національна	150
Тема 9 Належна регуляторна практика – GRP	156
9.1 Основні принципи належної регуляторної практики	156
9.2 Настанова «Належна регуляторна практика»	159
Тема 10 Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження – GACP	172
10.1 Міжнародні настанови та керівництва належної практики	172
10.2 Настанова з належної практики культивування та збирання (GACP) вихідної сировини рослинного походження	176
10.2.1 Основні положення належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження	177
Тема 11 Належні практики фармакодогляду – GPvP (GVP)	187
11.1 Історія створення фармаконагляду в світі та Україні	187
11.2 Стандарт Настанова «Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду»	201
Література	204

ПЕРЕДМОВА

GXP (Good X Practice) це загальний термін, який використовується для визначення ефективних практик якості (керівних принципів і правил) в багатьох сферах, в тому числі і у фармацевтичній, де «X» є символом для змінної.

GXP базується на керівництвах, які охоплюють всі етапи життєвого циклу лікарського засобу від його розробки, закупівлі сировини, матеріалів та їхнього контролю через валідацію і ретельний моніторинг технологічного процесу до перевірки якості кінцевого продукту і контролю реалізації кінцевому споживачу. Метою GXP є забезпечення населення якісними лікарськими засобами, що не в останню чергу зумовлюється обов'язковим протоколюванням кожної дії, яка вчиняється з препаратом.

В Україні Належні практики запроваджуються на рівні стандартів Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України). Для їх розробки як основа використовуються міжнародна практика, а саме: директиви ЄС і ВООЗ. Ще у 2004 році на рівні постанови Кабінету Міністрів України (КМУ) було затверджено вектор розвитку фармацевтичної галузі України у напрямку поступового запровадження окремих керівництв, зокрема, належної виробничої, дистрибуторської, лабораторної та клінічної практик. Однак це далеко не вичерпний перелік сфер, у яких зазвичай затверджуються керівництва.

Наразі з метою забезпечення контролю якості лікарських засобів наказом МОЗ України від 16 лютого 2009 р. № 95 затверджено такі настанови:

- Належна виробнича практика;
- Належна клінічна практика;
- Належна практика дистрибуції;
- Належна лабораторна практика;
- Належна практика зберігання;
- Управління ризиками для якості;
- Фармацевтична система якості;
- Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії;
- Фармацевтична розробка, тощо.

Також, Наказом МОЗ від 12 квітня 2011 р. № 203 затверджено Настанову «Лікарські засоби. Досье виробничої дільниці», а Наказом МОЗ України № 191 від 25.04.2005 - Настанову «Дослідження біодоступності та біоеквівалентності».

Згодом (2011-2020 р.р.) наказами МОЗ України набули чинності ще наступні настанови:

- Належна аптечна (фармацевтична) практика;
- Належна практика для національних лабораторій контролю лікарських засобів;
- Належна регуляторна практика;
- Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження;
- Належні практики фармакодогляду

Перелічені Настанови є стандартами МОЗ України, дотримання яких згідно Закону України «Про стандартизацію» не є обов'язковим. Однак, коли вказівка про обов'язковість певних стандартів міститься в інших нормативно-правових актах, то такий стандарт носить імперативний характер. Прикладом цього є Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» (GMP).

У більшості країн світу вимоги належних практик застосовують як регуляторні вимоги, які є обов'язковими для суб'єктів фармацевтичного сектора на етапах розроблення, дослідження, виробництва, зберігання, реалізації ЛЗ. Однак, належні практики мають бути застосовані не тільки до суб'єктів, але і до уповноважених органів, які здійснюють експертні, наглядові та контрольні функції за діяльністю, пов'язаною з обігом ЛЗ на всіх етапах життєвого циклу.

Як уже зазначалося, у світі Належні практики використовуються на всіх етапах обігу лікарських засобів. На етапі розробки препаратів вивчається їх безпека і залежність ефективності від дози. Зокрема, під час доклінічних досліджень, які переважною більшістю проводяться на тваринах, необхідне додержання правил **Належної лабораторної практики** (Good Laboratory Practice - GLP), що є сукупністю жорстких формалізованих стандартних операційних процедур. Ідея GLP вперше була запропонована Адміністрацією по харчовим і лікарським продуктам (FDA) ще у 1976 р. і досі не введена як системний підхід в Україні.

На етапі клінічних випробувань, які проводяться за участі пацієнтів та/або здорових добровольців, в світовій практиці запроваджено обов'язкове дотримання **Належної клінічної практики** (Good Clinical Practice - GCP).

В українському законодавстві необхідність дотримання цих Належних практик закріплена наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. Зокрема, планування, проведення та звітність клінічних випробувань, у тому числі досліджень з оцінки біоеквівалентності, здійснюються з дотриманням вимог та принципів GCP; лабораторія для проведення фармакокінетичних досліджень, що залучається до клінічних випробувань, повинна відповідати вимогам GLP.

Якщо лабораторія відповідає вимогам GLP та GCP, то результати, отримані при дослідженнях, визнаватимуться в усіх країнах, в яких прийнята така система. Це є вкрай важливим з огляду на те, що клінічні дослідження коштують дуже дорого в європейських країнах. Для того, щоб іноземні виробники зверталися до наших лабораторій, де дослідження коштували б дешевше при такій же якості робіт, на наш погляд, необхідно запроваджувати вказані практики в Україні.

Згідно з Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань виробництво та збереження досліджуваного лікарського засобу, поводження з ним здійснюються з дотриманням вимог GMP.

На українському фармацевтичному ринку представлені лікарські засоби вітчизняного та іноземного виробництва. Промислове виробництво лікарських засобів в Україні повинно здійснюватись з додержанням вимог Настанови з належної виробничої практики

Порядок проведення сертифікації виробництва регламентований наказом МОЗ України від 27.12.2012 р. за № 1130. За результатами процедури експертизи документів та інспектування виробництва в передбачених випадках видається сертифікат відповідності або висновок щодо підтвердження відповідності вимогам GMP. Висновок видається у разі наявності у виробника документу щодо відповідності виробництва лікарських засобів вимогам GMP, виданого уповноваженим органом країни-члена міжнародної Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S).

Рішення про вступ Держлікслужби України до PIC/S було прийнято на рівні постанови КМУ ще десять років тому. У 2011 р. український державний орган приєднався до даної міжнародної системи, чим зобов'язав Україну виконувати міжнародні вимоги щодо забезпечення якості лікарських засобів на усіх етапах їхнього обігу.

Згідно чинного законодавства у разі, якщо сертифікація серій готового лікарського засобу здійснюється виробником на території країни-члена ЄС, або на території країни, із якою ЄС укладено угоду про взаємне визнання результатів інспектування, і при цьому уповноважений орган відповідної вказаної країни є членом PIC/S, то відсутня потреба отримувати окремі висновки GMP Держлікслужби України. Зауважимо, що на сьогодні Україною не укладено жодного такого договору, однак наразі готуються пропозиції до підписання двосторонніх договорів з країнами Європейського Союзу та Ізраїлем.

Зберігання і транспортування, яке охоплює практично всіх учасників фармацевтичного ринку, повинно здійснюватись з дотримання вимог **Належної практики зберігання** (Good Storage Practise – GSP).

Настанова GSP розроблена ВООЗ і містить вимоги до персоналу, приміщень, обладнання, повернення, відправлення, транспортування та відкликання продукції.

Оптова торгівля лікарськими засобами повинна здійснюватись з додержанням чинної Настанови з **Належної практики дистрибуції** (Good Distribution Practice — GDP), яка розроблена з урахуванням серії стандартів ISO. Даною Наставною регламентуються вимоги до персоналу, документації, приміщення, обладнання, поставок замовникам, процедури повернення лікарських засобів та само інспекції

Як Належна практика дистрибуції, так і Належна практика зберігання імплементовані в чинні Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами затверджені наказом МОЗ України від 31.10.2011 р. № 723. При цьому в Україні планується запровадити обов'язкову сертифікацію дотримання GDP, що є одним з пріоритетів діяльності Держлікслужби України на 2014 р. Для цього вже створюються GDP-інспекторати.

У сфері роздрібною реалізації лікарськими засобами впроджена Настава «Лікарські засоби. **Належна аптечна практика**» (Good Pharmacy Practice – GPP), яка стала важливим кроком для забезпечення якості лікарських засобів та стабільності функціонування аптечної мережі.

Стандарт GPP передбачає вимоги до суб'єктів роздрібною торгівлі лікарськими засобами та професійних обов'язків провізорів (фармацевтів), що не передбачені чинними Ліцензійними умовами провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами. Настава з належної аптечної практики стала нормативним актом, який застосовується для аудиту, інспектування та сертифікації аптек та їх структурних підрозділів на відповідність принципам і правилам GPP.

«Фармацевти повинні вийти з-за прилавку і приступити до надання допомоги громадськості, надаючи послуги, а не тільки ліки. У простої діяльності по відпуску ліків немає майбутнього», – говориться у виданні «Розвиток фармацевтичної практики: фокус на пацієнта», розробленому ВООЗ та Міжнародною фармацевтичною Федерацією у 2006 р.

Нарівні із запровадженням належних практик у сфері обігу лікарських засобів посилюється також державний контроль за якістю, ефективністю та безпекою фармацевтичних препаратів засобами візуального та лабораторного контролю.

Таким чином, загалом простежується посилення регулювання ринку обігу лікарських засобів, зокрема, шляхом запровадження міжнародної практики контролю якості на всіх етапах життєвого циклу препаратів, що однозначно оцінюється позитивно. При цьому важливим моментом є залучення громадськості до обговорення нових стандартів протягом їхнього затвердження, а також наявність перехідного періоду задля можливості перебудови бізнес процесів суб'єктів господарювання.

ТЕМА 1 КОНЦЕПЦІЯ НАЛЕЖНИХ ПРАКТИК У ФАРМАЦІЇ GXP

1.1 Забезпечення якості у сфері обігу лікарських засобів

У більшості країн стандарти належних практик – це вимоги, які пред'являються організаціями охорони здоров'я на етапі розробки, досліджень, виробництва та реалізації лікарських засобів (ЛЗ). Настанлови з належних практик встановлюють стандарти якості різних етапах «життя» ЛС.

У процесі розробки нового ЛЗ виконують дослідження на тваринах та людині. Настанови з належної лабораторної практики (GLP) та належної клінічної практики (GCP) встановлюють вимоги до проведення цих досліджень. Після цього фармацевтична компанія звертається за дозволом на виробництво та реалізацію препарату, з отриманням якого для ЛЗ починається наступний етап – виробництво та розподіл (реалізація). У цій галузі стандарти якості встановлюються посібниками з належної виробничої практики (GMP) та належної практики дистрибуції (GDP).

Нещодавно Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розробила ще один документ – Керівництво з належної практики зберігання (GSP), що містить вимоги до приміщень виробника та постачальника (дистриб'ютора), де зберігаються сировина та ЛЗ.

Також було розроблено комплект стандартів по GPP для останнього етапу, а саме реалізації ЛЗ в аптечних установах, який дозволить фармацевтам повною мірою забезпечити якість послуг, що надаються кожному хворому.

Для позначення різних «практик» вже відчувається нестача скорочень. Так, аббревіатуру GPP використовують для позначення правил належної закупівлі (Good Procurement Practice), правил належної фармацевтичної практики (Good Pharmaceutical Practice), правил публікаційної практики (Good Publication Practice), що може спричинити плутанину. З метою скорочення сукупність різних «практик» позначають аббревіатурою GXP, де X може замінювати C, D, L, M, P та ін.

Концепція GXP дає можливість глибше зрозуміти, усвідомити та виконувати зобов'язання, покладені на всіх практикуючих фармацевтів.

Фармацевтична продукція, як і будь-яка інша продукція, проходить різні етапи життєвого циклу (петлі якості). Якість продукції планується та формується у виробничій сфері та піддається змінам у споживчій сфері (рис. 1.1).

Розглядаючи етапи життєвого циклу фармацевтичної продукції, ми бачимо, що вимоги кожного етапу петлі якості відображені у

відповідних посібниках з належних практик. Належна лабораторна практика (GLP), належна клінічна практика (GCP), належна виробнича практика (GMP), належна практика зберігання (GSP), належна практика дистрибуції (GOP), належна аптечна практика (GPP) – ланки одного ланцюга. сегмент життєвого циклу продукції (рис. 1.2). Наприклад, продукція, виготовлена відповідно до правил GMP, може зіпсуватися протягом дистрибуції, якщо не буде дотримано відповідних вимог, стандартів GDP.



Рисунок 1.1 – Етапи життєвого циклу продукту (петля якості) відповідно до стандарту ISO 9000-1994

Сертифікація ЛЗ – це гарантія їхньої якості, яка у більшості країн закріплена законодавчо.

Отже, неякісні лікарські засоби становлять небезпеку не тільки для здоров'я людей, але також завдають матеріальних збитків для держави та споживачів.

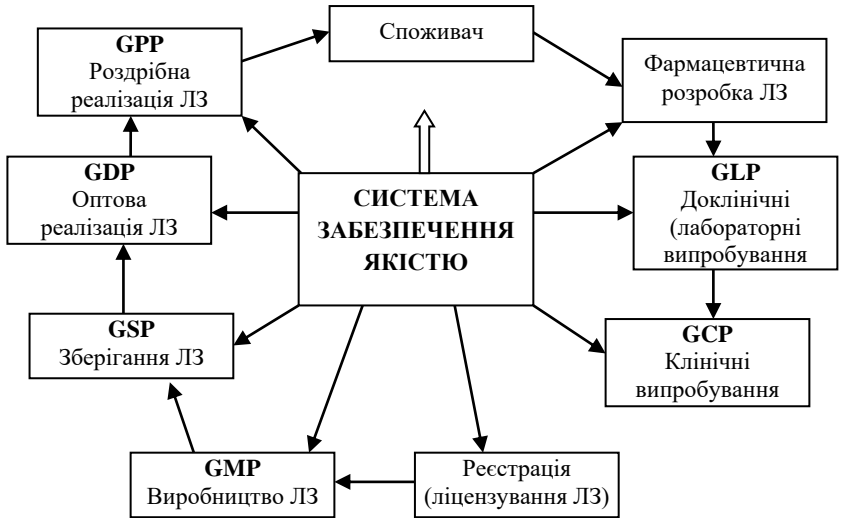


Рисунок 1.2 – Етапи життєвого циклу ЛЗ

Тому згідно з сучасними уявленнями необхідні споживчі властивості ЛЗ (якість, ефективність, безпека) закладаються в ході їх розробки та випробувань, з дотриманням правил GLP та GSP та фіксуються актом їх реєстрації, що здійснюється відповідно до певних правил. У процесі серійного виробництва ці властивості формуються за допомогою дотримання правил GMP, а також державного інспектування та зберігаються в мережі розподілу завдяки дотриманню правил GDP та GPP.

На кожному етапі створення, виготовлення та розподілу ЛЗ вживають специфічні для цього етапу заходи щодо недопущення помилок та відхилень у роботі, які можуть негативно вплинути на якість. Крім цього, максимально враховують фактори, що впливають на якість фармацевтичної продукції, а саме: будівлі та приміщення, персонал, обладнання, організація та ведення технологічного процесу, документація, контроль процесу виробництва, контроль якості готового продукту тощо.

Таким чином, можна говорити про ланцюжок забезпечення якості, що охоплює всі стадії життєвого циклу ЛЗ, суттю якого є послідовність та безперервність (рис. 1.3).

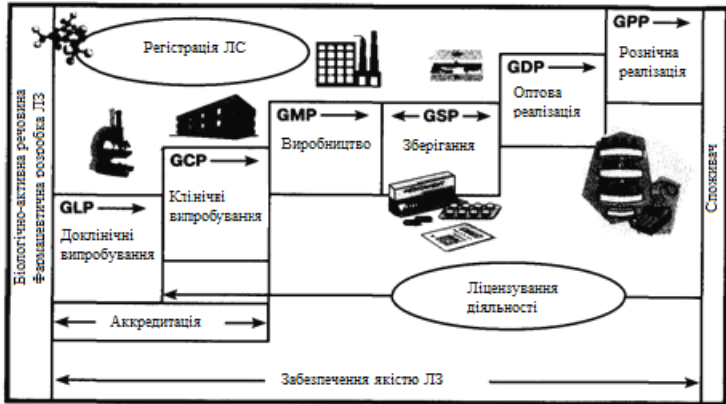


Рисунок 1.3 – Зв'язок GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP у забезпеченні якості ЛЗ

Правила взаємозалежні та у сфері застосування. Так, правила GMP вимагають, щоб нові препарати, що передаються в серійне виробництво, були розроблені та випробувані відповідно до правил GLP та GCP. У свою чергу, передбачено, що біохімічні та інші лабораторії, що беруть участь у доклінічних дослідженнях препаратів, повинні відповідати вимогам GLP. Аналогічні вимоги дедалі ширше поширюються і аналітичні лабораторії, зайняті контролем якості ЛЗ.

Відображаючи різні аспекти єдиної концепції забезпечення якості, ефективності та безпеки ЛЗ, правила GMP, GCP та GLP тісно пов'язані між собою внутрішньою логікою та підходами. Ці три склепіння правил засновані на комплексному обліку та недопущенні всіх факторів, здатних негативно вплинути на якість ЛЗ.

Крім цього, слід зазначити, що всі науково-дослідні роботи мають бути виконані з урахуванням вимог GLP. Лише в тому випадку можна організувати серійне виробництво відповідно до правил GMP.

Разом про те між цими склепіннями правил є розбіжності, передусім щодо сфери застосування, які у табл. 1.1.

Таблиця 1.1 – Відмінності між GMP, GCP та GLP

Показник	GLP	GCP	GMP
Поширюється на вид діяльності	- наукову роботу (фармакологія, токсикологія)	- лікувальну практику та наукову роботу (клінічні дисципліни)	- фармацевтичне виробництво
Має значення для	- нових препаратів	- в основному нових препаратів	- всіх препаратів
Стосується забезпечення властивостей препаратів	- в основному ефективності та безпеки	- в основному ефективності	- фармацевтичних аспектів якості
Етичні аспекти	- гуманне поводження з лабораторними тваринами	- захист прав людини (учасників випробувань)	- не містить

Нещодавно з'явився новий термін GRP (Good Regulation Practice) – належна регуляторна практика. GRP полягає у системі ліцензування, сертифікації, акредитації, атестації, державної реєстрації на відповідних етапах державного регулювання ЛЗ. Усі ці процеси базуються на інспектуванні суб'єктів господарювання державним регуляторним органом.

Ланки належної регуляторної практики можна схематично подати в такий спосіб (рис. 1.4).

Іншим пов'язаним з інспектуванням аспектом державного регулювання та контролю є лабораторний контроль якості ЛЗ у мережі державних лабораторій. У цьому як інспектування, так лабораторного контролю (ці ланки нерозривно пов'язані друг з одним) існують власні системи якості. Для інспекторів з GMP рекомендації щодо побудови та функціонування системи викладено у керівництві Міжнародної системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S) – Міжнародної системи співробітництва фармацевтичних інспекції (PIC/S); для національних лабораторій – у посібнику ВОЗ «Належна практика для національних лабораторій з контролю якості лікарських засобів» (Good Practices for National Pharmaceutical Control Laboratories – GPCL) (WHO TRS 902, 2002). Однак його не слід плутати з керівництвом GLP (Good Laboratory Practice in the testing of Chemicals, OECD, 1982).

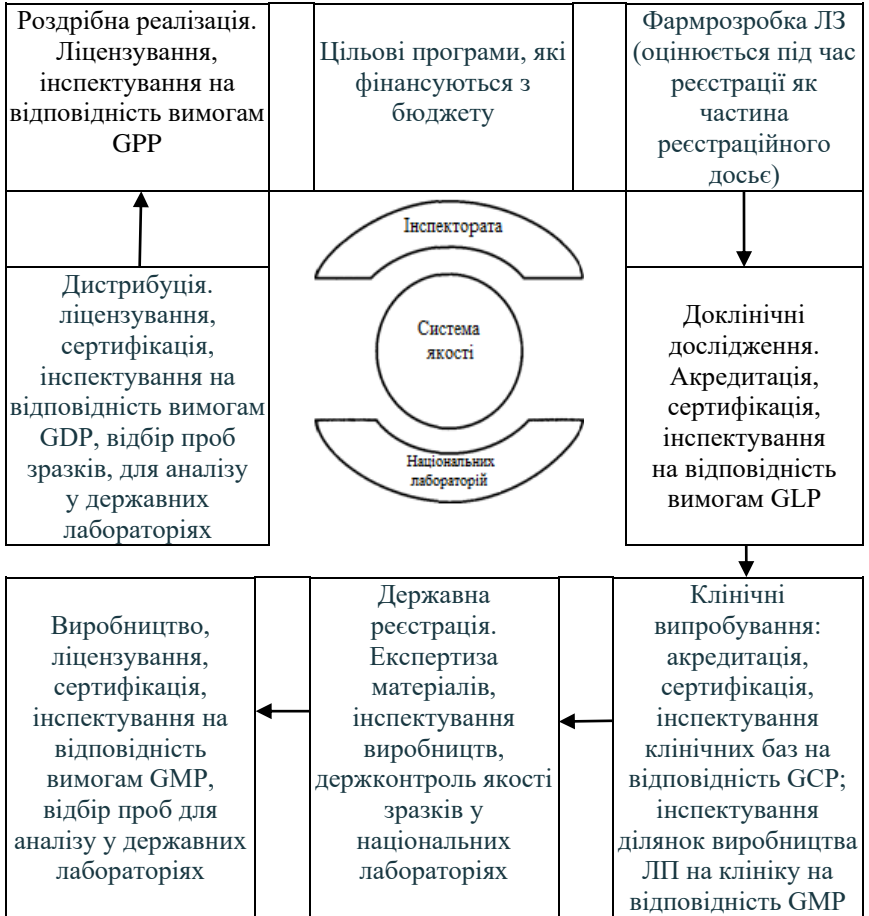


Рисунок 1.4 – Ланки належної регуляторної практики

1.2 Особливості ЛЗ як продукту споживання

Розуміння принципів, закладених у поняття «якість ЛЗ», філософії GMP, питань розробки та впровадження продукції у виробництво необхідне встановлення причин, які сьогодні можуть перешкодити переходу на GMP або імплементувати ідеологію GMP у систему контролю кожного суб'єкта фармацевтичного ринку.

У середині 60-х років XX ст. світова індустрія ліків почала перероджуватися із галузі хімічної промисловості на самостійну фармацевтичну. Цьому сприяло кілька об'єктивних чинників.

Зі збільшенням обсягів знань у галузі фармації, фармакології, хімії та медицини стало очевидним, що ЛЗ слід вважати не молекулу (субстанцію), а готові дозовані форми (таблетки, капсули, ін'єкційні препарати тощо) із заданими ним суворо визначеними фізико-хімічними властивостями, що визначають динаміку взаємодії молекули діючої речовини із клітинами – мішенями.

З огляду на це під якістю ЛЗ слід розуміти не тільки відповідність фармакопейним вимогам, тобто специфікаціям, а й насамперед придатність препаратів до застосування в медичній практиці.

Особливого значення набуло забезпечення якості, засноване на комплексному профілактичному підході у плані недопущення у процесі виробництва навіть неусвідомлених чи випадкових чинників, потенційно здатних змінити терапевтичні чи токсикологічні властивості ЛЗ, що має гарантувати відповідний рівень розробки та випробування ЛЗ. Правила розробки та випробування зводяться до простої формули: щоб визначити, чи можна застосовувати препарат у клініках, уповноважений орган повинен отримати відповіді на запитання: де, коли, ким, як і чому проведено створення та випробування препарату. На підставі цих даних приймають рішення про можливість реєстрації та застосування ЛЗ.

Таким чином, змінилася наукова база та підходи, переосмислено багато ключових для галузі понять та сформульовано вимоги до обігу ЛЗ – від створення, випробування, виробництва до застосування, відомих як GLP, GCP, GMP тощо.

Існує думка, що теорію Ейнштейна давно вже переглянули, якби вона торкнулася чийсь економічні інтереси. На фармацевтичному ринку представників цих інтересів умовно можна поділити на три основні сили: відомі фармацевтичні компанії, яким докучають численні конкуренти; нові фірми, які бажають ефективно вкласти капітал та зайняти свою нішу; і, нарешті, страхові компанії, які хочуть мати чіткі уявлення, наскільки обґрунтовано застосування ЛЗ у медичній практиці та яка вартість лікування пацієнтів.

Виходячи з тези відомих класиків, що практика рухає прогрес сильніше, ніж сотня університетів, ймовірно, завдяки цим трьом силам у більшості розвинених держав офіційно визнано, що фармацевтична продукція як товар принципово відрізняється від звичайної продукції масового споживання.

Нагадаємо найважливіші з цих відмінностей:

- споживач не сам приймає рішення про купівлю ЛЗ (принаймні щодо найбільш важливих у терапевтичному або профілактичному відношенні рецептурних препаратів);

- ні лікар, який приймає рішення про купівлю ЛЗ, ні сам споживач не можуть оцінити якість у широкому значенні слова, тобто споживчі властивості пропонованих до реалізації ліків. Разом з тим, дефекти якості можуть різко знизити терапевтичну (профілактичну) цінність препаратів і навіть загрожувати здоров'ю і самого життя споживача;

- лікар, який приймає рішення про купівлю ЛЗ, не оплачує його;

- у разі підвищення цін на лікарському ринку попит знижується незначно;

- як відомо, всебічну оцінку терапевтичної чи профілактичної цінності ЛЗ, тобто їх ефективності та відносної безпеки (нешкідливості), проводять щодо нових препаратів до початку їхнього повномасштабного комерційного виробництва (за міжгалузевою термінологією — на головних зразках чи прототипах). Прийнятність серійної продукції перевіряють за показниками якості, тобто за непрямыми, технічними (товарознавчими) характеристиками, викладеними в аналітичній нормативній документації (АНД) або інших офіційних стандартах. Щодо інших споживчих товарів перевірка прийнятності серійної продукції пов'язана, хоча б частково, із прямим визначенням споживчих властивостей. Наприклад, купуючи автомобіль, споживач дома перевіряє його роботу, і нікому на думку не спадає перераховувати, чи всі гайки чи інші деталі поставив виробник (контроль за специфікацією). Якщо автомобіль працює не так, як хочеться споживачеві, слідує адекватна реакція і нікого не цікавить, що його виробництво сертифіковане і має систему гарантії якості;

- набуваючи ЛЗ, споживач найчастіше неспроможна захистити себе від потенційно небезпечного здоров'я та життя товару, якщо такий йому буде запропоновано. Він практично позбавлений можливості вибирати з наявних у реалізації аналогічних товарів оптимальний собі варіант за співвідношенням якість/ціна. У багатьох випадках він також не може і утриматися від покупки, якщо не знаходить відповідний за цим показником товар;

- як правило, до ЛЗ не застосовні сучасні способи вирішення конфліктів, що виникають в результаті вироблення та реалізації дефектної продукції, наприклад, гарантійне обслуговування. Виявивши у процесі споживання в купленому ЛЗ дефект, споживач неспроможна «відремонтувати» його чи (за рідкісними винятками) поміняти інший, бездефектний. Також виключена можливість офіційної реалізації за «зниженими цінами» субстандартних ЛЗ, препаратів зі строком придатності, що минув або закінчується;

- купивши ЛЗ та переконавшись, що він йому не підходить, пацієнт не може повернути ні препарат, ні гроші, ні здоров'я, тобто фармацевтичний бізнес залишається без програшу у будь-якій ситуації.

- оскільки основний вид контролю якості ЛЗ – руйнівний, вкрай рідко використовується сортування на основі 100 % перевірки сумнівних якості серій (партій) з видаленням бракованих одиниць продукції.

З цієї причини не тільки споживач, а й виробник зацікавлені в тому, щоб виключити або хоча б звести до мінімуму можливість виготовлення неякісних ЛЗ;

- у загальнодержавному масштабі застосування малоефективних чи надмірно дорогих ЛЗ веде до невиправданих витрат органів охорони здоров'я та окремих споживачів, знімає результати терапії чи профілактичних заходів, підриває довіру суспільства до виробників, до працівників аптечної мережі та загалом до системи охорони здоров'я.

Таким чином, пацієнт змушений довіряти всім: розробнику, досліднику, виробнику, лікареві, кваліфікована допомога якого може вчасно скоригувати призначення тощо.

Така особливість ЛЗ як товару змусила встановити вимоги до основних етапів їх обігу, тобто розробки, випробування, реєстрації, виробництва тощо.

Підприємства, які розпочали роботу з підготовки до сертифікації на відповідність вимогам GMP, відчули потребу у відповідному рівні фармацевтичної розробки та випробувань своїх препаратів відповідно до GLP та GCF.

1.3 Різні підходи до питань забезпечення якості ЛЗ

Перші правила GMP були опубліковані в СІІА в 1963 р. Пізніше, в 1968 р., ВООЗ за участю експертів з СРСР затвердила правила GMP ВОЕ, а в 1969 р. була прийнята резолюція ВООЗ, яка наказує всім країнам застосовувати правила GMP.

Відповідність ЛЗ встановленим їм офіційним вимогам ще може бути абсолютної гарантією їх задовільного якості. Наприклад, специфікації неспроможна передбачити випробування ЛЗ відсутність домішок, що виникли у зв'язку з перехресним забрудненням через помилок у створенні. Забезпечення високої якості ЛЗ, у тому числі за показниками, не передбаченими нормативно-технічною документацією (НТД), можливе лише за дотримання положень, викладених у GMP.

Вимоги GMP, з одного боку, та Державної фармакопеї (ДФ) та аналогічної НТД, з іншого боку, взаємно доповнюють та посилюють один одного. Концептуальна основа цих правил базується на специфіці ЛЗ як

товару, споживчі властивості якого мають такі складові, як безпека та ефективність, їх важко контролювати тільки фізико-хімічними методами.

Концепція якості ЛЗ, проголошена ВООЗ, з урахуванням цієї специфіки передбачає триєдині правила, тобто одночасне їх виконання під час виробництва ЛЗ (рис. 1.5).

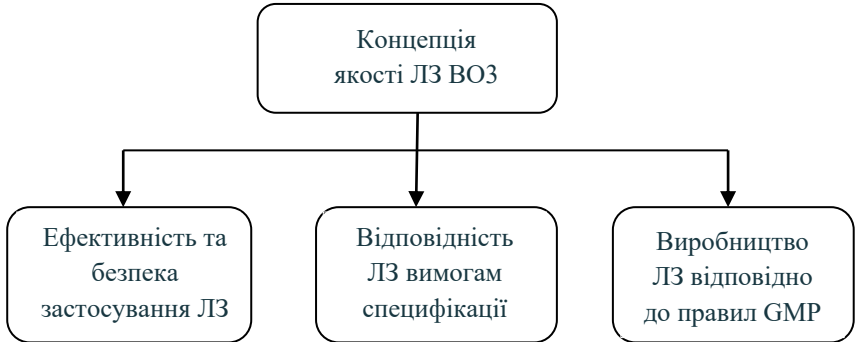


Рисунок 1.5 – Триєдині правила ВООЗ

Фармацевтичне виробництво – це складний технологічний процес, і від того, наскільки ретельно опрацьовані та виконуються його численні етапи, залежить, яка саме суміш хімічних речовин міститься в серійній упаковці, яку приймає пацієнт. Найчастіше різні етапи фармацевтичного виробництва виконуються на різних підприємствах - наприклад, виготовлення субстанції (або "діючої речовини") – на одному, а виготовлення готової лікарської форми – на іншому, яке виступає як виробник ЛЗ. Висока якість ЛЗ з погляду відповідності специфікації, маючи на увазі:

- високу хімічну чистоту діючої речовини (домішки є завжди, питання в тому, скільки їх і чи немає серед них шкідливих навіть у дуже малих кількостях);

- точну відповідність вмісту діючої речовини заявленому (наприклад, застаріле обладнання не може забезпечити точність дозування при серійному виготовленні або недобросовісні виробники можуть заощаджувати на вмісті діючої речовини та лікувальний ефект препарату може знижуватися, що не тільки завдає споживачам фінансових збитків, але й може бути просто небезпечним для здоров'я);

- висока якість та безпека «наповнювачів» (більшість лікарських форм складається не тільки з діючої речовини, але й додаткових

інгредієнтів, що служать для правильного введення діючої речовини в організм – так званого механізму доставки);

- якість упаковки, відповідність реальної та заявленої дати виробництва, правильність транспортування та зберігання (більшість хімічних речовин з часом трансформуються, наприклад, розпадаються, випаровуються, вступають у хімічні реакції від впливу температури, світла, кисню та вологи атмосфери тощо) .

Якість фармацевтичних препаратів, дотримання умов виробництва, а також правильність їх зберігання, транспортування та реалізації контролює держава.

Стандарти передових фармацевтичних підприємств перевищують державні вимоги до якості ЛЗ.

У більшості розвинених країн світу фармацевтичне виробництво ведеться відповідно до стандартів GMP. Компанії – виробники фармпродукції – проходять процедуру сертифікації на відповідність вимогам GMP. Якщо компанія-виробник має дійсний сертифікат GMP, це є добрим (але не стовідсотковим) підтвердженням якості продукції.

На відміну від світового досвіду, згідно з існуючою системою стандартизації в колишньому СРСР домінувала думка, що якість будь-якого продукту визначається виключно специфікацією, викладеною в ГОСТ, ОСТ, ГФ або іншому аналогічному документі.

Таким чином, були випадки, коли препарат, який не має терапевтичної ефективності, токсичний або зумовлює побічні ефекти, може бути високої якості, оскільки чітко виконуються вимоги специфікації (наприклад, проблеми зі стрептоміцином).

Цьому сприяла і система визначення якості продукції (карти технічного рівня та якості ЛЗ), яка на підставі маніпуляції підібраних формальних показників стверджувала, що радянська фармацевтична продукція за якістю не поступається найкращим світовим зразкам.

Спроба реалізації вимог системи стандартизації та сертифікації, що склалася в колишньому СРСР, привела в другій половині 80-х років ХХ ст. до впровадження на провідних підприємствах органів державного приймання.

Робота цих органів наочно показала надуманість багатьох стандартів, які формально існували, але ніколи не виконувались, а контроль за їх дотриманням призвів до паралічу діяльності провідних підприємств, різкого зменшення обсягів виробництва, погіршення економіки держави і як наслідок – її розвалу.

Ймовірно, цим обумовлений страх перед осмисленням, що ж така якість товару та ЛЗ зокрема, оскільки питання якості продукції асоціюється зі зміною світогляду та торкається основ держави. Система,

що існувала в колишньому СРСР, не допускала розробки ЛЗ, технологій їх отримання та заходів щодо забезпечення якості ЛЗ фармацевтичними підприємствами. Хоча на Заході цим усім самостійно займаються саме фармацевтичні компанії.

Надзвичайно важливим аспектом у сприйнятті GMP є усвідомлення того, що з боку держави встановлюються вимоги лише до результату, що має бути досягнутий, а технічна регламентація (тобто як досягається результат) у правилах GMP не міститься. ЛЗ повинен володіти безпекою та ефективністю, заявленими в реєстраційному досьє та доведеними доклінічними дослідженнями та клінічними випробуваннями, а також відповідати специфікації, встановленій при його розробці.

Держава не повинна регламентувати шлях досягнення підприємством кінцевого результату. Цей шлях, що визначає собівартість, рівень якості продукції та науково-технічний рівень виробництва, є предметом творчого змагання та конкуренції фармацевтичних фірм.

Замість того щоб забезпечити ідеологією та методологією розробку та впровадження ЛЗ у виробництво відповідно до світових тенденцій, ініціативу підприємств у колишньому СРСР було заблоковано, думати за всіх надавалося головним науковим та проєктним організаціям, а приймати рішення щодо реалізації надуманого – міністерствам та відомствам.

В результаті такої політики і за відсутності мотивації творчої праці ми отримали величезний виробничий потенціал з утриманським менталітетом і відчуттям другорядності, який не потребує висококваліфікованих фахівців. У Європі вже 1975 р. було чітко сформульовано вимоги до розробки ЛЗ, зокрема вимоги та фактори, що впливають на його біодоступність, безпеку та ефективність.

Попри світові підходи, радянські правила розробки ЛЗ ділили цей процес на два етапи:

- пошукові дослідження, включаючи доклінічне дослідження та клінічне випробування нової речовини (по суті молекули);
- позитивні результати клінічних випробувань служили основою для науково-технічної розробки нового ЛЗ (доопрацювання або переробки лікарської форми).

Тим самим фактично постулювалося, що всі роботи, пов'язані з науково-технічною розробкою лікарської форми – підбір постачальника субстанцій, розробка технології її отримання, обладнання, організація виробництва та ін., не впливають на біодоступність ЛЗ, його безпеку та ефективність.

Ця концепція мало враховувала досягнень у теорії фармації середини 60-х ХХ ст. щодо того, що властивості ЛЗ визначаються не лише молекулою (субстанцією), а й лікарською формою. Якість препарату визначали виключно за відповідністю специфікаціям, наведеним у фармакопейних статтях (ФС) та ГФ СРСР.

Відповідно до правил GMP для досліджуваних ЛЗ, викладених у додатку L правил GMP, препарат для клінічних випробувань виготовляють за вже відпрацьованою технологією з фіксацією постачальників субстанцій, технології та контрольних точок. Після клінічних випробувань під час впровадження у виробництво неприпустимо вносити будь-які зміни, які потенційно можуть вплинути на властивості ЛЗ.

Через різні концептуальні підходи до визначення поняття «якість ЛЗ» у GMP та в колишньому СРСР матеріали з розробки ЛЗ (проекти ФС, технологічних регламентів, карт технічного рівня та якості та ін.) піддавалися експертизі базовими організаціями за показниками, що умовно відображають безпеку та ефективність розроблюваного ЛЗ.

Відповідно до зазначеного порядку, підприємство-виробник створювало промислово устанівку, виробляло технологічну підготовку нового виробництва та випускало п'ять перших промислових серій продукції. Після їх випробувань на відповідність ФС на конкретні ЛЗ та загальним статтям ГФ СРСР, оформляли акт впровадження у виробництво нового ЛЗ. В умовах дефіциту коштів набув широкого поширення принцип «м'яких» вимог до умов виробництва на старих підприємствах, а жорсткі вимоги пред'являлися до нових, що будуються, тобто розмістити нове виробництво на старому заводі було значно простіше та дешевше, ніж будувати нове. Внаслідок існування подвійних стандартів виробничий потенціал фармацевтичної промисловості концентрувався на морально та фізично застарілих підприємствах.

Відмова від запровадження принципів GMP створив низку напрямів у фармацевтичному машинобудуванні. Наприклад, касетне вакуумне наповнення ампул ін'єкційних розчинів за продуктивністю набагато перевищує шприцеве наповнення і значно дешевше, але з погляду принципів GMP прийнятність цієї технології для отримання ін'єкційних лікарських форм викликає сумнів.

З іншого боку, поверхове сприйняття принципів GMP зумовило гіпертрофовану увагу до «євроремонту»: «Приміщення та обладнання лише одна з дев'яти вимог GMP. Міжнародні інспекції з контролю за фармацевтичними підприємствами зазначають, що найбільший відсоток помилок та недоліків складає лабораторний контроль (15 %), очищення обладнання (14 %), валідація та виробничий контроль (13 %), а також

ведення документації (11 %). На будівлі та приміщення припадає лише 4 % помилок».

Таким чином, більше половини недоліків у забезпеченні якості ЛЗ відносяться до організації виробництва, його культури та виробничої дисципліни, що не потребує великих інвестицій.

У цьому плані вимоги GMP до чистих приміщень, організації виробництва, потоків сировини, обслуговуючого персоналу тощо є мінімально необхідними. З огляду на це підприємство розробляє свої стандартні операційні процедури (СОП) щодо дотримання правил GMP. Шляхи їх досягнення є предметом конкурентної змагальності та не можуть бути однаковими для всіх.

Це може означати, що численні напрацювання та норми, сформульовані для розробки ЛЗ, вимог до матеріальної бази фармацевтичних підприємств, виробництва окремих лікарських форм, обладнання, персоналу тощо повинні бути адаптовані.

Реалії сьогодення свідчать про те, що навіть в умовах, коли вже немає багатьох проблем, залишається сильний опір упровадженню філософії GMP. Одна з основних причин цього – традиції та культура кадрів, які багато років пропрацювали у старій системі. Парадокс полягає в тому, що уявлення про ЛЗ та його якість, на яких ґрунтувався наш науково-технічний потенціал, відрізнялися від прийнятих у світі.

З іншого боку, у нас не було GMP, але не було й проблем широкомасштабного отруєння ЛЗ чи масового переходу захворювань на хронічну стадію, зумовлену неефективністю ЛЗ.

Це пояснюється раніше існуючим підходом до системи медичного обслуговування населення, який нівелював можливість виникнення проблем у пацієнтів у зв'язку з відсутністю GMP на вітчизняних підприємствах і складався з таких основних складових:

1 Охоплення медичним наглядом та обслуговуванням широких мас населення в колишньому СРСР дозволяло оперативно реагувати на будь-які негативні явища. Крім того, через дефіцит ЛЗ поширеним був принцип ефективного застосування порівняно невеликого асортименту в схемах лікування. Таким чином, організація медичного обслуговування населення, що дозволяла тривале лікування пацієнтів під наглядом лікаря, компенсувала дефіцит сучасних ЛЗ, поява яких на ринку пов'язана з певними ризиками.

2 Другий фактор – інерційність та консерватизм дозвільної системи, яка не пропускала нові ЛЗ на ринок. Так само проблематичним було впровадження нової продукції у виробництво.

Необхідно звернути увагу на факт існування порочного кола: важко було запропонувати до розробки та впровадження нового ЛЗ, якщо

для нього не було сировини «в обсязі прогнозованої потреби» та відповідного обладнання. Ймовірно, тому з об'єктивних причин не було практики широкого відтворення генериків, не створено методології їх випробування та впровадження у виробництво, але дуже широку підтримку отримав принцип: комбінація старих ЛЗ є новим препаратом. Такі нові препарати, хоч і не давали радикальних змін у лікувальній практиці, але були забезпечені сировиною, не створювали зайвого клопоту підприємствам у плані нового обладнання та ризику проникнення на ринок ЛЗ із не встановленими побічними ефектами. Така ситуація, звісно, консервувала як рівень методології випробувань ЛЗ, а й технології лікувальної практики, оскільки застосування вітчизняних препаратів було першочерговим.

За оцінками фахівців, у 80-ті роки ХХ ст. структура забезпечення ЛЗ у колишньому ССРСР, включаючи стаціонари, була приблизно такою:

- до 25 % ЛЗ, екстемпорально виготовлених в аптеках (відповідальність за ефективність та безпеку препарату брав на себе лікар та фармацевт, це стосувалося одного або групи пацієнтів);

- близько 30-35 % імпортих ЛЗ;

- до 45 % вітчизняних ЛЗ, вироблених у промислових умовах.

Серед імпортерів була велика частка підприємств, які мають «західну» ідеологію щодо якості ЛЗ, насамперед це стосувалося сучасних модифікованих ЛЗ, для яких питання біодоступності було принциповим.

Серед вітчизняного асортименту особливо виділялися антибіотики щодо досить жорстких і високих вимог як до якості, так і виробництва.

У Співдружності Незалежних Держав (СНД) про GMP інтенсивно заговорили у зв'язку з тим, що у підприємств з'явилося бажання та можливість після 1991 р. вийти на зарубіжні ринки.

Крім того, виникла непроста ситуація щодо конкуренції на внутрішньому ринку, яка змусила одних заговорити про перехід на GMP, інших – про повернення до планової системи та квотування. Щодо проблем внутрішнього ринку, якості ЛЗ, їх безпеки та ефективності, то в цьому плані ще точаться дискусії, тобто є ймовірність реанімації подвійних стандартів: що відповідає світовим стандартам – на експорт, а що не дотягує до них – на внутрішній ринок.

Стало очевидним, що з розвалом радянської системи охорони здоров'я зникли фактори, що нівелюють ймовірність проблем пацієнтів через відсутність у країнах СНД світових стандартів лікарського обігу. Натомість з'явилися нові небезпечні для пацієнтів елементи, пов'язані зі своєрідним перенесенням західних технологій просування медикаментів на ринок та роботи фармацевтичних фірм із лікарями, зокрема залучення

лікарів до процесу поширення біологічно активних добавок (БАД) із застосуванням технологій мережевого маркетингу.

Таким чином, відбулися негативні зміни у галузі охорони здоров'я, збалансованості цієї системи, знизився рівень фінансування охорони здоров'я, посилюється ризик для здоров'я населення від застосування препаратів, вироблених за правилами GMP.

Насторожує відсутність спеціалізації більшості вітчизняних підприємств, наприклад, за фармакотерапевтичними групами або іншими ознаками, які б визначали особу підприємства. Основний принцип цих підприємств – робити все, що добре продається, і лише для внутрішнього ринку, оскільки на експорт із такими підходами шлях замовлений. Без виходу на будь-які зовнішні ринки (не обов'язково Європейський Союз – ЕС, США та ін.) не може існувати будь-яка галузь.

Найчастіше ігнорується те, чого світова фармація прийшла в середині 60-х років ХХ ст.: терапевтичні властивості ЛЗ визначаються не лише властивостями діючої речовини, а й фізико-хімічними властивостями лікарської форми, які залежать від технології та обладнання. Зафіксувавши терапевтичні властивості ЛЗ під час випробувань, правила GMP дають змогу зберігати їх під час серійного виробництва.

Ймовірно, в цьому причина того, що основні проблеми переходу на світові стандарти переведені у дві площини:

1 невідповідності системи стандартизації та реєстрації ЛЗ міжнародним вимогам;

2 інвестиційні проблеми, які часто мають надуманий характер і представлені в літературі в широкому спектрі:

- від «не слід боятися переходу на GMP, і це не так вже й дорого коштує, все залежить від правильності планування»;

- до «перехід на GMP нереальний – вимагає величезних інвестицій».

У свою чергу, механічне переписування директив ЕС та одномоментне надання їм законодавчого статусу ігнорує необхідність послідовного створення адекватної нормативної бази з урахуванням принципів обігу ЛЗ, прийнятих у світі. Таким чином, багато фахівців, декларуючи старі вимоги до лікарського звернення або переписуючи директиви ЕС, навіть не замислюються про відсутність базису для виконання цих вимог.

1.4 Підходи до впровадження правил GMP в Україні

Враховуючи те, що перехід на GMP не має альтернативи, актуальною проблемою залишається стратегія і тактика цього переходу,

що зачіпають ламання стереотипів при їх вирішенні. Насамперед із наступних питань:

1. Інвестиційні та соціальні аспекти переходу галузі на міжнародні стандарти обігу ЛЗ.

Підприємства, які сьогодні впритул займаються переходом на GMP, поставлені законодавством у рівні умови з іншими, за рівних технічних можливостей, асортименту та цін. Однак, маючи різний менеджмент, вони продемонстрували, що за останні роки рентабельність їхнього виробництва значно вища, ніж тих, які працюють по-старому і просять державної підтримки, тобто проблема інвестицій приватних підприємств – проблема їхніх власників.

Проаналізуємо, що криється за старим гаслом захисту вітчизняного виробника в умовах коли колишнє народне господарство вже приватизоване. Що хочемо захистити? Рівень життя населення країни, насамперед пацієнта, чи прибуток власника?

Таким чином, затягування переходу на GMP може призвести до наслідків для здоров'я нації не тільки в плані генофонду, а й інтелектуального потенціалу. Актуальність аналізу інвестиційних та соціальних аспектів визначається різкою диференціацією інтересів та менеджменту зазначених власників, частина яких уже сьогодні готова працювати за міжнародними правилами. Але не секрет, що значна частина власників все-таки й надалі мають намір експлуатувати старі гасла та традиції, що погіршують загальний рівень життя населення.

2 Механічне зіставлення факторів, що впливають на якість ЛЗ у розрізі радянської системи стандартизації та міжнародних правил, призводить до появи евристичних ідей формулювання альтернативи переходу на правила GMP.

3 Розгляд тактики переходу на GMP у розрізі наявного асортименту ЛЗ відповідно до їх класифікації з формулюванням вимог та уточненням матеріальних, організаційних аспектів до виробництва та реєстраційного досьє. Прикладом такого підходу може бути політика колишньої НДР після возз'єднання Німеччини у сфері обігу ЛЗ.

4 Аналіз законодавства України, його гармонізація із законодавством ЕС.

Без з'ясування наведених аспектів існує висока ймовірність того, що історія впровадження GMP у незалежній Україні повторить таку в колишньому СРСР, але з більш неприємними наслідками.

При переході на міжнародні правила та стандарти лікарського поводження система лікарського забезпечення України стикається з певними проблемами, і від того, чи будуть враховані ці проблеми,

наслідки такого переходу можуть суттєво відрізнятись при черговій шокотерапії або при легко продуманій та спланованій акції.

Ніхто не ставить під сумнів доцільність переходу на міжнародні правила обігу ЛЗ по всьому ланцюгу життєвого циклу продукції: створення, випробування, реєстрація, виробництво, реалізація та застосування. Проблематичне питання: як перейти? Якими будуть пріоритети цього переходу?

Вибір стратегії переходу на правила роботи з GMP тісно пов'язаний із пошуком золотієї середини між такими різними напрямками, як:

- формування єдиного економічного простору (СНД, ЕС, ВТО та ін.), з одного боку;
- захист вітчизняного виробника шляхом встановлення технічних бар'єрів та нетарифного регулювання, з іншого боку,
- проблеми фінансування науково-технічного та медичного потенціалу.

Крім цього, актуальність переходу на міжнародні стандарти обумовлюється суттєвою ціновою різницею між імпортними та вітчизняними ЛЗ, що призводить до споживання вітчизняних препаратів у натуральному вираженні майже в 3 рази більше, ніж імпортних. Це означає, що необхідно підійти найсерйознішим чином до питання забезпечення ефективності та безпеки препаратів, насамперед вітчизняних. В іншому випадку виникає питання аморальності пропозиції дешевої, але недостатньо ефективної, безпечної або недостатньо якісної ЛЗ малозабезпеченим верствам населення. Це не виліковує пацієнта, а переводить його до хронічних хворих, що автоматично збільшує витрати на терапію.

Які пріоритети переходу на міжнародні правила?

Традиційний пріоритет – підтримка вітчизняного виробництва – не може бути головним через його розмитість на сучасному етапі. Відзначають диференціацію інтересів усередині самого виробника. Кого підтримувати?

У колишньому СРСР за відсутності GMP не було повідомлень про отруєння неякісними ЛЗ, а існувала своя система гарантії якості, яка не вписується у сьогоденні реалії.

У світовій практиці існує правило: підтримувати тих, хто вкладає кошти у виробництво та галузеву науку. Механізм такої підтримки реалізується через встановлення відповідних бар'єрів у вигляді GMP, GLP, GCP тощо. Якщо наша держава має намір інтегруватися у світову систему, то ми змушені переходити на ці правила та принципи.

Орієнтиром, пріоритетом та основою конкуренції у світовій практиці є принцип покращення споживчих властивостей ЛЗ, що відповідає інтересам пацієнта. Це дещо виходить за межі наших традиційних пріоритетів, серед яких завжди була промисловість.

Проте слід питання: кого підтримувати?

Тих, хто фактично контролює ринок та прагне перейти на світові стандарти?

Тих, хто категорично проти світових стандартів, з їх малою (3 %) часткою на ринку, але які мають суттєве політичне тло у вигляді понад 100 колективів, директорів, депутатів, мерів тощо.

Таким чином, побудова переходу на міжнародні правила з урахуванням рівня розвитку нашого виробничого та наукового потенціалу спочатку закладає підстави для перехресної критики як з одного, так і з іншого боку.

Крім того, чи витримає гаманець та купівельна спроможність нашого пацієнта, який не має системи компенсації витрат на лікарське забезпечення, європейські стандарти та вимоги до обігу ЛЗ?

Обираючи капіталомісткий напрямок реформування фармацевтичної галузі, слід мінімізувати ризик шокотерапії для пацієнта, захист інтересів якого задекларований у Державній програмі забезпечення населення ЛЗ на 2004-2010 рр., затвердженій постановою Кабінету Міністрів України (КМУ) від 25.07.2006 р. та Державній стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року, затвердженій постановою Кабінету Міністрів України (КМУ) від 05.12.2018 р.

Наступна проблема на шляху впровадження GMP – інерційність державної системи. Перед нами стоїть завдання гармонізації національного законодавства зі світовими правилами та вимогами до фармацевтичного виробництва.

З урахуванням проблем внутрішньодержавної гармонізації немає впевненості в тому, що наші відомства швидко почнуть переробляти свої документи під проблеми фармацевтичної галузі, яка поки що не має єдиного бачення цього процесу.

Таким чином, велика ймовірність, що міжнародні вимоги до лікарського обігу будуть трансформовані з урахуванням реальної ситуації або не виконуватимуться навіть після їхнього прийняття на законодавчому рівні. Те саме стосується й інших правил і принципів, наприклад реєстрації ЛЗ, хоча б тому, що у світі поширена практика купівлі ліцензії навіть на генерики, а не відтворення їх без чітких критеріїв.

Тобто, якщо KRKA реєструє генерик, реєстраційне досье і технологію отримання якого вона купила у відомої фірми, існує велика ймовірність того, що властивості ЛЗ, виробленого KRKA, будуть такими ж, як і у відомої фірми. Цього не скажеш про вітчизняну генерику, де змінено все (не встановлені критерії, що впливають на біодоступність субстанції, допоміжні речовини, технологія та обладнання виробництва та відсутні дані щодо біоеквівалентності).

З цієї причини навіть для ЛЗ, для яких у світі не проводять досліджень біоеквівалентності (розчини, препарати місцевої дії – мазі, краплі очей та ін.), актуальне питання терапевтичної еквівалентності щодо референтного препарату.

Перший шлях застосування правил GMP. Враховуючи проблеми, частину яких названо вище, згідно з прийнятою урядом постановою від 28.10.2004 р. № 1419, реальність одномоментного переходу на міжнародні правила з 2009 р. викликає певні сумніви.

Є небезпека того, що політичне тло та проблеми, до яких він апелюватиме, змусить наш уряд відсувати терміни переходу на стандарти GMP на невизначений період. А це ставить у нерівні умови ті підприємства, які вже сьогодні вклали великі кошти у свою реконструкцію.

Другий шлях застосування правил GMP. Після часу «Ч» переходу на GMP на тих підприємствах, де ці правила не впроваджені, запроваджується додатковий державний контроль якості ЛЗ, на кшталт відомого радянського держприймання.

При реалізації цього варіанта взагалі можна забути про GMP. Логіка проста. Оплата послуг держприймання позбавить можливості середнього українського підприємства вкладати кошти в реконструкцію та модернізацію виробництва.

Проаналізуємо цю ситуацію на прикладі твердих лікарських форм, які займають левову частку на фармацевтичному ринку України, у розрізі процедури сертифікації та зв'язку її із реєстраційними документами на препарати, з якими ці підприємства хочуть вийти на зовнішні ринки. Цей вихід ринку будь-якої країни починається з реєстрації ЛЗ – аналізу чи експертизи реєстраційних документів першому етапі та інспекції виробництв на наявність GMP – другому.

Почнемо з проблеми якості реєстраційних документів, тобто фармацевтичної розробки та випробувань ЛЗ за правилами GLP та GCP. Усі чудово розуміють, що якщо цього немає, до другого етапу справа не дійде, тобто сертифікат GMP не замінить реєстраційних документів.

Зупинимось на проблемах валідації виробничих процесів як системи внутрішньовиробничого контролю, що дозволяє забезпечити відповідну якість готового продукту.

ЛЗ має свою специфіку: формальні показники якості, зафіксовані в АНД, далеко не завжди відображають безпеку та ефективність ЛЗ. Враховуючи цю складність, в основу реєстраційного досьє покладено принцип: ЛЗ, отриманий із строго фіксованої субстанції (прив'язка до виробника) за фіксованою та контрольованою технологією на певному устаткуванні, має заявлені в реєстраційних документах властивості в плані токсичності та терапевтичної ефективності. Зміна будь-якого параметра може призвести до зміни біодоступності і, як наслідок, ефективності та безпеки ЛЗ.

Що ж ми маємо на практиці? Описи технологій, наведені в реєстраційних документах, практично однакові у всіх підприємств незалежно від їх оснащення. Це саме стосується і контрольних точок. Сьогодні підприємства реєструють ЛЗ, декларуючи абсолютно однакові їх властивості, хоча мають зовсім різне обладнання та технології, а отже, у них мають бути різні контрольні точки.

Ситуація ускладнюється ще й тим, що в процесі реконструкції та заміни обладнання на найсучасніше підприємства не сповіщають про це реєструючі органи та не надають даних щодо зміни властивостей ЛЗ, що може настати через зміни властивостей напівпродуктів. А вони можуть змінитися, наприклад, при проведенні вологого гранулювання на устаткуванні, здатному надавати абсолютно різні фізико-хімічні властивості таблеткам у плані кінетики вивільнення діючої речовини та її біодоступності.

Наприклад, шляхом багат шарового покриття частинок діючої речовини допоміжним за відповідною технологією можна отримати гранулят, який забезпечить повільне вивільнення діючої речовини таблетки. Це гарантує тривалу наявність діючої речовини щодо невисокої концентрації у крові та відносно слабке навантаження на печінку чи нирки, які виводять цей препарат із крові. При простому змішуванні цих же компонентів – прямому пресуванню – будуть отримані таблетки з діючими речовинами, що швидко вивільняються (ударна доза діючої речовини в крові, швидке її виведення і високе навантаження на печінку або нирки). Варіюючи сумішшю цих двох таблеткових мас, можна варіювати властивості ЛЗ.

Аналогічна ситуація складається і із заміною допоміжних речовин. У підручнику «Промислова технологія ліків», Харків, 1999, т. 2, гл. 14.9 зазначено: «Допоміжні речовини – не індиферентні наповнювачі, вони здатні вступати у складні взаємодії:

- з діючою речовиною та змінювати її властивості (тверді розчини, комплекси тощо);
- з навколишнім середовищем ЛЗ (міжтканинною рідиною, вмістом шлунково-кишкового тракту тощо).

Таким чином, вони впливають на фізико-хімічні властивості ЛЗ і як наслідок впливають на фармакокінетику та терапевтичну ефективність препарату.

Необґрунтоване застосування допоміжних речовин може призвести до зниження, спотворення або повної втрати лікувального ефекту щодо референтного препарату». Таким чином, і в реєстраційних, і у валідаційних документах має бути чітко позначено, яким чином на властивості ЛЗ впливають природа субстанції, технологія, обладнання та допоміжні речовини. Фіксування критичних точок та докази, що ці точки чітко контролюються, є гарантією стабільності властивостей препарату від серії до серії.

У світовій практиці ця проблема вирішується за допомогою реєстрації ЛЗ з чіткими доказами, що препарат із зазначеними властивостями отриманий і вироблятиметься лише з субстанцій, зазначених у реєстраційних документах фірм-виробників, з покладанням на фірми зобов'язань за оповіщенням Заявника про будь-які зміни в отриманні субстанцій.

Відомо, що вуглець, залежно від кристалічних ґрат, може мати вигляд графіту, сажі або алмазу. Це стосується і органічних речовин, які в залежності від технології їх отримання можуть мати однаковий хімічний склад, але різну структуру, а отже, різну швидкість розчинення та надходження речовини, що діє, в кров.

Актуальність і значення цих проблем зростає, коли йдеться про виробництво ЛЗ другого покоління, тобто з регульованим вивільненням діючої речовини, що досягається через технологію гранулювання із застосуванням відповідних допоміжних речовин і обладнання, або шляхом покриття таблеток відповідними оболонками.

Це ж стосується проблем методів контролю якості препаратів другого покоління. Наприклад, у спеціальних дослідженнях *in vivo* на людях і тварин встановлено, що вже через 15 хв після прийому більшості зареєстрованих кишково-розчинних таблеток натрію диклофенаку відзначають високу концентрацію його в крові, тобто випробувані таблетки фактично не є кишково-розчинними. У той же час тест розпаду, передбачений нашою фармакопеею та фармакопееями інших країн, вони чудово витримують. Це свідчить про актуальність розробки методів контролю якості, які адекватно відображали б терапевтичні властивості

ЛЗ. А це вже проблема, оскільки система стандартизації ЛЗ традиційно розвивалася окремо від клінічних випробувань.

Третій шлях переходу до GMP (його в принципі можна реалізувати паралельно з першим) лежить не через систему ліцензування, тобто виконання державних вимог до виробництва, а через реєстрацію препаратів, тобто застосування ЛЗ на території нашої держави. Пропонується не забороняти виробництво, а обмежувати застосування на території держави ЛЗ, вироблених не за правилами GMP.

Цьому навчає досвід західних країн, наприклад, у Німеччині не забороняється виробництво анальгіну, а значно обмежене його застосування у охороні здоров'я, тому німецькі компанії продовжують виробництво на експорт. Цей же принцип пропонується застосувати і при впровадженні правил GMP, але не до виробництва ЛЗ взагалі, нехай навіть найбільш потенційно небезпечних, а при реєстрації конкретних ЛЗ.

Наприклад, в Україні вже три підприємства отримали сертифікат GMP на виробництво певних антибіотиків. З урахуванням антимонопольного законодавства, можна припинити реєструвати в Україні антибіотики з асортименту сертифікованих на згаданих підприємствах, виробництво яких проводиться не за правилами GMP. Щоб уникнути підвищення цін на ці ЛЗ, необхідно впровадити систему декларування цін при реєстрації ЛЗ та мати механізм стримування їх зростання.

Такий підхід дозволить не створювати штучний дефіцит на ринку ЛЗ і стримувати зростання цін на них при переході їх виробництва на стандарти GMP, оскільки ціни будуть задекларовані до заборони на реєстрацію препаратів, що виробляються не за GMP, тобто треба зафіксувати ціни, що склалися в умовах сьогоденної конкуренції. За рахунок звільнення секторів ринку несертифікованими виробниками цих ЛЗ збільшиться сектор реалізації фірм, які мають сертифікат GMP, за декларованими цінами, що дозволить їм повернути вкладені в реконструкцію кошти за рахунок розширення обсягу реалізації навіть за малої рентабельності. Крім того, перші кроки у цьому напрямі підтвердять серйозність намірів держави перейти на міжнародні норми та правила, тобто це і буде державна гарантія захисту інвестицій у фармацевтичну промисловість.

Послідовність при реалізації сформульованого вище принципу впровадження GMP дозволить збільшити надходження коштів від передових підприємств для наукових розробок та випробувань ЛЗ за світовими стандартами GLP та GCP та інтеграції у світовий фармацевтичний ринок як самих підприємств, так і науково-технічного потенціалу України.

Однак і за такого підходу невирішеним залишається питання – хто інвестуватиме у виробництво, наприклад наркотиків та психотропних ЛЗ, на державному підприємстві, щоб привести його у відповідність до вимог GMP?

1.5 Політика ВООЗ щодо обігу ЛЗ

З метою реалізації права громадян на охорону здоров'я держава повинна забезпечувати ефективність, безпеку, якість та доступність необхідних ЛЗ, перешкоджати заподіяню шкоди здоров'ю пацієнтів внаслідок застосування ЛЗ за медичними показаннями.

Пріоритетними аспектами політики ВООЗ щодо ЛЗ є:

- встановлення стандартів, визначення правил та напрямів діяльності фармацевтичної галузі;
- впровадження ефективного регулювання ЛЗ та контроль їх якості;
- інформаційна підтримка та забезпечення фармацевтичного регулювання.

Основний акцент у державному регулюванні обігу ЛЗ необхідно робити на вдосконаленні системи реєстрації, сертифікації та організації жорсткого державного нагляду та контролю за дотриманням норм та правил, що діють у сфері ЛЗ. Після розпаду колишнього СРСР Україну захлеснув потік ЛЗ, практично невідомих лікарям та фармацевтам. Зменшилася майже до мінімуму кількість реалізації ЛЗ за рецептами, рекомендації лікарів часто ігноруються пацієнтами, які під вплив некоректної реклами; при цьому підвищується ризик негативного впливу ЛЗ. Неможливість швидкого впровадження міжнародних стандартів на більшості вітчизняних фармацевтичних виробництв, їх недостатня конкурентоспроможність порівняно з іноземними компаніями, а також поява фальсифікованих ЛЗ істотно впливають на ситуацію з безпечним застосуванням ЛЗ у країні.

Як основні напрямки діяльності на національному рівні ВООЗ рекомендує:

- здійснення заходів та запровадження регуляторних рішень на підставі науково обґрунтованих методів;
- посилення заходів щодо покращення забезпечення контролю якості ЛЗ;
- поширення інформації про якість та безпеку ЛЗ серед медичних працівників;
- централізоване регулювання ЛЗ, раціональне призначення та застосування, моніторинг побічної дії (ПД) ЛЗ.

Лікарський засіб – це товар, який, безперечно, впливає на здоров'я, тому питання управління якістю на фармацевтичних підприємствах мають для виробників цього виду першочергове значення. Успішне просування можливе лише за наявності загального системного підходу, який би можливість регулювання процесів, формують якість ЛЗ всіх етапах його життєвого циклу: від пошуку, розробки, випробування, закупівлі сировини для безпосередньої терапії конкретного пацієнта. При такому підході поняття якості виникає як інтегральна характеристика, а система, розроблена в розвинених країнах для виробництва та реалізації різних видів продукції, у тому числі ЛЗ, отримала назву Total Quality Management (TQM).

Сукупність та послідовність дій визначає забезпечення якості та використовується як інструмент управління всіма факторами, що впливають на якість ЛЗ, тобто необхідне впровадження не тільки GMP та GLP, а й GCP, GSP, GDP, GPP.

З метою запобігання ускладненням при медичному застосуванні ЛЗ необхідно впровадження у виробництво нових, більш якісних та безпечних ЛЗ та створення дієвої системи контролю за безпекою ЛЗ, тобто фармакологічного нагляду.

За визначенням ВОЗ, фармаконадзор – це науковий напрямок у розділі клінічної фармакології, що стосується виявлення, оцінки, вивчення механізмів розвитку та попередження побічних ефектів або інших проблем, пов'язаних із ЛЗ. Розробка алгоритмів дій і стандартів щодо побічних ефектів/дій ЛЗ, за даними інформації, що постійно оновлюється, становить головне завдання фармаконагляду.

Етапність завдань фармаконагляду така:

- стадія реєстрації – детальний опис безпеки ЛЗ, який виробник хоче випустити на ринок (стадія впровадження);
- рання постмаркетингова стадія - оцінка ризику при медичному застосуванні (у певні терміни);
- постійно діючий нагляд – накопичення та обмін інформацією (при знаходженні препарату на ринку та його перереєстрації).

Контрольні запитання

1. Належні практики у фармації, концепція GXP.
2. Забезпечення якості у сфері обігу лікарських засобів
3. Особливості ЛЗ як продукту споживання
4. Різні підходи до питань забезпечення якості ЛЗ
5. Підходи до впровадження правил GMP в Україні

ТЕМА 2 НАЛЕЖНА ЛАБОРАТОРНА ПРАКТИКА (GOOD LABORATORY PRACTICE) – GLP

2.1 Концепція та принципи належної лабораторної практики

Для раціонального застосування нових ЛЗ, досягнення їх максимальної терапевтичної дії та попередження побічних реакцій необхідно на стадії випробувань отримати всебічну характеристику потенційного препарату, дані про всі його лікувальні та можливі негативні властивості. В Україні та за кордоном перед клінічними випробуваннями нового ЛЗ необхідно провести його доклінічні дослідження на культурах клітин та тканин та експериментальних тварин. Доклінічні дослідження нових ЛЗ проводять з метою створення ефективних та безпечних препаратів, а також визначення механізмів їх основної та можливої побічної дії.

Перший пункт Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (WMA), що містить рекомендації щодо проведення біомедичних досліджень за участю людей, говорить: «Біомедичні дослідження на людях повинні проводитися відповідно до загальноприйнятих наукових принципів і ґрунтуватися на адекватній постановці лабораторних експериментів, використанні тварин та вивченні».

Таким чином, обов'язковою вимогою, прийнятою практично у всіх країнах світу, є проведення перед клінічними випробуваннями нового ЛЗ доклінічного дослідження *in vitro* та на тваринах – на моделях *in vivo* з дотриманням принципів GLP. Концепція GLP зародилася в CLLIA у 1970-і роки, коли співробітники FDA (Адміністрації з харчових та лікарських продуктів Департаменту охорони здоров'я CLLIA), не задоволені якістю виконання та обробки результатів експериментальних досліджень, розпочали розробку її основних принципів.

Для того, щоб доклінічні дослідження були виконані на необхідному науковому рівні, а їх результати могли бути використані для вирішення поставлених завдань, їх слід проводити відповідно до певних вимог. У різних країнах ці вимоги розробляють національні МОЗ чи відповідні регуляторні органи та структури, аналогічні до ДФЦ МОЗ України. У зв'язку з розширенням міжнародного ринку ЛЗ стало актуальним питання про уніфікацію вимог, що висуваються як до клінічних випробувань, так і до експериментальних доклінічних дослідженням фармацевтичної продукції.

В даний час міжнародне визнання набувають експериментальних досліджень, виконаних з дотриманням принципів GLP. Ця система регламентує принципи і підходи до вивчення ЛЗ на етапі доклінічних

досліджень дозволяє розробити препарати, які виявляють необхідну специфічну активність, а й нешкідливість організму людини.

Вперше Правила GLP були сформульовані в США в 1976 р. і набули чинності з 1979 р. Найбільш широке міжнародне визнання набули правил GLP Організації економічного співробітництва та розвитку (Organization for Economic Cooperation and Development – OECD). Вона поєднує 29 індустриальних країн Північної Америки, Західної Європи та басейну Тихого океану. Правила GLP/OECD було видано 1981 р.

Правила належної лабораторної практики (GLP), розроблені OECD, включають 2 розділи, 27 пунктів та 19 підпунктів, в яких викладено основні вимоги GLP до доклінічного дослідження потенційних ЛЗ. Існують національні вимоги у США, Франції, Великій Британії, Швейцарії та інших країнах. Юридичний статус вимог GLP різний у CLLIA та державах ЕС. CLLIA FDA безпосередньо відповідає за перевірку дотримання правил GLP та оцінку представлених результатів доклінічних досліджень. У багатьох європейських країнах перевірку дотримання правил GLP здійснюють організації, які не відповідають за дозвіл на використання.

Зміст основних пунктів правил GLP/OECD

Розділ I Сфера застосування

1. Визначення термінів

Розділ II. Вимоги належної лабораторної практики

1. Організація роботи дослідницької лабораторії та персонал

2. Програма контролю якості

3. Приміщення

4. Апаратура, матеріали та реактиви

5. Тест-системи

6. Досліджувані та стандартні речовини

7. Стандартні робочі інструкції

8. Виконання досліджень

9. Звіт про результати дослідження

10. Накопичення та зберігання документації та матеріалів

Багато країн-членів OECD вже ухвалили законодавство з контролю хімічних речовин. Відповідно до цього законодавства виробник повинен проводити лабораторні дослідження та подавати результати цих досліджень урядовому органу для оцінки потенційної небезпеки хімічних речовин для здоров'я людини та навколишнього середовища.

Щоб уникнути застосування різних схем реалізації, які можуть ускладнити міжнародну торгівлю хімічними речовинами, країни-члени

ОЕСД дійшли усвідомлення унікальної можливості міжнародної гармонізації методів тестування та GLP.

Державна влада та підприємства-виробники зацікавлені в якості доклінічних досліджень безпечності лікарських засобів для здоров'я людини та довкілля, які є основою для оцінки ризику. Тому, країни-члени ОЕСД встановили критерії щодо проведення цих досліджень. Для уникнення відмінностей у схемах проведення досліджень, здатних ускладнити міжнародну торгівлю, країни-члени ОЕСД дотримуються міжнародної гармонізації методів досліджень та належної лабораторної практики.

У 1979 та 1990 роках міжнародна група експертів, сформована в межах спеціальної програми щодо контролю за хімічними речовинами, застосовуючи загально визнані організаційні і наукові підходи, а також національний і міжнародний досвід розробила «Принципи належної лабораторної практики ОЕСД» (GLP).

Ці принципи GLP були затверджені Радою ОЕСД у 1981 році, як Додаток до Рішення Ради стосовно взаємного прийняття даних з оцінки хімічних речовин (С(81) 30 (заключна версія)).

В 1995 та 1996 роках була сформована нова група експертів для перегляду та оновлення принципів належної лабораторної практики. Даний документ є результатом домовленості, досягнутої цією групою. Він відмінняє та змінює початкові принципи, затверджені у 1981 році.

У СРСР у 1991 р. було розроблено проект вітчизняних правил GLP (РД 64-126-91), надалі у зв'язку з розпадом колишнього СССР роботу у цьому напрямі було припинено. В Україні 1998 р. було розроблено «Вступ до правил GLP» і нарешті в 2009 році прийнято Настанову «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика» наказом МОЗ України № 95 від 2009-02-16 (СТ-Н МОЗУ 42.6.0:2008).

2.2 Настанова «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика»

Настанова відповідає документу «Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (Настанова 2004/10/СС Парламенту та Ради Європи від 11 лютого 2004 року щодо гармонізації законів, правил та адміністративних положень, що стосуються застосування принципів належної лабораторної практики та перевірки їх застосування при випробуванні хімічних речовин)».

Вміст Настанови передбачає наступні розділи:

Передмова документа “Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances”

Національний вступ

Сфера застосування

Нормативні посилання

Терміни та визначення понять

Принципи належної лабораторної практики

1. Організація дослідницької установи та персонал

Обов'язки керівництва дослідницької установи

Обов'язки керівника дослідження

Обов'язки головного дослідника

Обов'язки персоналу, що проводить дослідження

2. Програма забезпечення якості

Загальні положення

Обов'язки персоналу забезпечення якості

3. Приміщення

Загальні положення

Приміщення для тест-систем

Приміщення для тест-зразків та референс-зразків

Приміщення архіву

Видалення відходів

4. Обладнання, матеріали та реагенти

5. Тест-системи

Фізичні/хімічні тест-системи

Біологічні тест-системи

6. Тест-зразки та референс-зразки

Одержання, поводження, відбір та зберігання

Характеристики

7. Стандартні операційні процедури

8. Проведення дослідження

План дослідження

Зміст плану дослідження

Проведення дослідження

9. Звіт за результатами дослідження

Загальні положення

Зміст заключного звіту

10. Зберігання та забезпечення цілості звітів і матеріалів

дослідження

Метою принципів належної лабораторної практики є сприяння удосконаленню якості даних досліджень. Порівнювана якість даних досліджень формує основу взаємного визнання країнами цих даних. Можливість окремих країн з упевненістю покладатись на данні досліджень, одержані в інших країнах, дозволяє уникнути дублювання досліджень, зберігаючи, таким чином, час та ресурси.

Застосування цих принципів повинно запобігти створенню технічних бар'єрів у торгівлі та в подальшому покращити охорону здоров'я людини та довкілля.

Контрольні запитання

1. Сертифікація ЛЗ.
2. Відмінність ЛЗ від звичайної продукції споживання населення.
3. Концепція належної лабораторної практики GLP та її принципи.
4. Сфера застосування GLP.
5. GLP в Україні.
6. Вміст Настанови GLP

ТЕМА 3 НАЛЕЖНА КЛІНІЧНА ПРАКТИКА (GOOD CLINICAL PRACTICE) – GCP

3.1. Клінічні випробування. Історія створення GCP

Важливою частиною системи забезпечення якості ЛЗ є клінічні випробування.

Клінічне випробування – це будь-яке дослідження, яке проводиться за участю людини як суб'єкта для виявлення або підтвердження клінічних, фармакологічних та/або фармакодинамічних ефектів досліджуваного продукту(-ів), та/або виявлення небажаних реакцій на досліджуваний(-і) продукт(-и), та/або вивчення його(их) всмоктування, розподілу, метаболізму. Тобто клінічні випробування призначені для оцінки терапевтичної чи профілактичної ефективності та безпеки ЛЗ. Результати клінічних випробувань дозволяють визначити найбільш раціональні дозування та схеми застосування ЛЗ, його взаємодію з іншими засобами, а також виявити перевагу одного препарату перед іншим.

Важливо відзначити, що витрати на фінансування клінічних випробувань виділяються не лише із коштів самих компаній — розробників нових препаратів, а й державних бюджетів розвинутих країн. Наприклад, у США – найбагатшій та передовій країні в галузі проведення інноваційних досліджень у медицині – у 2001 р. на ці цілі було витрачено понад 48 млрд дол., при цьому витрати фармацевтичних компаній становили 30,5 млрд дол., держави (у рамках федерального бюджету) – 17,8 млрд дол. Тільки фірма Pfizer зараз щорічно витрачає на розробку нових препаратів понад 5 млрд дол.

З 1970 по 1996 р. на світовому фармацевтичному ринку на розробку препаратів та проведення клінічних випробувань витрачено 130 млрд. дол. Цей ринок розвивається настільки стрімко, що така сама сума була витрачена за останні 6-7 років – з 1997 по 2004 р. При цьому частка клінічних досліджень становить понад 40% загальних витрат на розробку препарату. Частка досліджень 2,3 та 4-ї фази становить близько 30 % загальних витрат, близько 11 % витрат – на постмаркетингові дослідження.

Як відомо, з 07.06.1995 р. термін дії патенту на ЛЗ було збільшено з 17 до 20 років. Тим часом, середній термін розробки ЛЗ становить сьогодні близько 14 років. Неважко підрахувати, що на комерційну реалізацію інноваційних препаратів (щоб окупити вкладення в дослідницькі та інші роботи) залишається лише 6 років. А повернути треба мільярди доларів: середня ціна розробки одного ЛЗ – близько 800 млн. дол. (і ці цифри неухильно зростають), крім коштів, витрачених інші

товари, які з різних причин неуспішними. Стає зрозумілим, що терміни проведення клінічних випробувань, скорочення часу отримання різних дозвільних документів відіграють ключову роль всім фармацевтичним компаній. Підраховано, що один день затримки при проведенні досліджень коштує компанії-розробнику 1,3 млн. дол.

Крім того, клінічні випробування, які проводять фармацевтичні компанії, дійсно реально знімають державні витрати на охорону здоров'я. Так, за останні 60 років фармацевтична індустрія створила велику кількість нових життєво необхідних препаратів. Наявні дані свідчать, що відсутність сучасних препаратів для лікування пацієнтів туберкульозом могла б призвести до втрати США в 2000 р. 295 тис. життів. Якби хворі на пневмонію не отримували сучасних ЛЗ, втрати США від цього захворювання становили щорічно 37,5 тис. осіб. Все це цілком можна віднести і до України.

У зв'язку з цим клінічні випробування вимагають особливого підходу державних регуляторних органів, оскільки їхнє завдання полягає не тільки в тому, щоб захищати суспільство від неефективних та небезпечних методів лікування, а й забезпечувати доступ пацієнтів до нових ефективних та безпечних методів лікування у якнайкоротший термін.

Терапевтична цінність та комерційний успіх на світовому ринку нових препаратів визначаються рівнем наукових досліджень та дотриманням правил GLP та GCP, результати яких включаються до заявок на їх реєстрацію. Ключові елементи успішних фармацевтичних досліджень – оригінальні препарати, що відповідають реально існуючим медичним вимогам, сучасний науковий та належний методичний рівень досліджень, високі етичні стандарти та ретельне документування. За останнє десятиліття у всіх розвинених країнах суттєво змінився підхід до організації та проведення клінічних випробувань. Це насамперед пов'язано з тим, що клінічні випробування, що проводилися раніше, не завжди носили характер глибоких наукових досліджень, їх нерідко виконували без урахування єдиного підходу до оцінки ефективності нового ЛЗ. Усе це вимагало розробки методології (стандартів) організації та виконання клінічних випробувань з метою їхньої уніфікації.

У першій половині ХХ ст. результати клінічних випробувань оцінювали не критично, ґрунтуючись головним чином враження окремих фахівців. Державні медичні установи не здійснювали постійного контролю за ефективністю та безпекою ЛЗ. За низьку наукову якість даних, одержуваних у таких дослідженнях, мільйони хворих розплачувалися своїм здоров'ям і життям. Про ці трагічні випадки не можна забувати, проводячи вивчення нових ЛЗ.

Так, введені в клінічну практику 1935 р. сульфаніламідні препарати стали першими ефективними засобами боротьби з інфекціями. У 1937 р. компанія «Massengill» вирішила випустити рідку форму сульфаніламіду для дітей. Оскільки сульфаніламіди погано розчиняються у звичайних розчинниках, з цією метою використовували різні речовини, з яких найбільш відповідним виявився діетиленгліколь. Було розпочато виробництво лікарської форми, до складу якої входили активна речовина, розчинник, вода та смакові добавки. Токсичність на тваринах не вивчали. Дослідники обмежилися оцінкою органолептичних властивостей нової мікстури. Клінічних випробувань також не проводили. У жовтні 1937 р. з Оклахоми до FDA надійшло повідомлення про смерть 8 дітей та 1 дорослого пацієнта після прийому препарату. Компанією Massengill були розіслані телеграми, дано попередження по Радіо та в газетах, а також за допомогою інспекторів FDA та місцевої поліції організовано пошук покупців за адресами на рецептах. У найкоротші терміни препарат було вилучено з реалізації, проте продана неапробована мікстура забрала життя 107 осіб, переважно дітей.

Найстрашніша трагедія історія сучасної лікарської терапії розігралася в 1959-1961 гг. при застосуванні нового ЛЗ талідоміду. Ця речовина була впроваджена в Європі в 1957-1958 гг. як нетоксичний седативний препарат. У листопаді 1961 р. німецький педіатр Ленц заявив, що він зареєстрував спалах дуже рідкісної вродженої аномалії розвитку – фокомелії («тлолені кінцівки»), при якій відзначають дефекти трубчастих кісток кінцівок і формуються аномальні або рудиментарні кисті і стопи Крім того, можливі також інші пороки розвитку Спонтанно фокомелія розвивається вкрай рідко Ретроспективні дослідження продемонстрували зв'язок між прийомом талідоміду в період вагітності та народженням дітей з аномаліями розвитку, але ці дані здалися недостатньо переконливими. вагітних, які приймали талідомід. Сталося гірше – багато дітей, народжених з фокомелією, померли, але багато хто живе з деформаціями кінцівок, очей, вušних раковин, серця. У Німеччині зареєстровано 10 тис. дітей з деформаціями кінцівок, з яких 5 тис. вижили. у світі налічують близько 10 тис. таких хворих внаслідок прийому талідоміду – препарату недостатньо вивченого у токсикологічних випробуваннях. Яскравим прикладом порушення прав піддослідних було вивчення природного перебігу нелікованого сифілісу, ініційоване громадською службою охорони здоров'я США в штаті Джорджія в 1930-і роки, коли не було безпечного та надійного методу лікування при сифілісі.

Порушення прав у випробуванні пов'язані з методом залучення хворих:

- випробування здійснювали виключно на хворих афроамериканської раси із бідних верств суспільства. Брали участь 400 осіб;

- випробування здійснювали на хворих, яких не повідомили про їх участь в експерименті.

Обманним шляхом їх переконували стати волонтерами на тій підставі, що вони отримуватимуть спеціальне та дороге лікування поганої крові безкоштовно. Насправді жодного лікування хворі не отримували. Це було зроблено в той час, коли неспроможна охорона здоров'я не мала можливості іншим способом залучити пацієнтів до дослідження і переконати продовжувати брати участь у ньому, тим більше що вони піддавалися такій хворобливій процедурі, як спинальна пункція. Дослідження тривало до 1972 р., хоча на той час були ефективні засоби лікування при сифілісі. Випробування було припинено лише після того, як матеріали потрапили у відкритий друк, стали надбанням широкого загалу.

Ці трагедії свідчать про те, що дослідження, допуск на ринок, виробництво та застосування ЛЗ повинні знаходитись під суворим державним контролем. Вивчення ефективності та безпеки нових ЛЗ має проходити неупереджено та ґрунтуватися на об'єктивних спостереженнях, а не на особистій думці окремих, нехай навіть провідних, фахівців. При цьому процедура клінічних випробувань повинна мати гуманний характер.

Історія створення правил GCP відноситься до Нюрнберзького кодексу 1947 р., який проголосив принцип обов'язкової згоди пацієнта або здорової особи на участь в експерименті з метою виключити у майбутньому можливість проведення жорстоких експериментів на в'язнів та полонених. Проте досвід наступних 10-15 років продемонстрував недостатність принципу добровільності. З'ясувалося, що у багатьох країнах відсутність коштів для існування може виконувати ту ж роль, що й фізичний примус у в'язницях та концтаборах. Інакше кажучи, в умовах крайньої потреби багато хто за грошову винагороду готовий добровільно брати участь у медичних випробуваннях на об'єктивно несправедливих умовах.

Керівні документи щодо клінічних випробувань ЛЗ.

В даний час існують такі основні керівні документи, що визначають порядок планування та проведення клінічних випробувань ЛЗ:

- Гельсінська декларація WMA визначає основні етичні принципи проведення досліджень у цій галузі.
- Посібник GCP, розроблений ВОЗ.

- керівництво GCP, розроблене Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог щодо реєстрації лікарських засобів для людини (International Conference on Harmonization - ICH).

- директива 2001/20/EC Європейського Парламенту та Ради від 04.04.2001 р. про зближення законів, правил та адміністративних норм держав-членів щодо виконання належної клінічної практики під час проведення клінічних випробувань лікарських препаратів для застосування у людини.

- керівництво Ради наукових медичних товариств (CIOMS).

- національні правила GCP.

Гельсінська декларація WMA про біомедичні дослідження на людях вперше була опублікована в 1964 р. (надалі доопрацьовувалась і уточнювалася в 1975, 1983 та 1989 р.). У декларації містяться два основоположні принципи клінічних випробувань:

1) обов'язкова згода пацієнта чи здорової особи на участь в експерименті, підкреслено, що йдеться про докладну «інформовану згоду» – інформацію про можливий ризик для людини;

2) обов'язковий контролю над дослідженнями із боку незалежної груп осіб.

У різних країнах ці групи отримали різні назви: внутрішні поради установ, комітети з етики та ін.

Згідно з декларацією організатори та дослідники можуть розпочинати клінічні випробування лише за згодою етичних комітетів, які надалі мають контролювати весь перебіг та результати випробувань. Відповідно до декларації учасникам кожного випробування мають бути гарантовані компенсація та лікування у разі шкоди здоров'ю. Визначено також відповідальність спонсорів та дослідників за обробку та зберігання даних, забезпечення якості досліджень, турботу про здоров'я пацієнтів та здорових учасників випробувань. ВООЗ активно сприяла загальному визнанню принципів Гельсінської декларації. Її основні положення було відображено у 1968 р. у документі ВООЗ «Принципи клінічної оцінки ліків». А в 1975 р. опубліковано рекомендації ВООЗ щодо оцінки ЛЗ для людини, якими ці положення закріплювалися. Цей документ містив прями посилання на Гельсінську декларацію.

У зв'язку з розширенням міжнародних контактів, збільшенням обміну ЛЗ виникла потреба єдиних вимог до проведення експериментів на тваринах, лабораторних дослідженнях та клінічних випробуваннях. Підходи до уніфікації вимог, що висуваються до доклінічних дослідженням А клінічним випробуванням, почала розробляти ВООЗ.

Керівництво GCP WHO було підготовлено у 1993 р. та опубліковано у 1995 р. Основна перевага правил GCP WHO – вони

придатні для застосування в будь-якому регіоні світу та в країнах з різними традиціями, особливостями культури та соціально-економічними умовами.

Рада міжнародних наукових медичних товариств (CIOMS) розробляє міжнародні методичні документи з урахуванням місцевих особливостей культури, соціально-економічних умов, традицій, законів та правил. Він розробив кілька посібників, зокрема, з етичного огляду епідеміологічних досліджень (1991), етичних принципів біомедичних випробувань на людях (1993).

Національне керівництво GCP.

Ще в 1970-і роки в США проводили спрямований аудит низки дослідницьких центрів, де перевіряли документацію та ведення записів випробувань нових ЛЗ. У ході перевірок виявлено декілька випадків явних порушень. В одному випробуванні встановлено, що пацієнти, яких нібито включили до нього, насправді померли (природною смертю) ще до його початку. Інший приклад відноситься до досліджень на тваринах. Під час вивчення документації та записів виявлено, що лабораторні тести проводили на тваринах, яких насправді купили після проведених досліджень.

У зв'язку з виявленими порушеннями FDA у 1977 р. перша запропонувала правила, що визначають обов'язки дослідників та спонсорів, які незабаром були впроваджені у практику, хоча окремі американські нормативні документи в цій галузі належать до 1962 р.

Розроблену систему назвали GCP, застосувавши запропонований ВООЗ термін Good Clinical Practice, використаний у посібнику «Рекомендації з оцінки ліків для людини». Доповнення та уточнення до них публікували до 1988 р. Правила GCP США дуже докладні. Акцент у них зроблено на правах людини, необхідності контролю за дотриманням правил з боку державних органів і на розробці та суворому дотриманні інструкцій.

При недотриманні правил GCP американських дослідників дискваліфікували та усували подальшу участь у дослідженнях ЛЗ. «Чорний список» дослідників із зазначенням причин їх усунення від подальшої участі у клінічних випробуваннях досі поповнюється та доступний будь-якій зацікавленій людині для ознайомлення через систему Internet. До компаній-спонсорів застосовували ще більш жорсткі санкції, ніж до дослідників, без урахування того, чи погоджувалися чи ні компанії з висунутими вимогами. З 1980 р. розпочалися інспекційні перевірки ходу клінічних випробувань, зокрема і поза США.

Після американськими колегами у низці європейських країн (Великобританія, Ірландія, Німеччина, Франція, Іспанія) протягом 1986-

1990 рр. було прийнято свої правила проведення клінічних випробувань. У 1990 р. Комісією ЄС було видано Європейські правила. У європейському документі головну увагу приділено ролі спонсора; включені нові положення (щодо електронного зберігання даних). На відміну від інших текстів, він має спеціальний розділ щодо забезпечення якості досліджень.

Тоді прийняття правил проведення клінічних випробувань було прогресивним кроком. Регуляторні органи кожної країни (табл. 3.1) стали вимагати дані щодо ефективності та безпеки для реєстрації ЛЗ та дозволу на його медичне застосування. Вони встановлювали подібні принципи, але мали розбіжності у підходах. Так, у Великій Британії розроблене Асоціацією Британської фармацевтичної промисловості (АВРІ) керівництво базувалося на традиційному принципі добровільного регулювання та не підтримувалося правовими чи іншими санкціями. В Ірландії частина правил належала до контролю клінічних випробувань. У Франції правила забезпечували право державних аудиторів проводити інспекцію місць випробувань та записів дослідників.

Таблиця 3.1 – Адміністративні органи, що регулюють клінічні випробування, медичне застосування та контроль за небажаними побічними ефектами нових ЛЗ

Країна	Регуляторний орган
Україна	Державний фармакологічний центр (ДФЦ) МОЗ України
США	Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими препаратами (FDA) Департаменту охорони здоров'я США
Європа	Європейське агентство з оцінки лікарських засобів (ЄМЕА)
Росія	Державний центр експертизи та контролю лікарських засобів МОЗ Росії
Великобританія	Комітет з оцінки безпеки лікарських засобів
Канада	Відділ охорони здоров'я у департаменті Національної охорони здоров'я та добробуту
Швеція	Відділ та управління з лікарських засобів Національного управління охорони здоров'я та добробуту

Власні правила клінічних випробувань з посиланням на GCP були прийняті також в Австралії та Японії (1989). Японський варіант відрізняється від європейських та американських правил, що мають між собою багато спільного, тим що він менш докладний, містить лише загальні принципи, підкреслює провідну роль та відповідальність дослідника, проте в ньому недостатньо чітко прописані положення щодо системи перевірки та забезпечення якості випробувань.

Різниця правил реєстрації призвела до того, що випробування необхідно було проводити відповідно до національних вимог кожної країни. Це породило ситуацію, коли фармацевтичні компанії мали повторювати одні й самі випробування у багатьох державах. Сучасний великий клінічний проект може коштувати мільйони, а то й десятки мільйонів доларів. Його підготовка та проведення потребують значного часу. Десятки мільйонів доларів стали витрачати на те, щоб організувати та виконати випробування, що часто не має наукової новизни, а просто адаптоване до законів певної країни. Це, природно, відбивалося на ціні нового ЛЗ та збільшувало витрати хворих та суспільства в цілому. Крім того, проведення тих самих випробувань збільшувало період проходження нового препарату з моменту його створення до появи на ринку. Враховуючи, що деякі нові ЛЗ кардинально змінюють тактику лікування того чи іншого захворювання, багатьом людям можна було б протягом цього часу зберегти здоров'я та врятувати життя.

Керівництво ІСН (International Conference on Harmonization).

Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог щодо реєстрації лікарських засобів для людини (ІСН) об'єднує експертів компетентних регуляторних органів та асоціацій фармацевтичної промисловості країн Європи, Японії, США.

Для узгодження законодавчих положень та правил з контролю за ЛЗ восени 1991 р. у Брюсселі зустрілися представники США, ЕС та Японії.

Мета наради ІСН – виробити підходи до створення загальних правил наукових досліджень, зокрема клінічних випробувань.

Під час підготовки цього міжнародного проекту було встановлено, що вибір тем для обговорення наукових та технічних аспектів реєстрації ЛЗ, їх узгодження, розгляд та затвердження відбуватимуться відкрито за участю всіх зацікавлених сторін.

Роботу Секретаріату конференції забезпечує Міжнародна федерація асоціацій виробників фармацевтичної продукції (IFPMA). Велике значення приділяється ВОЗ, яка, беручи участь як спостерігач і консультант, сприяє впровадженню гармонізованих вимог у різних країнах світу.

Процес гармонізації в рамках ІСН досяг успіху, оскільки прийняті керівництва та рекомендації базувалися на науково обґрунтованому консенсусі між індустрією та регуляторними органами. Представники з боку регуляторних органів, які беруть участь в обговоренні матеріалів конференції, забезпечували впровадження досягнутих угод у регламенти країн-учасниць.

В рамках ІСН розроблено тристороннє керівництво та з 1997 р. рекомендовано до прийняття у всіх трьох регіонах, що беруть участь у Конференції (США, ЄС, Японія).

Переваги керівництва ІСН (порівняно з відповідними документами США, ЄС та ВООЗ): у нього включений більш детальний і чіткий глосарій (визначення термінів), докладніший опис функцій та роботи етичних комітетів, докладніші вказівки щодо ведення та збереження документації. Багато фахівців, особливо зайнятих у фармацевтичній промисловості, вважають, що це керівництво ввібрало все найкраще з існуючих текстів, а також включає низку нових елементів і тому має передовий характер.

3.2 Належна клінічна практика. Цілі, основні принципи GCP

Належна (або якісна) клінічна практика (GCP) – це правила, що передбачають умови та принципи підготовки та проведення клінічних випробувань, спрямовані на забезпечення безпеки та прав піддослідних, та отримання достовірних результатів.

GCP – термін, який не повністю відображає свою суть, оскільки не відноситься безпосередньо до медичної практики, лікування людей. Точнішу назву використовує Британська асоціація фармацевтичної індустрії – Good Clinical Research Practice – Належна практика клінічних досліджень або назва, яку використовують Скандинавська рада з ліків, – Good Clinical Trial Practice – Належна практика клінічних випробувань.

GCP – стандарт клінічного випробування, який забезпечує:

- захист прав особи (пацієнта та лікаря);
- попередження фальсифікації або помилки;
- підтвердження (непідтвердження) ефективності та безпеки ЛЗ.

Мета GCP – стандартизувати підготовку дослідження, збирання даних, їх перевірку та аналіз, ведення документації, визначити обов'язки фармацевтичної промисловості (спонсорів досліджень), клінічних дослідників та тих, хто контролює перебіг досліджень. У них також включено вказівки щодо порядку отримання згоди пацієнтів або здорових осіб на участь у випробуваннях та збору даних про побічні дії препаратів.

Гарантії якості клінічних випробувань ЛЗ (Quality assurance relating to clinical trials)

Системи та процедури гарантії якості встановлені для доказу того, що випробування виконано та дані зібрані відповідно до GCP. Вони включають процедури, дотримання яких ґрунтується на етичній та професійній поведінці, СОП, процедурах звітності, а також професійних чи персональних кваліфікаціях.

Принципи GCP охоплюють планування, організацію, моніторинг, аудит, аналізи, звітність та документацію клінічного випробування, а також гарантують, що це дослідження є науково та етично обґрунтованим.

Сучасні вимоги GCP до проведення клінічних випробувань ЛЗ є дуже суворими як щодо дотримання прав людей, які беруть участь у випробуваннях, так і щодо довіри до їх результатів. Дотримання цих вимог сприяє отриманню об'єктивних результатів як основа фармакотерапії, позитивно впливаючи на застосування ЛЗ і на медичну практику в цілому.

При застосуванні правил GCP зростає роль перевіряючих (інспектуючих) інстанцій, підвищуються вимоги до клініцистів, що беруть участь у випробуваннях, та до медичного обладнання Клінік.

Дотримання правил GCP підвищує престиж організації – розробника препаратів, забезпечує повсюдне визнання результатів клінічних випробувань.

Якщо дослідження виконані не відповідно до правил GCP, їх результати не можуть бути прийняті у Північній Америці, Західній Європі та Японії. Водночас слід зазначити, що правила GCP стосуються лише організації та методології дослідницьких робіт і тому їхнє дотримання саме по собі не гарантує наукової цінності результатів клінічних випробувань.

3.3 Впровадження GCP в Україні

Дотримання вимог GCP необхідне для розробки безпечних та ефективних ЛЗ та є гарантом наукового та етичного обґрунтування дослідження. Так, у США дотримання принципів GCP обов'язково з 1981-1982 рр., у Франції – з 1987 р., Скандинавські країни і Японія прийняли такі правила в 1989 р. Стандарти GCP сьогодні є необхідною умовою проведення клінічних випробувань у більшості країн світу.

В Україні створено нормативно-правову базу, яка регламентує належне проведення клінічних випробувань.

Починаючи з 1995-1996 років в Україні міжнародні стандарти враховували під час видання методичних рекомендацій щодо проведення клінічних випробувань, атестації клінічних баз та їх кадрового

забезпечення. Кроком підвищення якості проведення клінічних випробувань стали:

- порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань (наказ МОЗ України від 13.02.2006 р. № 66);

- Типове положення про комісію з питань етики (наказ МОЗ України від 13.02.2006 р. № 66);

- Інструкцію про проведення інспекційних перевірок клінічних випробувань лікарських засобів (затверджено науково-експертною радою ДФЦ МОЗ України 01.11. 2001 р.);

- Інструкція про порядок експертизи лікарських засобів, що подаються на Державну реєстрацію до ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України та оформлення мікродосьє (затверджено науково-експертною радою ДФЦ МОЗ України 26.02.2001 р.);

- перелік лікувально-профілактичних установ, у яких можуть бути проведені клінічні випробування лікарських засобів (наказ МОЗ України від 22.10.2001 р. № 420).

В 2009 році прийнято перероблену Настанову «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» наказом МОЗ України № 95 від 2009-02-16 (СТ-Н МОЗУ 42.7.0:2008) на заміну Настанови 42-7.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика».

Настанова відповідає документу CPMP/ICH/135/95 (E 6) Note for Guidance on Good Clinical Practice, 2002 (CPMP/ICH/135/95 (E 6) Керівні вказівки з належної клінічної практики, 2002) у частині розділів 3 і 5, а також додатків А і Б.

Вміст настанови Належна клінічна практика – GCP передбачає наступні розділи:

Вступ

Національний вступ

Сфера застосування

Нормативні посилання

Позначки та скорочення

1. Термінологія

1.1. Побічна реакція на ліки

1.2. Побічне явище

1.3. Поправка (до протоколу)

1.4. Діючі регуляторні вимоги

1.5. Схвалення (експертної ради медичного закладу)

1.6. Аудит

1.7. Сертифікат аудита

1.8. Звіт про аудит

- 1.9. Документальний слід
- 1.10. Сліпий/замаскований метод
- 1.11. Індивідуальна реєстраційна форма
- 1.12. Клінічне випробування/дослідження
- 1.13. Звіт про клінічне випробування/дослідження
- 1.14. Препарат порівняння
- 1.15. Відповідність (щодо клінічних випробувань)
- 1.16 Конфіденційність
- 1.17. Договір
- 1.18. Координаційний комітет
- 1.19 Дослідник-координатор
- 1.20. Контрактна дослідницька організація
- 1.21. Прямий доступ
- 1.22. Документація
- 1.23. Основні документи
- 1.24. Належна клінічна практика
- 1.25. Комітет з незалежної оцінки результатів дослідження
(комітет з оцінки результатів і безпеки дослідження, комітет з моніторингу дослідження, комітет з оцінки результатів дослідження)
- 1.26. Незаінтересований свідок
- 1.27. Незалежний етичний комітет
- 1.28. Інформована згода
- 1.29. Інспекція
- 1.30. Медичний заклад
- 1.31. Експертна рада медичного закладу (експертна рада)
- 1.32. Проміжний звіт про клінічне випробування/дослідження
- 1.33. Досліджуваний препарат
- 1.34. Дослідник
- 1.35. Дослідник/медичний заклад
- 1.36. Брошура дослідника
- 1.37. Законний представник
- 1.38. Моніторинг
- 1.39. Звіт щодо моніторингу
- 1.40. Багатоцентрове клінічне випробування
- 1.41. Неклінічне дослідження (доклінічне дослідження)
- 1.42. Рішення незалежного етичного комітету
- 1.43. Вихідний (первинний) медичний документ
- 1.44. Протокол
- 1.45. Поправка до протоколу
- 1.46. Забезпечення якості
- 1.47. Контроль якості

- 1.48. Рандомізація
- 1.49. Регуляторні уповноважені органи
- 1.50. Серйозне побічне явище чи серйозна побічна реакція на ліки
- 1.51. Первинні дані
- 1.52. Первинні документи
- 1.53. Спонсор
- 1.54. Спонсор-дослідник
- 1.55. Стандартні операційні процедури (СОП)
- 1.56. Субдослідник
- 1.57 Суб'єкт/суб'єкт випробування/досліджуваний
- 1.58. Ідентифікаційний код суб'єкта
- 1.59. Місце випробування (клінічна база)
- 1.60. Непередбачена побічна реакція на ліки
- 1.61. Вразливі суб'єкти
- 1.62. Благополуччя (суб'єктів випробування)
- 2. Принципи належної клінічної практики
- 3. Експертна рада медичного закладу/незалежний етичний

комітет

- 3.1 Обов'язки
- 3.2. Склад, функції та діяльність
- 3.3. Процедури
- 3.4. Документи
- 4. Дослідник
- 4.1. Кваліфікація та обов'язки дослідника
- 4.2. Можливості дослідника
- 4.3. Медична допомога суб'єктам випробування
- 4.4. Контакти з експертною радою/незалежним етичним

комітетом

- 4.5. Дотримання протоколу
- 4.6. Досліджуваний(і) препарат(и)
- 4.7. Процедури рандомізації та розкриття коду
- 4.8. Інформована згода суб'єктів випробування
- 4.9. Документи й звіти
- 4.10. Звіти про хід дослідження
- 4.11. Складання звітів про безпеку
- 4.12. Передчасне припинення чи призупинення випробування
- 4.13. Заключний(і) звіт(и) дослідника
- 5. Спонсор
- 5.1. Забезпечення якості та контроль якості
- 5.2. Контрактна дослідна організація
- 5.3. Медична компетентність

- 5.4. Дизайн випробування
- 5.5. Організація дослідження, збір даних і ведення документів
- 5.6. Вибір дослідника
- 5.7. Розподіл функцій та обов'язків
- 5.8. Компенсація суб'єктам випробування та дослідникам
- 5.9. Фінансування
- 5.10. Повідомлення регуляторного(их) уповноваженого(их) органу(ів) і подання йому (ім) документів
- 5.11. Схвалення експертного висновку експертною радою/незалежним етичним комітетом
- 5.12. Інформація про досліджуваний(і) препарат(и)
- 5.13. Виробництво, пакування, маркування й кодування досліджуваного(их) препарату(ів)
- 5.14. Поставка досліджуваного(их) препарату(ів) і поводження з ним(и)
- 5.15. Доступ до документів
- 5.16. Інформація про безпеку
- 5.17. Складання звітів про побічні реакції на ліки
- 5.18. Моніторинг
- 5.19. Аудит
- 5.20. Невідповідність
- 5.21. Передчасне припинення чи призупинення випробування
- 5.22. Звіти про клінічне випробування/дослідження
- 5.23. Багатоцентрові випробування
- 6. Протокол клінічного випробування та поправка(и) до протоколу
 - 6.1. Загальна інформація
 - 6.2. Вихідна інформація
 - 6.3. Мета й завдання випробування
 - 6.4. Дизайн випробування
 - 6.5. Вибір і виключення суб'єктів
 - 6.6. Лікування суб'єктів випробування
 - 6.7. Оцінка ефективності
 - 6.8. Оцінка безпеки
 - 6.9. Статистика
 - 6.10. Прямий доступ до первинних даних/документів
 - 6.11. Контроль якості та забезпечення якості
 - 6.12. Етика
 - 6.13. Обробка даних і зберігання документів

- 6.14. Фінансування та страхування
- 6.15. Політика щодо публікацій
- 6.16. Додатки
- 7. Брошура дослідника
 - 7.1. Вступ
 - 7.2. Загальні положення
 - 7.3. Зміст брошури дослідника
 - 7.4. Додаток 1
 - 7.5. Додаток 2
- 8. Основні документи для проведення клінічних випробувань
 - 8.1. Вступ
 - 8.2. Документи перед початком клінічної фази випробування
 - 8.3. Документи в ході проведення клінічного випробування
 - 8.4. Документи після завершення чи припинення випробування
- Бібліографія
- Ключові слова

В Настанові декларується, що Належна клінічна практика (Good Clinical Practice – GCP) міжнародний етичний та науковий стандарт якості планування та проведення клінічних випробувань лікарських засобів для застосування у людини, а також документального оформлення і наведення їх результатів. Дотримання правил належної клінічної практики для суспільства становить гарантію вірогідності результатів клінічних випробувань, безпеки суб'єктів випробувань, охорони їх прав і здоров'я відповідно до основних принципів Гельсінської декларації.

Метою керівництва ICH GCP було встановлення для країн Європейського Союзу (ЄС), Японії та Сполучених Штатів Америки єдиного стандарту, виконання якого має сприяти взаємному визнанню клінічних даних регуляторними уповноваженими органами різних держав.

Це керівництво розроблено з урахуванням чинних вимог Належної клінічної практики ЄС, Японії та Сполучених Штатів Америки, а також Австралії, Канади, Скандинавських країн і Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

Вимогам Належної клінічної практики необхідно дотримуватися при проведенні клінічних випробувань, результати яких плануються надати до регуляторних уповноважених органів.

Крім того, принципи Належної клінічної практики можуть бути поширені на інші клінічні дослідження, при проведенні яких не можна виключити небажаний вплив на безпеку й благополуччя людини.

Сфера застосування стандарту

Цей стандарт розповсюджується на всі види лікарських засобів для людини та встановлює загальні вимоги до планування, організації, проведення та документального оформлення результатів клінічних випробувань лікарських засобів для людини.

Цей стандарт рекомендується використовувати для спонсорів клінічних випробувань, контрактно-дослідницьких організацій, медичних закладів, у яких проводяться клінічні випробування, комісій з питань етики, осіб, які проводять аудит та інспектування клінічних випробувань, а також, експертів уповноваженого регуляторного органу, які здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів.

До принципів належної клінічної практики стандарт відносить:

- клінічні випробування слід проводити згідно з етичними принципами Гельсінської декларації, правилами належної клінічної практики і діючими регуляторними вимогами;

- до початку клінічного випробування має бути проведена оцінка співвідношення ризику, що передбачається, і незручностей з очікуваною користю для суб'єкта випробування та суспільства. Клінічне випробування може бути почате й продовжене лише в тому разі, якщо очікувана користь виправдовує ризик;

- права, безпека і благополуччя суб'єктів випробування важливіші від інтересів науки і суспільства;

- наявних даних доклінічного і клінічного вивчення досліджуваного препарату має бути достатньо для обґрунтування клінічного випробування, що планується;

- клінічне випробування має бути науково обґрунтоване, докладно і чітко описане у протоколі;

- випробування слід проводити відповідно до протоколу, щодо якого заздалегідь отримане схвалення/позитивне рішення експертної ради медичного закладу/незалежного етичного комітету

- лише кваліфікований лікар або стоматолог може взяти на себе відповідальність за надання суб'єктам випробування медичної допомоги і прийняття рішень медичного характеру.

- усі особи, що беруть участь у проведенні клінічного випробування, повинні мати освіту, професійну підготовку й досвід, що відповідають виконуваним функціям.

- до включення суб'єкта у клінічне випробування необхідно отримати його добровільну інформовану згоду.

- реєструвати, обробляти і зберігати всю інформацію, що отримують в ході клінічного випробування, слід таким чином, щоб

забезпечити коректне подання, інтерпретацію та верифікацію даних.

- необхідно забезпечити конфіденційність документів, що дозволяють установити особистість суб'єкта, при дотриманні прав на недоторканність приватного життя та конфіденційність згідно з відповідними регуляторними вимогами;

- виробництво й зберігання досліджуваних препаратів, а також поводження з ними слід здійснювати відповідно до правил належної виробничої практики (GMP). Препарати необхідно застосовувати відповідно до затвердженого протоколу.

- слід використовувати систему процедур, що забезпечують якість клінічного випробування у всіх його аспектах.

Контрольні запитання

1. Історія створення GCP
2. Національне керівництво GCP.
3. Цілі, основні принципи GCP
4. Керівні документи щодо клінічних випробувань ЛЗ.
5. Впровадження GCP в Україні
6. Принципи належної клінічної практики
- 7 Вміст GCP

ТЕМА 4 НАЛЕЖНА ВИРОБНИЧА ПРАКТИКА (GOOD MANUFACTURING PRACTICE) – GMP

4.1 Роль міжнародних стандартів для фармацевтичної промисловості України

Прогрес України на шляху інтеграції до ЄС та ВТО безпосередньо залежить від впровадження системи технічного регулювання доступу продукції на ринок відповідно до міжнародних та європейських стандартів.

У сучасних умовах головною метою реформування фармацевтичного сектора України є створення системи, що забезпечує доступність для пацієнтів якісних ЛЗ та виробів медичного призначення, а та перехід на міжнародні правила обігу ЛЗ по всьому ланцюгу: створення, випробування, реєстрація, виробництво, реалізація та застосування. Для розвитку положень GMP у різних країнах створюють документи та стандарти, що визначають та конкретизують умови організації та ведення процесу виробництва окремих видів фармацевтичної продукції. Проте ухвалений в Україні Закон «Про стандартизацію» не поширюється на ЛЗ, тоді як Закон України «Про лікарські засоби» не містить статей, які регламентують вимоги до системи стандартизації фармацевтичної продукції. Крім того, встановлені у ньому категорії нормативних документів (фармакопейна стаття, технологічний регламент) не повністю відповідають документації, ухваленій в ЄС.

У світовій практиці існує правило: підтримувати тих, хто інвестує кошти у виробництво та галузеву науку. Механізм цієї підтримки реалізується через встановлення цивілізованих технічних бар'єрів, які передбачають виконання відповідних вимог як GMP, GLP, GCP тощо. Якщо Україна має намір інтегруватись у світову систему, фармацевтичні підприємства змушені переходити на ці правила та принципи.

Крім того, є рекомендації ВООЗ, які так і називаються "Фокус на пацієнта - стратегія реформи фармацевтичного сектора в Нових Незалежних Державах" (Женева, 1998, www/who.ch/programmes/dap/).

Відповідати міжнародним стандартам – це не данина моді, а вимога часу. Правила GMP були розроблені спеціально для фармацевтичного виробництва та застосовуються тільки в цій галузі. Вони є обов'язковими в більшості країн світу і регламентують усі без винятку сторони діяльності підприємств, які можуть вплинути на якість ЛЗ, що випускаються.

В Україні відбувається поступова гармонізація національного законодавства зі світовими правилами та вимогами, у тому числі і до

фармацевтичного виробництва (рис. 4.1). У рамках цього процесу відбувається адаптація законодавства України з питань якості ЛЗ до законодавства ЄС, поетапне впровадження та виконання контролю за дотриманням правил GMP на підприємствах галузі, створення та функціонування систем стандартизації та сертифікації ЛЗ.



Рисунок 4.1. – Гармонізація вітчизняного законодавства зі світовими правилами та вимогами до виробництва ЛЗ

Історія переговорного процесу зі вступу України до СОТ

В радянському минулому Україна була членом Ради економічної взаємодопомоги (РЕВ) – аналога ГАТТ країн Варшавського пакту. У незалежній Україні приєднання до СОТ був одним з пріоритетів зовнішньоекономічної політики України і розглядався як системний фактор розвитку національної економіки, лібералізації зовнішньої торгівлі, створення передбачуваного та прозорого середовища для залучення іноземних інвестицій, що відповідає національним інтересам

України. На початку 2005 року президент України проголосив приєднання України до Світової організації торгівлі одним із першочергових пріоритетів зовнішньоекономічної політики на 2005 рік. Членство в СОТ було також умовою Європейської комісії для початку переговорів щодо створення спільної торговельної зони.

Загалом процес приєднання України до СОТ передбачав дві головні складові:

- проведення двосторонніх та багатосторонніх переговорів та підписання угод з доступу до ринків товарів та послуг з країнами-членами Робочої групи СОТ;

- гармонізація законодавства України відповідно до вимог угод СОТ.

Процес приєднання України до системи ГАТТ/СОТ розпочався 17 грудня 1993 року, коли було прийнято рішення про створення Робочої групи (РГ) з розгляду заявки України щодо приєднання до ГАТТ/СОТ. Наступним кроком, відповідно до процедури приєднання, стало подання на розгляд Робочої групи 28 червня 1994 року Меморандуму про зовнішньоторговельний режим України. Після ознайомлення членів РГ з Меморандумом та завершення етапу запитань та відповідей розпочалися переговори про вступ у багатосторонньому форматі. З того часу в середньому раз на рік відбувалися офіційні засідання РГ, а з 1997 року розпочався процес двосторонніх переговорів з країнами-членами РГ. В цілому до складу РГ з розгляду заявки України щодо приєднання до СОТ увійшло 49 країн (країни ЄС вели переговори як один учасник РГ).

У 2003-2006 роках було значно активізовано переговорний процес між Україною та СОТ. Зокрема, протягом цього періоду було забезпечено:

- проведення 7-ох засідань Робочої групи з розгляду заявки України про вступ до СОТ;

- проведення двосторонніх переговорів з 35 країнами-членами СОТ.

Протягом 2003-2006 років підписано 35 з 49 двосторонніх протоколів з доступу до ринків товарів та послуг:

- у 2003 році (11) з Бразилією, Болгарією, Естонією, ЄС, Ізраїлем, Кубою, Польщею, Словаччиною, Таїландом, Чехією, Угорщиною;

- у 2004 році (10) з Аргентиною, Гондурасом, Домініканською Республікою, Литвою, Малайзією, Монголією, Парагваєм, Туреччиною, Швейцарією, Шрі-Ланкою;

- у 2005 році (9) з Сальвадором, Молдовою, Норвегією, Індонезією, Японією, Ісландією, Хорватією, Еквадором та Китаєм;

- у 2006 році (5 протоколів) з США, Панамою, Австралією, Єгиптом та Колумбією.

Також завершено переговори із Перу, Вірменією та Тайванем. Тривали переговори з Киргизстаном.

Протягом 2005-2006 років було вирішено низку проблемних питань, які уповільнювали переговори між Україною та РГ СОТ.

Зокрема, було:

- усунуто податкові пільги, що надавались окремим підприємствам промисловості;

- встановлено однакові ставки акцизного збору на вітчизняні та імпортні транспортні засоби відповідно до принципу національного режиму;

- усунуто звільнення від ПДВ та податку на прибуток, платежів у Державний інноваційний фонд, від ПДВ та митних зборів на імпортовані сировину, матеріалів, обладнання та товарів (не вироблених в Україні), які призначались для використання в межах технологічних парків;

- усунуто пільги у спеціальних економічних зонах та особливих режимах для інвестиційної діяльності. Зокрема, всі звільнення від сплати мита на імпортовані товари, ПДВ, акцизних зборів, квот та ліцензій, податку на прибуток, платежів у фонд соціального страхування безробіття, збору у Державний інноваційний фонд та обов'язкового продажу валютних надходжень;

- скасовано вимогу продажу Національному банку України 50 % валютної виручки суб'єктами зовнішньоекономічної діяльності при реалізації зовнішньоторговельних контрактів;

- скасовано дискримінаційний підхід до іноземних компаній щодо використання податкових векселів при розрахунках з бюджетом;

- скасовано режим ліцензування і квотування експорту деяких видів продукції;

- встановлено фіксовану плату за видачу експортних ліцензій, що відповідає вартості надання зазначеної послуги замість плати в адвалерному еквіваленті до вартості контракту;

- скасовано додатковий збір при імпорті нафтопродуктів.

16 січня 2008 року Україна і ЄС на переговорах в Лондоні врегулювали питання експортних мит, знявши останню перешкоду на шляху України до СОТ.

За чотирнадцять років переговорів було завершено двосторонні переговори про доступ до ринків товарів та послуг з 52 країнами-членами СОТ, прийнято більше 50 законів необхідних для адаптації українського законодавства до вимог Світової організації торгівлі.

Найбільш відчутний і важливий прорив в переговорному процесі був досягнутий протягом 2005-2007 років, коли Україна отримала статус країни з ринковою економікою з боку ЄС та США, була скасована поправка Джексона-Вейніка, завершені переговори з найважливішими країнами-членами СОТ.

5 лютого 2008 р. на засіданні Генеральної Ради Світової організації торгівлі прийнято рішення про приєднання України до Марракеської угоди про заснування СОТ. Того ж дня президент України та керівники СОТ підписали угоду про вступ України до організації.

У Верховній Раді було 5 місяців для ратифікації цієї угоди. У цей же день було оприлюднено прес-реліз СОТ стосовно зобов'язань України.

10 квітня 2008 року Верховна Рада ратифікувала протокол про вступ України до Світової організації торгівлі 411 голосами. 16 квітня МЗС України направило ноту генеральному секретареві СОТ, в якій повідомило керівництво СОТ про ратифікацію Протоколу про вступ України до цієї організації. Також було ухвалено постанову Кабінету Міністрів. 16 травня Україна стала 152-им офіційним членом СОТ.

4.2 Історія розвитку GMP. Офіційні керівництва GMP

У директиві ЕС 89/341/ЄЕС зазначається, що «якість лікарських продуктів має визначатися дотриманням принципів GMP».

Тому на діючих підприємствах з виробництва ЛЗ використання вимог GMP здійснюється з метою забезпечення якості та конкурентоспроможності продукції.

Найбільш загальноприйнятим слід вважати визначення GMP ВОЗ:

GMP – частина [концепції] забезпечення якості, що гарантує послідовне вироблення та контроль продуктів за стандартами якості, що відповідають їх застосуванню [за призначенням] та вимогам реєстраційного досьє (WHO).

GMP включає велику кількість показників (вимог), яким повинні відповідати підприємства, що випускають фармацевтичну продукцію. У ньому максимально враховані фактори, що впливають на якість ЛЗ, а саме: будівлі та приміщення, персонал, обладнання, організація та ведення технологічного процесу, документація, контроль процесу виробництва, контроль якості готового продукту тощо.

Неякісні ЛЗ не тільки становлять небезпеку для здоров'я людей, але й завдають матеріальних збитків і для держави, і для споживачів.

3 історії GMP. Перші офіційні вимоги GMP з'явилися у США 1963 р. (доповнені 1965, 1971, 1978, 1987, 1989, 1992 р.), потім — Канаді,

Італії, Великобританії, Австралії та інших країнах. В даний час національні правила GMP є більш ніж у 40 країнах.

У 1967 р. за дорученням 20-ї Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я підготовлено проєкт міжнародних рекомендацій у цій галузі. Проєкт розглядався на 21-й Сесії Всесвітньої асамблеї та на засіданні комітету експертів та опублікований у 1969 р. у серії технічних доповідей ВОЗ. Переглянутий варіант було включено на додаток до Міжнародної фармакопеї другого видання (1971). У 1971 р. у Женеві (Швейцарія) було проведено перший міжнародний симпозіум на тему про впровадження рекомендацій ВОЗ у практику виробництва медикаментів. Надалі правила ВОЗ періодично переглядалися. У 1970-х роках, значною мірою завдяки зусиллям ВОЗ, концепція GMP набула широкого визнання у всьому світі.

Правила GMP прийняті в ЄС директивою 91/356 ЄС і є обов'язковими і для отримання ліцензії на виробництво і для виробництва ЛЗ у країнах ЄС відповідно до ст. 46 Директиви 2001/83/ЄС. Ці ж вимоги відповідності виробництва ЛЗ правилам GMP пред'являються до ЛЗ, що імпортуються країнами ЄС з третіх країн.

На сьогодні практично у всіх країнах, що виробляють ЛЗ, прийняті або національні вимоги GMP, або один із міжнародних документів.

Офіційні керівництва з GMP складають юридичну та змістовну базу правил GMP і є важливим довідковим матеріалом при проектуванні, будівництві та реконструкції підприємств галузі. Вони використовуються як основні вимоги при ліцензуванні та інспектуванні цих підприємств, а також як навчальні та методичні посібники для працівників підприємств та державних інспекторів. Ці правила є основою запропонованої ВОЗ міжнародної системи посвідчення (сертифікації) якості експортованих ЛЗ.

В даний час найбільш відомі наступні офіційні керівництва з GMP (з наступними доповненнями та змінами) (табл. 4.1).

На сьогодні багато регламентуючих документів у фармацевтичній галузі створюються як ВООЗ, так і відповідними органами ЄС.

При порівняльному аналізі правил GMP ВООЗ і ЄС очевидно, що з основних загальних положень ці документи ідентичні, хоча структура їх різна. Однак 6 додатків до GMP ВООЗ не охоплюють усіх питань, які висвітлені у 18 додатках до посібника з GMP ЄС. Більш того, вимоги до виробництва стерильної продукції та біологічних препаратів ВООЗ суттєво нижчі. Тому стратегія розвитку галузевої стандартизації України пов'язана із законодавчою базою ЄС.

Підприємство під час виробництва ЛЗ має дотримуватися тих правил, які ратифіковані і обов'язкові у тому ринку, у якому воно планує

збут своєї продукції (Єдиний європейський, Північно-Американський, Азіатсько-Тихоокеанський та ін.).

Таблиця 4.1 – Офіційні керівництва з GMP

Керівництва по GMP	Назва організацій / країна-учасниця
Міжнародні	ВОЗ
Регіональні	Країни ЄС Конвенція по фармацевтичним інспекціям (PIC) і Система співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S) Асоціація країн Південно-Східної Азії (ASEAN)
Національні	Адміністрація з харчових та лікарських продуктів Департаменту охорони здоров'я США (FDA) Інші

Для України та країн СНД найбільший інтерес мають правила GMP ЄС, що пов'язано з можливістю реалізації продукції на ринках ЄС. Регіональна стандартизація у Європі призначена для забезпечення потреб Єдиного європейського ринку.

Про запровадження правил GMP у вітчизняне виробництво ЛЗ.

У 1967-1969 рр. радянські фахівці брали найактивнішу участь у розробці перших рекомендацій ВООЗ щодо GMP на всіх рівнях організації: асамблея, секретаріат, комітет експертів, неофіційні консультації. У 1969 р. було прийнято резолюцію ВООЗ, яка рекомендує всім країнам приймати правила GMP. Радянська делегація проти цієї резолюції не заперечувала, хоча керівництво Міністерства охорони здоров'я СРСР повідомило ВООЗ про свою незацікавленість у їх впровадженні. У СРСР у харчовій промисловості до кінця 1960-х років вже було безліч санітарних правил та інструкцій, за духом дуже близьких до правил GMP. У 1974 р. було опубліковано перший варіант національних правил GMP «Основні вимоги до організації виробництва та контролю за якістю готових лікарських засобів» як технічний матеріал рекомендаційного характеру (РТМ 64-7-81-74). У підготовці та погодженні цього документа активну участь брала Державна інспекція з якості лікарських засобів та медичної техніки МОЗ СРСР. Публікація цих правил була закономірністю, оскільки колишній СРСР не міг виступати проти гуманних цілей, які мали ці правила.

Однак за всієї прихильності колишнього СРСР принципам гуманізму вже через 6 років вийшов новий документ, який встановив інші правила розробки та впровадження у виробництво ЛЗ «Порядок організації робіт зі створення та промислового освоєння нових лікарських засобів на підприємствах та в організаціях Міністерства медичної промисловості. Основні положення» (ОМУ 64-33-81). Ці вимоги серйозно відрізнялися від GMP, що відклало процес переходу на міжнародні правила обігу ЛЗ, принаймні, ще на 10 років.

Те, що якість ЛЗ визначається його фармакотерапевтичною ефективністю та безпекою з точки зору токсичності та побічних ефектів, не вписувалося в систему стандартизації ЛЗ, що склалася в колишньому СРСР, розділену відомчими бар'єрами:

- вимоги до виробництва ЛЗ – Міністерство медичної промисловості;
- вимоги до показників якості – Держстандарт СРСР (Фармакопея);
- безпека та ефективність препарату – Міністерство охорони здоров'я СРСР.

Лише у 1991 р., напередодні свого розформування, Міністерство медичної промисловості прийняло більш розгорнутий документ (РД 64-125-91 «Правила організації виробництва та контролю якості лікарських засобів»), хоч і він мав принципові відмінності від GMP, що не дозволяло говорити про гармонізацію цих вимог.

У зв'язку з розбудовою та утворенням незалежних держав України довелося розпочинати роботу наново.

У 1997 р. було розроблено правила виробництва ЛЗ в Україні «Виробництво лікарських засобів. Належні правила та контроль якості» (МВ 64У-1-97) з урахуванням чинних на той час міжнародних, регіональних та національних правил.

В останні роки з'явилися нові версії правил GMP та ряд документів Міжнародної організації зі стандартизації (стандарти ISO серії 9000), які значно розвивають раніше внесені поняття і включають вперше такі важливі положення, як управління якістю, валідація тощо. Стандарти ISO мають загальний характер і не поширюються безпосередньо на фармацевтичні виробництва, однак вони можуть бути використані за бажанням виробника як інструмент для впровадження систем управління якістю у фармацевтичному секторі.

Правила GMP тісно переплітаються зі стандартами ISO та інших питаннях, зокрема стерилізації, упаковки, класифікації чистоти приміщень, мікробіологічних методів контролю тощо.

Не виключається існування інших систем, що відрізняються від GMP, за допомогою яких можна дотримуватися концепції забезпечення якості. Правила GMP не повинні обмежувати або затримувати розвиток будь-яких нових методів або технологій, що пройшли валідацію та гарантують рівень забезпечення якості, принаймні еквівалентний рівню, встановленому чинними правилами GMP.

Найважливішою подією, що має стратегічне значення для фармацевтичної галузі України, став наказ МОЗ України від 14.12.2001 р. № 506 про затвердження керівництва «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» (далі Керівництво 42-01-2001), що відповідає директиві 91/356 ЄЕС. Ці національні правила GMP є повністю гармонізованими з відповідними правилами GMP ЕС. Вийшли й інші документи, за якими у практичній площині здійснюється перерозподіл відповідальності за якість продукції, що надходить на ринок, відповідно до яких підприємства (господарюючі суб'єкти) несуть відповідальність за забезпечення якості шляхом створення внутрішніх стандартів та систем якості, що відповідає світовим нормам. Перехід на стандарти GMP у США зайняв 10 років, у Чехії – 6-10 років. Угорщина перейшла до GMP за 2 роки (1974-1976), залишаючись при цьому Соціалістичною країною та членом РЕВ, і на сьогодні Інститут фармації в Будапешті видав сертифікат GMP компанії "Стиролфарм" ОАО "Концерн "Стирол", (1997).

Цікавим є досвід Індійської фарміндустрії, внесок у розвиток якої зробили і радянські фахівці. Концепція розвитку фармації Індії ґрунтувалася на конкретно поставлених завданнях: використання вітчизняної сировини, вітчизняного обладнання, а сучасні технології виробництва ЛЗ Індія закуповувала за кордоном. Нині більшість індійських фармацевтичних підприємств мають акредитацію FDA.

Слід наголосити, що всі розвинені країни в той чи інший період свого розвитку потрапляли в кризу. Яскравим прикладом може бути Японія. Пояснення «японського дива» у тому, що вся система менеджменту стратегічно переорієнтувалася у напрямі підвищення якості, тобто виконання більш високих вимог.

4.3 Належна виробнича практика в Україні

За роки незалежності України відбулася кардинальна реорганізація фармацевтичного сектору економіки, пов'язана із процесами зміни форми власності та підпорядкованості підприємств, значно поповнився перелік виробників ЛЗ та виробів медичного призначення. Номенклатура вітчизняних ЛЗ охоплює майже всі фармакотерапевтичні групи та становить 32,5 % готових препаратів у різних формах випуску та

21,4% субстанцій від загальної кількості торгових найменувань, зареєстрованих в Україні (понад 10 тис. на 2006 р.).

Відповідно до Державних програм забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 рр., затвердженої постановою КМУ від 25.07.2003 р. № 1162, а також програми до 2025 р., затвердженої постановою КМУ від 05.12.2018 р. № 1022 вітчизняне виробництво ЛЗ швидко розвивається.

Фармацевтична промисловість України сьогодні є сукупністю підприємств, організацій та установ, діяльність яких пов'язана зі створенням, фармацевтичною розробкою, виробництвом та просуванням на ринок ЛЗ для застосування їх споживачем.

За роки незалежності України освоєно виробництво нових для промисловості лікарських форм (очні краплі, спреї, інфузійні розчини в поліхлорвінілових упаковках, тверді та м'які капсули, шипучі (легкорозчинні) та двошарові таблетки, супозиторії та ін.). Вводяться сучасні технології виробництва ЛЗ: наповнення ампул шприцевим методом, стерилізація фільтрація (для ін'єкцій), виготовлення ЛЗ із заданим вивільненням діючої речовини (препарати – форте, пролонговані).

Якщо охарактеризувати структуру виробників ЛЗ, їх можна поділити на групи, що знаходяться на різних етапах впровадження GMP та потребують різних витрат на переоснащення виробництв.

Вкладаючи засоби для освоєння нових технологій з використанням сучасного технологічного обладнання, створення системи забезпечення якості на етапі виробництва, навчання та підвищення кваліфікації персоналу, провідні вітчизняні фармацевтичні підприємства практично готові загалом до сертифікації на відповідність вимогам GMP. Будівництво ряду підприємств спочатку спроектовано відповідно до вимог GMP, наприклад, компанія «Стіролфарм» ОАО «Концерн Стирол», ТОВ «Фармастарт», ЗАО «Індар».

GMP регламентують остаточний результат (вимоги до виробництва), а як цього досягти, кожне підприємство вирішує самостійно.

У рамках процедури добровільної сертифікації сертифікати про повну відповідність GMP видано вже багатьом фармацевтичним підприємствам, серед яких відомі в Україні ВАТ «ФАРМАК» ЗАТ «НВЦ», «Борщагівський ХФЗ», ТОВ «ФФ «Здоров'я», ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», АТ «Галичфарм» та ін.

Практика багатьох вітчизняних фармацевтичних заводів та споріднених підприємств деяких інших країн СНД свідчить, що реконструкція виробництв з метою впровадження правил GMP потребує

величезних витрат. Найкращим рішенням є будівництво підприємств, які спочатку відповідають усім вимогам GMP.

Правила GMP є основою при проектуванні, реконструкції, технічному переозброєнні фармацевтичних підприємств і, головне, у процесі виробництва на рівні міжнародних стандартів. Тому на діючих підприємствах з виробництва ЛЗ впровадження GMP здійснюється з метою забезпечення якості та конкурентоспроможності продукції.

Для проведення сертифікації виробництв ЛЗ в Україні необхідні три складові (рис. 4.2).

В даний час функції державного регулювання покладено на Державну службу лікарських засобів та виробів медичного призначення – урядовий орган державного управління (далі Держслужба) у складі МОЗ України, створену на базі Державного департаменту контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів та виробів медичного призначення.



Рисунок – 4.2. Складові, необхідні для сертифікації на відповідність GMP

Правила GMP спрямовані, в першу чергу, на зниження ризику, властиво кожному фармацевтичному виробництву і який не може бути повністю усунений шляхом тестування кінцевого продукту, тобто якість повинна «вбудовуватися» в продукт.

GMP – складова частина забезпечення якості, яка гарантує, що продукція постійно виготовляється та контролюється за стандартами якості, а також відповідно до вимог реєстраційного досьє або специфікацій на цю продукцію.

Керівництво GMP дозволяє звести до мінімуму ризик виробничих помилок, які не можуть бути усунені або запобігти лише контролю якості готового продукту. Наприклад, найбільш критичними є помилки двох типів: перехресна контамінація; змішування та/або переплутування готових продуктів.

Таким чином, GMP включає велику кількість показників (вимог), яким повинні відповідати підприємства, що випускають фармацевтичну продукцію (рис. 4.3).

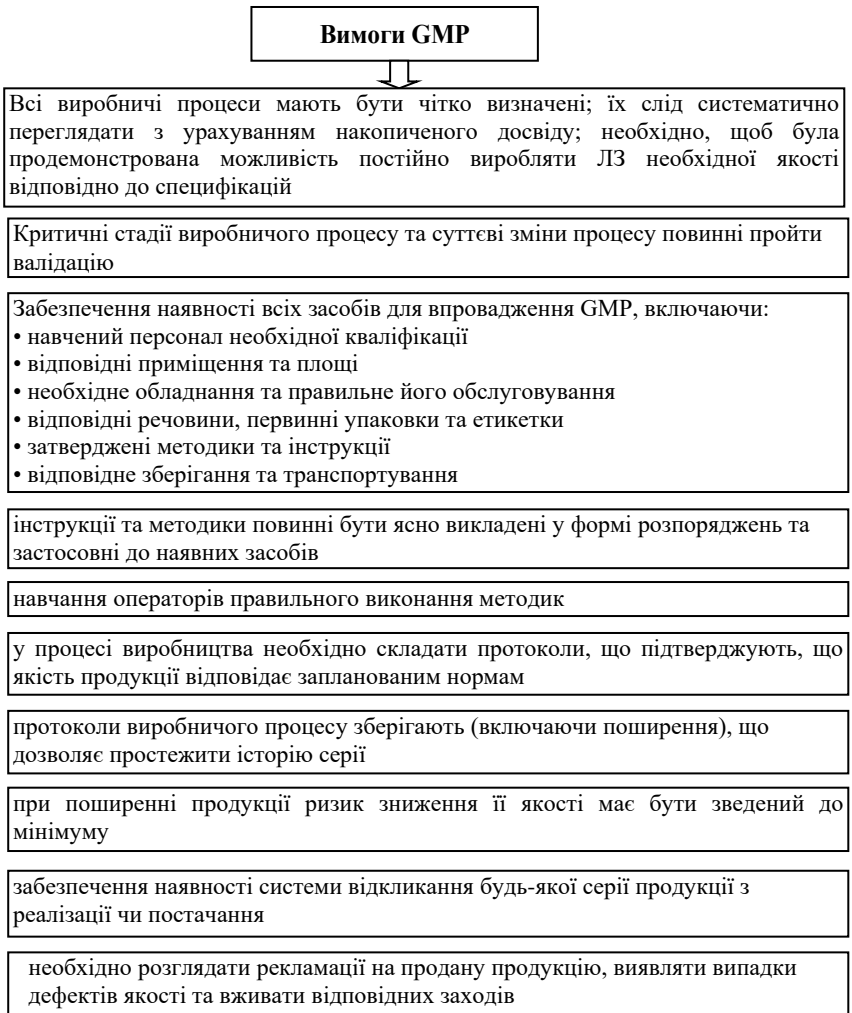


Рисунок 4.3 – Основні вимоги GMP

Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04.05.2020 № 1023 в Україні надано чинності нової редакції Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020) на

заміну Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», затвердженої Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. № 798, а також введено в дію Настанову «Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020» (далі – Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020).

Настанова (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020) відповідає документу «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії»)

Передмова до Настанови «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use»

Фармацевтична промисловість у Європейському Союзі працює згідно з високими стандартами щодо управління якістю при розробці, виробництві та контролі лікарських засобів. Система видачі торгових ліцензій (marketing authorisations) передбачає проходження всіма лікарськими засобами експертизи у компетентному уповноваженому органі, щоб гарантувати їхню відповідність сучасним вимогам щодо безпеки, якості й ефективності. Система ліцензування виробництва (manufacturing authorisations) забезпечує, що вся продукція, дозволена для продажу на Європейському ринку, виготовлена лише виробниками, що мають відповідну ліцензію, чия діяльність регулярно інспектується компетентними уповноваженими органами із застосуванням принципів управління ризиками для якості. Ліцензії на виробництво є обов'язковими для всіх фармацевтичних виробників в Європейському Союзі незалежно від того, де реалізується продукція – на території Союзу, чи за його межами.

Комісія прийняла дві директиви, що встановлюють принципи та правила належної виробничої практики (GMP) лікарських засобів. Директива 2003/94/ЕС стосується лікарських засобів для людини, а Директива 91/412/ЕЕС – лікарських засобів для застосування у ветеринарії. Докладні правила (вимоги), які узгоджуються з принципами цих директив, викладені в настанові з належної виробничої практики, яку використовують для оцінювання заяв на одержання ліцензій на виробництво і на підставі якої інспектують виробників лікарських засобів.

Принципи GMP і детальні правила поширюються на всі процеси, що потребують ліцензування відповідно до статті 40 Директиви 2001/83/ЕС і статті 44 Директиви 2001/82/ЕС із поправками. Крім того,

вони поширюються на всі серійні виробництва лікарських засобів, зокрема на виробництво в лікарнях.

Всі держави ЄС та представники промисловості дійшли згоди, щоб вимоги належної виробничої практики щодо лікарських засобів для застосування у ветеринарії були такими самими як щодо лікарських засобів для людини. Деякі більш докладні правила GMP, специфічні для виробництва лікарських засобів для ветеринарії та імунологічних лікарських засобів для ветеринарії, викладено у двох додатках.

Ця Настанова складається із трьох частин та доповнена серією додатків.

Частина I містить принципи GMP щодо виробництва лікарських засобів.

Частина II охоплює принципи GMP щодо виробництва діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина. Частина III містить пов'язані із GMP документи, в яких роз'яснено нормативні очікування. Глави частини I щодо «основних вимог» починаються із принципів, визначених у Директиві 2003/94/ЄС та Директиві 91/412/ЄС. У главі 1 «Управління якістю» викладено фундаментальну концепцію управління якістю при виробництві лікарських засобів. Згідно з нею в кожній з глав міститься принцип, у якому сформульовані цілі управління якістю стосовно того аспекту, якому присвячена ця глава, і наведений текст правил, викладених настільки детально, щоб виробники могли зрозуміти їх сутність і додержуватися при реалізації цього принципу.

Згідно з переглянутою статтею 47 та статтею 51 Директиви 2001/83/ЄС та Директиви 2001/82/ЄС відповідно, із змінами та доповненнями, Комісія приймає та публікує детальні правила до принципів GMP щодо діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина. Частина II була створена на основі настанови, розробленої ІСН та опублікованої як документ ІСН Q7A щодо «активних фармацевтичних інгредієнтів». Ця частина поширюється на лікарські засоби як для людини, так і для застосування у ветеринарії.

У доповнення до основних принципів і правил належної виробничої практики, викладених у частинах I та II, у настанову включено низку додатків, що містять більш докладні правила для специфічних галузей діяльності. До деяких виробничих процесів необхідно одночасно застосовувати декілька додатків (наприклад: додатки щодо виробництва

¹З 2018 р. Настанова з GMP ЄС складається з чотирьох частин та серії додатків. Частина IV називається «GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Product» («Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії») і містить нормативний документ Європейської Комісії «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products»

стерильних лікарських засобів, радіофармацевтичних препаратів і/або біологічних лікарських засобів).

Після додатків наведено словник деяких спеціальних термінів, що використовуються у цій настанові.

У частині III міститься комплект пов'язаних із GMP документів, що не містять детальних правил стосовно принципів GMP, встановлених у Директивах 2003/94/ЄС та 91/412/ЄС. Мета частини III – це роз'яснення нормативних очікувань; її слід розглядати як джерело інформації щодо сучасних найкращих практичних рішень. Окремо у кожному документі описані детальні відомості щодо його застосування.

Настанова не стосується питань безпеки персоналу, зайнятого у виробництві. Ці питання можуть бути дуже важливими при виробництві певних лікарських засобів, таких, як сильнодіючі, біологічні та радіоактивні. Вони регулюються іншими постановами Союзу або національним законодавством.

Настанова передбачає, що власник ліцензії на виробництво систематично включає вимоги торгової ліцензії, що стосуються безпеки, якості та ефективності препаратів, у всі заходи щодо виробництва, контролю і видачі дозволів на випуск.

Протягом багатьох років виробництво лікарських засобів відбувається згідно з правилами належної виробничої практики; виробництво лікарських засобів не регулюється стандартами CEN/ISO. У цьому виданні настанови стандарти CEN/ISO були враховані, проте термінологія цих стандартів не застосовувалась. Визнано, що існують інші прийнятні методи, які відрізняються від описаних у цій настанові, за допомогою яких можливо дотримуватись принципів управління якістю. Настанова не призначена будь-яким чином обмежувати розвиток будь-яких нових концепцій або нових технологій, які пройшли валідацію та гарантують рівень управління якістю принаймні еквівалентний встановленому в цій настанові.

Ця настанова з GMP буде регулярно переглядатися з метою відображення постійного поліпшення найкращих практичних рішень у сфері якості. Переглянуті версії будуть доступні для громадськості на веб-сайті Європейської Комісії: http://ec.europa.health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.

Наприкінці 2020 року впроваджено Настанову GMP для лікарських засобів передової терапії.

Наказом МОЗ України від 24.12.2020 р. № 3019 затверджено Настанову «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020», яка вводиться вперше і рекомендована

до застосування суб'єктами господарювання. Її введено у зв'язку з прийняттям Європейською Комісією 22.11.2017 р. «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» (GMP ATMPs). Виробники лікарських засобів передової терапії повинні були виконувати положення Настанови з GMP ATMPs не пізніше 22 травня 2018 р.

Також МОЗ введено цю настанову у зв'язку з тим, що прийнята МОЗ України актуалізована Настанова 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» передбачає частину IV «Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії», яка викладається в цієї настанові.

Особливо актуальним є прийняття даної постанови у світлі боротьби з пандемією COVID-19 і процесом реєстрації та закупівлі антиковідних вакцин.

Так, частині IV Настанови з GMP ЄС (Regulation (EC) № 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) № 726/2004) викладені принципи та правила GMP, застосовні до виробництва лікарських засобів передової терапії (далі – лікарські засоби), до яких віднесено ліки для генної терапії (gene therapy medicinal products), для терапії соматичними клітинами (somatic cell therapy medicinal products) та препарати тканинної інженерії (tissue engineered products). Інші нормативні документи, що регламентують в ЄС вимоги GMP для препаратів, не можуть бути застосовані для виробництва лікарських засобів, якщо це спеціально не зумовлено в настанові GMP ATMPs.

Настанова придатна для організації виробництва лікарських засобів відповідно до принципів і правил GMP, а також для аудиту, інспектування, сертифікації виробничих дільниць на відповідність вимогам GMP та ліцензування виробництва препаратів.

Вона встановлює положення належної виробничої практики щодо лікарських засобів, включаючи зареєстровані та досліджувані ліки, до яких належать випробовувані препарати або препарати порівняння у клінічних випробуваннях. Настанова застосовується до виробництва таких лікарських засобів, що випускаються в Україні для клінічних досліджень, продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до препаратів, що імпортуються в Україну.

Ця настанова застосовуватиметься для побудови фармацевтичної системи якості та організації належного виробництва лікарських засобів; для проектування, будівництва, реконструкції та технічного переоснащення підприємств-виробників таких лікарських засобів.

Сфера застосування Настанови

Ця настанова установлює положення належної виробничої практики лікарських засобів для людини, включаючи діючі речовини, що використовуються в складі лікарських препаратів.

Ця настанова застосовна до виробництва лікарських засобів, що виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до лікарських засобів, що імпортуються в Україну.

Частина 1 цієї настанови і додатки поширюються на виробництво лікарських засобів для людини, включаючи їх повне і неповне виробництво, а також різні процеси фасування, пакування або маркування. Крім того, вони поширюються на всі серійні виробництва лікарських засобів, а також на виробництво лікарських препаратів для клінічних випробувань.

Частина 2 цієї настанови поширюється на виробництво діючих речовин (активних фармацевтичних інгредієнтів), що використовуються в складі лікарських препаратів для людини. На виробництво деяких діючих речовин можуть поширюватися частина 1 цієї настанови та відповідні додатки. Додаткові пояснення щодо сфери застосування принципів та правил належної виробничої практики стосовно діючих речовин наведені у п. 1.2 частини 2 цієї настанови.

Документи, що входять до частини 3 цієї настанови, поширюються на виробництво як діючих речовин, так і лікарських препаратів для людини.

Частина 4 цієї настанови поширюється на виробництво біологічних лікарських засобів передової терапії.

Частина 1 цієї настанови і додатки не поширюються на виготовлення, фасування, перепакування або перемаркування, якщо ці процеси здійснюються винятково для роздрібною торгівлі лікарськими засобами фармацевтами в аптеках.

Частина 2 цієї настанови не поширюється на цільну донорську кров та плазму, а також на лікарські засоби в пакуванні «ангро» та допоміжні речовини.

Ця настанова не поширюється на виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії, на питання охорони праці та промислової безпеки, а також екологічної безпеки, які визначаються іншими нормативними документами та чинним законодавством України.

Цю настанову застосовують для побудови фармацевтичної системи якості та організації виробництва готових лікарських засобів і діючих речовин; для проектування, будівництва, реконструкції та технічного переоснащення підприємств-виробників готових лікарських засобів та діючих речовин.

Цю настанову поширюється на підприємства-виробники готових лікарських засобів та діючих речовин в Україні, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також відповідні підприємства-виробники, продукція яких імпортується в Україну.

Ця настанова придатна для організації виробництва лікарських засобів згідно з принципами та правилами GMP, а також для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації виробничих ділянок на відповідність GMP та ліцензування виробництва лікарських засобів.

Зміст Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020) має наступний вигляд:

Передмова до документа «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use»

Національний вступ

Сфера застосування

Нормативні посилання

Терміни та визначення понять

1. Терміни та визначення понять до частини 1 і додатків

2. Терміни та визначення понять до частини 2

Позначки та скорочення

Частина 1 Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів

1 Фармацевтична система якості

Принцип

Фармацевтична система якості

Належна виробнича практика лікарських засобів

Контроль якості

Огляд якості продукції

Управління ризиками для якості

2 Персонал

Принцип

Загальні вимоги

Керівний (ключовий) персонал

Навчання

Гігієнічні вимоги до персоналу

Консультанти

3 Приміщення та обладнання

Принцип

Приміщення

Загальні вимоги

Виробнича зона

Складські зони

Зони контролю якості

Допоміжні зони

Обладнання

4 Документація

Принцип

Вимоги до документації згідно GMP (за видами)

Створення документації та управління нею

Належна практика документування

Зберігання документів

Специфікації

Виробнича рецептура і технологічні інструкції

Методики і протоколи

5 Технологічний процес

Принцип

Загальні вимоги

Запобігання перехресній контамінації
при проведенні технологічного процесу

Валідація

Вихідна сировина

Технологічні операції: проміжна та
нерозфасована продукція

Пакувальні матеріали

Операції з пакування

Готова продукція

Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали

Нестача продукції через скорочення виробництва

6 Контроль якості

Принцип

Загальні вимоги

Належна лабораторна практика контролю якості

Документація

Відбір проб

Проведення випробувань

Програма подальшого випробування стабільності

Технічна передача (трансфер) методик випробування

- 7 Зовнішня (аутсорсингова) діяльність
 - Принцип
 - Загальні вимоги
 - Замовник
 - Виконавець
 - Контракт
- 8 Рекламациї, дефекти якості та відкликання продукції
 - Принцип
 - Персонал та організація
 - Процедури обробки та розслідування рекламациї, у тому числі можливих дефектів якості
 - Розслідування та прийняття рішень
 - Аналіз основних причин і коригувальні та запобіжні дії
 - Відкликання продукції та інші можливі дії для зниження ризику
- 9 Самоінспекція
 - Принцип
- Частина 2 Основні вимоги щодо діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина
 - 1 Вступ
 - 1.1 Мета
 - 1.2 Пояснення щодо сфери застосування
 - 2 Управління якістю
 - 2.1 Принципи
 - 2.2 Управління ризиками для якості
 - 2.3 Обов'язки відділу (відділів) якості
 - 2.4 Обов'язки щодо виробничої діяльності
 - 2.5 Внутрішні аудити (самоінспекція)
 - 2.6 Перевірка якості продукції
 - 3 Персонал
 - 3.1 Кваліфікація персоналу
 - 3.2 Гігієнічні вимоги до персоналу
 - 3.3 Консультанти
 - 4 Будівлі та приміщення
 - 4.1 Проектування і будівництво
 - 4.2 Системи постачання
 - 4.3 Вода
 - 4.4 Локалізація
 - 4.5 Освітлення
 - 4.6 Стічні води і відходи
 - 4.7 Санітарна обробка та технічне обслуговування
 - 5 Технологічне обладнання

- 5.1 Проектування та конструкція
- 5.2 Технічне обслуговування і очищення обладнання
- 5.3 Калібрування
- 5.4 Комп'ютеризовані системи
- 6 Документація і протоколи
 - 6.1 Система документації та специфікації
 - 6.2 Протокол очищення та використання обладнання
 - 6.3 Протоколи щодо сировини, проміжної продукції, матеріалів для маркування і пакування АФІ
 - 6.4 Основні виробничі інструкції (основні протоколи виробництва і контролю)
 - 6.5 Протоколи виробництва серій (протоколи виробництва і контролю серій)
 - 6.6 Протоколи лабораторного контролю
 - 6.7 Огляд протоколів виробництва серій
- 7 Управління матеріалами
 - 7.1 Загальний контроль
 - 7.2 Отримання і карантин
 - 7.3 Відбір проб і випробування матеріалів, що надійшли для виробництва
 - 7.4 Зберігання
 - 7.5 Повторна оцінка
- 8 Технологічний процес і контроль процесу
 - 8.1 Технологічні операції
 - 8.2 Межі для часу
 - 8.3 Відбір проб і контроль у процесі виробництва
 - 8.4 Змішування серій проміжної продукції або АФІ
 - 8.5 Контроль контамінації
- 9 Пакування та ідентифікуюче маркування АФІ та проміжної продукції
 - 9.1 Загальні відомості
 - 9.2 Пакувальні матеріали
 - 9.3 Видача етикеток і контроль
 - 9.4 Операції з пакування та маркування
- 10 Зберігання і дистрибуція
 - 10.1 Процедури складування
 - 10.2 Процедури дистрибуції
- 11 Лабораторний контроль
 - 11.1 Загальний контроль
 - 11.2 Випробування проміжної продукції та АФІ
 - 11.3 Валідація аналітичних методик

- 11.4 Сертифікати аналізів
- 11.5 Контроль стабільності АФІ
- 11.6 Дати закінчення терміну придатності та проведення повторних випробувань
- 11.7 Резервні/архівні зразки
- 12 Валідація
 - 12.1 Політика валідації
 - 12.2 Документація з валідації
 - 12.3 Кваліфікація
 - 12.4 Підходи до валідації процесу
 - 12.5 Програма валідації процесу
 - 12.6 Періодична перевірка валідованих систем
 - 12.7 Валідація очищення
 - 12.8 Валідація аналітичних методів
- 13 Контроль змін
- 14 Відбракування і повторне використання матеріалів
 - 14.1 Відбракування
 - 14.2 Повторна обробка
 - 14.3 Переробка
 - 14.4 Регенерація матеріалів і розчинників
 - 14.5 Повернення
- 15 Рекламачії та відкликання
- 16 Виробники за контрактом (включаючи лабораторії)
- 17 Посередники, брокери, оптові торговці, дистриб'ютори, підприємства з перепакування і перемаркування
 - 17.1 Пояснення щодо сфери застосування Простежуваність розподілених АФІ та проміжної продукції
 - 17.3 Управління якістю
 - 17.4 Перепакування, перемаркування й утримання АФІ та проміжної продукції
 - 17.5 Стабільність
 - 17.6 Передача інформації
 - 17.7 Робота з рекламачіями та відкликання
 - 17.8 Робота щодо повернень
- 18 Спеціальна настанова щодо АФІ, які виробляють культивуванням клітин ферментацією
 - 18.1 Загальні положення
 - 18.2 Утримання банку клітин і ведення протоколів
 - 18.3 Культивування клітин/ферментація
 - 18.4 Збір, виділення й очищення

- 18.5 Стадії видалення/інактивації вірусів
- 19 АФІ для використання при клінічних випробуваннях
- 19.1 Загальні положення
- 19.2 Якість
- 19.3 Обладнання і технічні засоби
- 19.4 Контроль сировини
- 19.5 Виготовлення
- 19.6 Валідація
- 19.7 Зміни
- 19.8 Лабораторний контроль
- 19.9 Документація
- Частина 3 Документи, пов'язані з GMP
- Частина 4 Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії
- Додаток 1 Виробництво стерильних лікарських засобів
- Принцип
- Загальні вимоги
- Класифікація чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям
- Моніторинг чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям
- Ізольююча технологія
- Технологія видування / дозування / герметизації
- Продукція, яку піддають кінцевій стерилізації
- Приготування в асептичних умовах
- Персонал
- Приміщення
- Обладнання
- Санітарія
- Обробка
- Стерилізація
- Термічна стерилізація
- Вологий жар
- Сухий жар
- Стерилізація опроміненням
- Стерилізація оксидом етилену
- Фільтрація лікарських засобів, які не можуть бути простерилізовані в остаточному первинному пакуванні
- Закінчення процесу виробництва стерильної продукції
- Контроль якості

- Додаток 2 Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів
 - Сфера застосування
 - Принцип
 - Частина А. Загальні правила
 - Персонал
 - Приміщення та обладнання
 - Тварини
 - Документація
 - Технологічний процес
 - Вихідні матеріали та сировина
 - Система посівних культур та система банків клітин
 - Принципи роботи
 - Контроль якості
 - Частина В. Специфічні правила щодо окремих видів препаратів
 - V1. Препарати тваринного походження
 - V2. Препарати алергенів
 - V3. Імунні сироватки тваринного походження
 - V4. Вакцини
 - V5. Рекомбінанти препарати
 - V6. Препарати моноклональних антитіл
 - V7. Препарати, отримані за допомогою трансгенних тварин
 - V8. Препарати, отримані з трансгенних рослин
- Додаток 3 Виробництво радіоактивних лікарських засобів (радіофармацевтичних препаратів)
 - Принцип
 - Вступ
 - Клінічні випробування
 - Забезпечення якості
 - Персонал
 - Приміщення та обладнання
 - Загальні положення
 - Виготовлення стерильних радіофармацевтичних препаратів
 - Документація
 - Технологічний процес
 - Контроль якості
 - Контрольні та архівні зразки
 - Дистрибуція

- Додаток 6 Виробництво медичних газів
 - Принцип
 - Виробництво газів як діючих речовин
 - Виробництво медичних газів
 - Персонал
 - Приміщення та обладнання
 - Приміщення
 - Обладнання
 - Документація
 - Технологічний процес
 - Переміщення та поставка криогенних та зріджених газів
 - Наповнення та маркування балонів та пересувних криогенних ємностей
 - Контроль якості
 - Транспортування упакованих газів
- Додаток 7 Виробництво лікарських засобів рослинного походження
 - Принцип
 - Приміщення та обладнання
 - Зони зберігання
 - Виробнича зона
 - Обладнання
 - Документація
 - Специфікації на вихідні матеріали
 - Технологічні інструкції
 - Контроль якості
 - Відбір проб
- Додаток 8 Відбір проб вихідної сировини та пакувальних матеріалів
 - Принцип
 - Персонал
 - Вихідна сировина
 - Пакувальні матеріали
- Додаток 9 Виробництво рідин, кремів та мазей
 - Принцип
 - Приміщення та обладнання
 - Технологічний процес
- Додаток 10 Виробництво дозованих аерозольних препаратів під тиском для інгаляцій
 - Принцип
 - Загальні вимоги
 - Приміщення та обладнання

Технологічний процес і контроль якості

Додаток 11 Комп'ютеризовані системи

Принцип

Загальні вимоги

1 Управління ризиками

2 Персонал

3 Постачальники та постачальники послуг

Фаза проектування

4 Валідація

Фаза роботи

5 Дані

6 Перевірки правильності

7 Зберігання даних

8 Друкування

9 Аудиторський слід

10 Управління змінами та конфігурацією

11 Періодична оцінка

12 Захист

13 Управління незвичайними подіями

14 Електронний підпис

15 Видача дозволу на випуск серії

16 Безперервність робочого процесу

17 Ведення архіву

Додаток 12 Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів

Вступ

Відповідальність

Вимірювання дози

Валідація процесу

Підготовка установки

Загальні положення

Гамма-випромінювачі

Електронно-променеві випромінювачі

Повторна підготовка

Приміщення

Обробка

Гамма-випромінювачі

Електронно-променеві випромінювачі

Документація

Мікробіологічний контроль

Додаток 13 Виробництво досліджуваних лікарських засобів

Принцип

Управління якістю

Персонал

Приміщення та обладнання

Документація

Специфікації та інструкції

Замовлення

Досьє специфікацій на препарат

Виробнича рецептура і технологічні інструкції

Інструкції з пакування

Протоколи виробництва, випробування та пакування серії

Технологічний процес

Пакувальні матеріали

Виробничі операції

Принципи, застосовні до препарату порівняння

Операції з кодування

Код рандомізації

Пакування

Маркування

Контроль якості

Видача дозволу на випуск серій

Відвантаження/транспортування

Рекламації

Відкликання та повернення

Відкликання

Повернення

Знищення

Доповнення

Додаток 14 Виробництво лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми

1. Загальні положення

2. Принципи

3. Управління якістю

4. Простежуваність та заходи після взяття крові

5. Приміщення та обладнання

6. Виробництво

7. Контроль якості

8. Видача дозволу на випуск проміжної та готової продукції

9. Зберігання зразків пулів плазми

10. Видалення відходів

Доповнення

Додаток 15 Кваліфікація та валідація

Принцип

Загальні вимоги

1. Організація і планування кваліфікації і валідації
2. Документація, у тому числі основний план валідації (VMP)
3. Етапи кваліфікації для обладнання, приміщень, систем забезпечення та інших систем
4. Повторна кваліфікація (рекваліфікація)
5. Валідація процесу
6. Верифікація транспортування
7. Валідація пакування
8. Кваліфікація систем забезпечення
9. Валідація методик випробувань
10. Валідація очищення
11. Контроль змін

Додаток 16 Сертифікація Уповноваженою особою та випуск серії

Сфера застосування

Основні принципи

1. Процес сертифікації
2. Прийняття оцінки на відповідність GMP з боку третіх осіб, наприклад, прийняття результатів аудитів
3. Дії у разі непередбачених відхилень
4. Випуск серії

Доповнення 1 Інформація для підтвердження відповідності у разі часткового виробництва лікарського препарату

Доповнення 2 Зміст сертифікату на серію для лікарських препаратів

Додаток 17 Випуск з випробуваннями в режимі реального часу та випуск за параметрами

1. Принцип
2. Сфера застосування
3. Випуск з випробуваннями в режимі реального часу (RTRT)
4. Випуск за параметрами і стерилізація

- Додаток 19 Контрольні та архівні зразки
- 1 Сфера застосування
- 2 Принцип
- 3 Тривалість зберігання
- 4 Кількість контрольних та архівних зразків
- 5 Умови зберігання
- 6 Письмові угоди
- 7 Контрольні зразки – загальні положення
- 8 Архівні зразки – загальні положення
- 9 Контрольні та архівні зразки препаратів, що паралельно імпортують/ постачають
- 10 Контрольні та архівні зразки у разі припинення роботи виробника
- Додаток НВ Бібліографія
- Додаток НГ Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень

Концепція впровадження GMP в Україні включає такі кроки:

Крок 1. Створення нормативно-технічних, нормативно-правових документів для добровільної сертифікації на відповідність вимогам GXP-2001-2020 р.р.

Крок 2. Рівень обов'язкових ліцензійних умов включає основні розділи GXP (70-80% за обсягом) – середина 2006 – кінець 2020 року.

Крок 3. Відповідність обов'язкових ліцензійних умов вимогам GXP – з 2009 р.

Контрольні запитання

1. Місце та роль GMP в системі належних фармацевтичних практик
2. Роль міжнародних стандартів для фармацевтичної промисловості України
3. Історія розвитку GMP.
4. Офіційні керівництва GMP
5. Належна виробнича практика в Україні
6. Основні принципи GMP.
7. Вміст настанови GMP

Тема 5 Належна практика зберігання (*Good Storage Practice*) – GSP

5.1 Належна практика зберігання фармацевтичної продукції. Керівництво GSP

GSP тісно пов'язаний з іншими стандартами цього сімейства, насамперед з GDP, які заслужено привертають до себе увагу багатьох фахівців фармацевтичної галузі.

Зберігання – період зберігання фармацевтичної продукції до моменту її використання.

Зберігання та транспортування фармацевтичних матеріалів та продукції має місце на всіх етапах обігу, і в цих операціях задіяні практично всі учасники фармацевтичного ринку. Тому не можна з упевненістю говорити про якість, безпеку та ефективність ЛЗ, не маючи національного або хоча б внутрішньофірмового стандарту зберігання ЛЗ, що відповідає нормам GSP, і не дотримуючись його на практиці.

Керівництво з належної практики зберігання фармацевтичної продукції (Guide to good storage practices for pharmaceuticals – GSP) підготовлено ВООЗ у тісній співпраці з Міжнародною фармацевтичною федерацією (FIP). Текст прийнято Експертним комітетом ВООЗ зі специфікацій фармацевтичних препаратів на 34-му засіданні (цикл технічних звітів ВООЗ, № 908, 2003).

Керівництво GSP призначене для всіх працівників, що мають відношення до зберігання, транспортування та розповсюдження фармацевтичної продукції та застосовується до виробників, імпортерів та постачальників ЛЗ, оптових фірм, аптек та лікарень.

Керівництво включає низку вимог до:

- персоналу;
- приміщень та обладнання;
- зберігання;
- повернення;
- відправлення;
- транспортування продукції;
- відкликання продукції.

Керівництво GSP тісно пов'язане з іншими керівництвами (рис. 5.1), а також документами, рекомендованими Експертним комітетом ВООЗ зі специфікацій фармацевтичних препаратів, такими як:

- належна практика реалізації та дистрибуції (GDP) фармацевтичної продукції;

- випробування стабільності фармацевтичної продукції, що містить субстанції ЛЗ у звичайних лікарських формах (інформація, що надається під час реєстрації препаратів);
- належна виробнича практика (GMP);
- холододовий ланцюг (головним чином для вакцин та біологічних препаратів);
- Міжнародна фармакопея;
- належна аптечна практика (GPP).



Рисунок 5.1. – Зв'язок належної практики зберігання (GSP) з іншими належними практиками

GSP є доповненням до вищевказаних документів і містить опис спеціальних заходів, необхідних для правильного зберігання та транспортування фармацевтичної продукції. Ці заходи при необхідності можна адаптувати до конкретної ситуації за умови дотримання всіх стандартів якості.

5.2 Настанова Лікарські засоби. Належна практика зберігання (GSP) вперше набула чинності в Україні за наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 № 634.

Ця настанова відповідає документам:

Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003: 125-136 (WHO Technical Report Series, № 908) (Настанова з належної практики зберігання лікарських засобів (Додаток 9). Експертний комітет ВООЗ зі специфікацій для лікарських засобів. Тридцять сьомий звіт. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2003: 125-136 (Серія технічних звітів ВООЗ, № 908)) у частині розділу «Правила належної практики зберігання лікарських засобів» CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Guideline on declaration of

storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products, 2007 (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Настанова з декларування умов зберігання:

A: для лікарських препаратів в інформації щодо препарату;

B: для діючих речовин. Додаток до настанови з випробування стабільності нових лікарських речовин і препаратів. Додаток до настанови з випробування стабільності існуючих діючих речовин та відповідних готових препаратів, 2007) у частині додатка 1

Цю настанову розроблено на підставі нормативного документа Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) «Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)» («Настанова з належної практики зберігання лікарських засобів (Додаток 9)»), а також документа Європейського Союзу (ЄС) CPMP/QWP/609/96/Rev 2 «Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products» (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Настанова з декларування умов зберігання: A: для лікарських препаратів в інформації щодо препарату; B: для діючих речовин. Додаток до настанови з випробування стабільності нових лікарських речовин і препаратів. Додаток до настанови з випробування стабільності існуючих діючих речовин та відповідних готових препаратів).

Настанова містить вимоги, які відповідають чинному законодавству.

Ця настанова доповнює Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» (далі Настанова з GMP) та Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» (далі Настанова з GDP). Цю настанову слід застосовувати разом із зазначеними чинними настановами.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені чинними правовими вимогами і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами, а також прийнятою в ЄС Настановою CPMP/QWP/609/96/Rev 2 (2007). Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою N.

До настанови внесено редакційні зміни та додаткову інформацію.

Сфера застосування

Ця настанова установлює правила (вимоги) належної практики зберігання лікарських засобів для людини.

Ця настанова застосовна для управління належним зберіганням лікарських засобів для людини при їх виробництві, оптовій реалізації (дистрибуції) та роздрібній реалізації. Цю настанову застосовують разом з чинними настановами з належної виробничої практики та належної практики дистрибуції.

Цю настанову мають застосовувати суб'єкти господарювання (далі організації), які займаються виробництвом лікарських засобів (лікарських препаратів та активних фармацевтичних інгредієнтів), їх дистрибуцією та роздрібною реалізацією на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності.

Ця настанова не поширюється на фінансову діяльність суб'єктів господарювання.

Ця настанова не поширюється на питання охорони праці та промислової безпеки, а також екологічної безпеки, які визначаються іншими нормативними документами і чинним законодавством.

Цю настанову застосовують для аудиту, інспектування та сертифікації організацій, а також для ліцензування виробництва лікарських засобів, їх оптової та роздрібної торгівлі.

Ця настанова призначена для організацій, задіяних у виробництві^N лікарських засобів, їх зберіганні, транспортуванні, дистрибуції та роздрібній торгівлі^N. З цією настановою тісно пов'язані інші чинні нормативні документи, а саме:

– Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції;

– Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності (інформація надається у зв'язку з вимогами щодо отримання реєстраційного посвідчення);

– Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика (GMP);

– Державна Фармакопея України^N.

З цією настановою мають бути пов'язані документи, що містять положення стосовно холодового ланцюга (особливо для вакцин та біологічних препаратів) та документи ЄС, наприклад, такі як Європейська Фармакопея тощо^N.

¹Настанову «Guide to good storage practices for pharmaceuticals» ВООЗ було підготовлено у тісному співробітництві з Міжнародною фармацевтичною федерацією (International Pharmaceutical Federation – FIP).

Мета цієї настанови – доповнити вищезазначені документи шляхом опису спеціальних заходів, які вважаються необхідними для зберігання й транспортування лікарських засобів. Однак при необхідності ці заходи можуть бути адаптовані для окремих потреб за умови, що будуть дотримані всі необхідні стандарти якості.

Ці правила можуть застосовувати не тільки виробники лікарських засобів, але й імпортери, підрядники та оптові постачальники, а також аптечні заклади та лікарняні аптеки. Правила мають бути пристосовані до виду діяльності, де має місце зберігання лікарських засобів. При цьому необхідно дотримуватися вимог чинного законодавства стосовно всіх видів діяльності, що мають відношення до справи.

Зміст Наставови «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» (GSP):

Національний вступ

Сфера застосування

Нормативні посилання

Позначки та скорочення

Правила належної практики зберігання лікарських засобів

1. Вступ

2. Терміни та визначення понять

3. Персонал

4. Приміщення та обладнання

5. Вимоги до зберігання

6. Повернений товар

7. Відправка та транспортування

8. Відкликання продукції

Додаток 1. Декларування умов зберігання

Додаток 2. Бібліографія

Контроль запитання

1. Належна практика зберігання фармацевтичної продукції – основні положення

2. Керівництво GSP

3. Зв'язок GSP з іншими належними практиками

4. Основні принципи GSP

5. Зміст Наставови GSP

Тема 6 Надлежащая практика дистрибуции (Good Distribution Practice) – GDP

6.1 Система дистрибуції в Україні

В Україні законодавчо затверджено стратегію інтеграції до ЄС. Законодавство ЄС щодо ЛЗ ставить дві цілі – захист здоров'я населення та забезпечення вільного руху фармацевтичної продукції на загальному внутрішньому ринку ЄС. У сучасних умовах недостатньо розробити нове ефективне ЛЗ, встановити його оптимальну ціну, необхідно ще вибрати ефективні канали розподілу ЛЗ від місця виготовлення до місць їх застосування у певний час з метою задоволення потреб населення та лікувально-профілактичних установ у лікарському забезпеченні. Наприклад, продукція, виготовлена відповідно до правил GMP, може зіпсуватися в період дистрибуції, якщо не буде дотримано відповідних вимог, стандартів GDP.

Що таке дистрибуція, належна практика дистрибуції (GDP)?

Дистриб'ютор – суб'єкт господарської діяльності, який має ліцензію на оптову реалізацію ЛЗ та здійснює відповідну діяльність щодо їх дистрибуції.

Дистрибуція – діяльність, пов'язана із закупівлею, зберіганням, постачанням або експортом ЛЗ, за винятком роздрібною реалізацією. Ця діяльність здійснюється спільно з виробниками чи власниками реєстраційного свідоцтва, імпортерами, іншими дистриб'юторами або спільно з суб'єктами господарської діяльності, які займаються роздрібною реалізацією ЛЗ.

До 1996 р. об'єднання державних оптових структур та аптек «Укрфармація» повністю контролювало оптову та роздрібну реалізацію ЛЗ. На сьогодні понад більшість аптек в Україні мають приватну та колективну форму власності. Приватизацію проводили двома способами. У Києві, наприклад, аптеки, які входили до складу «Укрфармації», були приватизовані за допомогою ваучерів працівниками компанії та за готівку іншими особами, таким чином кожна аптека стала самостійною структурою. В інших регіонах України «Укрфармація» була поділена за територіальним принципом, і ці відділення були приватизовані загалом разом із аптеками. Решта державних аптек була передана державній акціонерній компанії «Ліки України», яка існує як компанія оптової реалізації.

Водночас приватним компаніям було дозволено займатися оптовою реалізацією, і з цього часу «Укрфармація» поступилася їм близько 80 % оптового ринку. Втрата значної частини ринку зумовлена, зокрема, великою кількістю імпортних ЛЗ. З погляду вартості імпортна

фармацевтична продукція зараз займає понад 60% загального українського ринку. Компанія «Ліки України» забезпечує фармацевтичною продукцією лікувальні заклади та значною мірою аптеки, які перебувають у державній чи комунальній власності. Приватні оптові та дистриб'юторські фірми колективної форми власності також задіяні у забезпеченні таких аптек фармацевтичною продукцією, вони постачають близько 80 % від загальної кількості продукції.

Нині кількість державних установ, які мають ліцензії на оптову реалізацію ЛЗ, становить 5% усіх суб'єктів господарювання — дистриб'юторів. Роль фармацевтичних дистриб'юторів нині полягає у формуванні середовища, що дозволяє розвивати та пропонувати сучасні послуги, надавати фінансову та комерційну підтримку фармацевтам, сприяти зміцненню здоров'я населення.

Складне середовище, в якому функціонує фармацевтична галузь, формується виробниками, оптовиками, аптеками/фармацевтами, споживачами/пацієнтами, платниками/постачальниками, представниками та інвесторами. Для оптимізації бізнес-процесів провідні дистриб'ютори останніми роками докладають максимум зусиль для налагодження співробітництва зі структурами, які здійснюють платежі та постачання ЛЗ. Це має сприяти безперервності товарних та фінансових потоків.

6.2 Канали дистрибуції лікарських засобів

ЛЗ зазвичай реалізують оптові фірми через аптеки, аптечні пункти, кіоски та лікувально-профілактичним установам. Лише незначну частину ЛЗ постачають виробники безпосередньо роздрібним реалізаторам. Аптеки та їх структурні підрозділи реалізують близько 85% фармацевтичної продукції порівняно з 15 % реалізації ЛЗ через лікувальні заклади.

Діяльність з оптової та роздрібної реалізації ЛЗ регулюється Законами України «Про захист прав споживачів», «Про ліцензування певних видів господарської діяльності», «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», «Про лікарські засоби, а також «Правила торгівлі лікарськими засобами в аптечних установах», а також іншими нормативно-правовими актами.

Кожен посередник, який своїми діями наближає товар до кінцевого споживача, становить рівень каналу розподілу. Кількість рівнів каналу розподілу визначає його довжину (рис. 6.1).

Каналів нульового рівня називається пряма реалізація виробником ЛЗ кінцевому споживачеві.

Однорівневий канал включає одного посередника, наприклад, роздрібну установу ЛЗ (аптеку).



Рисунок 6.1 – Канали розподілу фармацевтичної продукції

Двохрівневий канал складається з двох посередників, наприклад дистриб'ютора та роздрібною установи (аптеки).

Трирівневий канал складається із трьох посередників тощо.

Зазвичай розподіл фармацевтичної продукції багаторівневим. Чим більше покупців і чим більш спеціалізовані виробники (компанії, фірми), тим більша потенційна ефективність багаторівневих каналів розподілу. У США типовим є наступна побудова каналів розподілу ЛЗ (рис. 6.2).

Вітчизняні виробники створюють власну систему збуту, наближаючи її до споживача. Так, ЗАО «ФФ «Дарниця» організувало відділ регіональних представництв, що сприяло збільшенню збуту з 20 до 40 млн грн., а 1998 р. пряма реалізація склала 50% загального обороту. ЗАО НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» володіє 10 аптеками у Києві та області, а також оптово-роздрібною аптекою у Маріуполі. Для збільшення обсягів збуту аптекам та невеликим оптово-роздрібним компаніям надається товарний кредит.

Нині дедалі більше фармацевтичних підприємств створюють власну систему збуту, відкриваючи свої аптеки.

Вітчизняний виробник-споживач. Між українськими виробниками фармацевтичної продукції та споживачами існує три типи каналів дистрибуції.

Вітчизняний виробник – роздрібні компанії. Пряме постачання товарів від виробника до підприємств, які здійснюють роздрібну реалізацію, зазвичай веде до відносно високих роздрібних цін, оскільки на невеликі партії не передбачаються знижки.

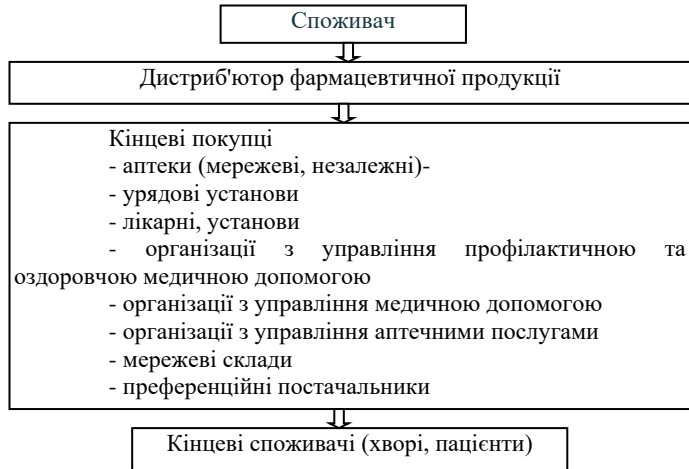


Рисунок 6.2 – Канали розподілу фармацевтичної продукції в США

Вітчизняний виробник – оптова компанія (філія виробника)/дистриб'ютор – роздрібні компанії. Багато українських виробників заснували власні оптові компанії з метою отримання прибутку від оптової діяльності та зниження витрат на дистрибуцію. Проте більшість таких оптовиків задіяні лише у реалізації продукції материнської компанії. Усі великі компанії з цією ж метою заснували роздрібні компанії або володіють певною частиною.

Вітчизняний виробник – незалежні оптові компанії/дистриб'ютори – роздрібні компанії. Цей канал дистрибуції становлять відносно великі незалежні оптові компанії. Обсяг реалізації через них відносно невеликий (близько 15 % загальної внутрішньої реалізації вітчизняних виробників фармацевтичної продукції). Оптові компанії віддають перевагу імпортним ЛЗ, оскільки при реалізації імпоротної продукції досягають великих обсягів прибутку.

Закордонний виробник-споживач. Зарубіжні компанії не реалізують продукцію безпосередньо через роздрібні компанії через невеликі обсяги замовлення, тому перший із вищезгаданих каналів дистрибуції не використовується. Оскільки закордонні виробники мають свої представництва в Україні, які не займаються безпосередньо оптовою реалізацією, другий із зазначених каналів дистрибуції також практично не використовується. Характер третього каналу дистрибуції, використовуваного іноземними виробниками, може відрізнитися залежно від способу постачання продукції:

- пряме постачання з-за кордону

Пряме постачання зі складів виробника з-за кордону за прямими контрактами (близько 25 % продукції імпортується в такий спосіб). Представництво зарубіжного виробника фармацевтичної продукції в Україні приймає попередні замовлення на постачання, обговорює умови з клієнтом, а потім передає замовлення виробнику. Якщо виробник отримує достатню кількість замовлень для України, тоді товар постачається;

- постачання з митно-ліцензійних складів, що знаходяться в Україні

Власниками таких складів є імпортери-дистриб'ютори, яким оплачуються послуги зберігання товарів. Закордонний виробник створює запас ЛЗ на митно-ліцензійному складі. Ці товари розподіляються на запити представництва фірми. Близько 40-50 % товарів імпортується у такий спосіб. Зазвичай, мінімальний залишок товару складі становить близько 150 тис. дол. США.

Розрахунки проводяться безпосередньо між клієнтом та виробником відповідно до прямих контрактів. Платежі здійснюються за партію товару, яка зареєстрована на митниці як імпорт, товари вивозяться зі складу з дозволу митної служби відповідно до рахунку-фактури та розпорядження представництва щодо кількості та вартості товару. Крім таких консигнаційних контрактів, виробник і власник складу можуть укласти і прямі контракти купівлі-продажу.

6.3 Настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014 набула чинності наказом Міністерства охорони здоров'я України від 2014-05-02 № 100 на заміну Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції.

Настанова вводиться втретє з 2002 року. Перша Настанова 42-01-2002 "Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції" – набула чинності наказом МОЗУ від 19.03 2002 року № 103.

Настанова відповідає документу «Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)» («Настанова від 7 березня 2013 р. з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною (2013/C 68/01)»).

Ця настанова ґрунтується на статтях 84 та 85(b)(3) Директиви 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та рішення Ради ЄС від 6 листопада 2001 року щодо правил Співтовариства стосовно лікарських засобів для людини (Директива 2001/83/ЄС).

Оптова торгівля лікарських засобів є важливою діяльністю в інтегрованому ланцюгу постачання. Сучасна мережа дистрибуції лікарських засобів постійно ускладнюється та залучає все ширше коло учасників. У цій настанові викладені відповідні інструменти, щоб допомогти підприємствам оптової торгівлі здійснювати їх діяльність та запобігти потраплянню фальсифікованих лікарських засобів до легального ланцюга постачань. Дотримання положень цієї Настанови буде забезпечувати контроль ланцюга дистрибуції і, таким чином, збереження якості та цілісності лікарських засобів.

Згідно зі статтею 1(17) Директиви 2001/83/ЄС дистрибуція лікарських засобів – це діяльність, що включає закупівлю, зберігання, постачання або експорт лікарських засобів, за виключенням постачання лікарських засобів кінцевому споживачу. Таку діяльність здійснюють разом із виробниками або їх представниками, імпортерами, іншими підприємствами оптової торгівлі або фармацевтами.

Будь-яка особа, яка діє як підприємство оптової торгівлі, повинна мати ліцензію на оптову торгівлю. Стаття 80(g) Директиви 2001/83/ЄС передбачає, що дистриб'ютори мають дотримуватися принципів та правил (вимог) належної практики дистрибуції (GDP).

Ліцензія на виробництво включає і дозвіл на оптову торгівлю лікарськими засобами, зазначеними у ліцензії. Таким чином, виробники, виконуючи будь-яку дистриб'юторську діяльність власних продуктів повинні водночас дотримуватись принципів та правил (вимог) GDP.

Визначення терміну «оптова дистрибуція» («wholesale distribution») не залежить від того, чи дистриб'ютор розташований або діє в спеціальних митних зонах, таких як вільні зони або вільні склади. Усі зобов'язання, що відносяться до дистриб'юторської діяльності (такі, як експорт, зберігання чи постачання), також відносяться до відповідальності цих дистриб'юторів. Відповідні розділи цієї настанови також поширюються на інших учасників-осіб, залучених до дистрибуції лікарських засобів.

До ланцюга дистрибуції лікарських засобів також можуть бути залучені інші учасники, такі як брокери. Згідно зі статтею 85(b) брокери лікарських засобів, повинні відповідати певним положенням, які застосовуються до дистриб'юторів, а також спеціальним положенням щодо брокерської діяльності.

Сфера застосування Настанови

Ця настанова установлює принципи та правила (вимоги) належної практики дистрибуції лікарських засобів для людини, а також спеціальні положення щодо брокерів. Деякі положення цієї настанови є повідомленнями, про що зазначено окремо.

Ця настанова застосовується до дистрибуції лікарських засобів, що виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, лікарських засобів, що імпортуються в Україну, а також до брокерської діяльності щодо лікарських засобів.

Ця настанова поширюється на суб'єктів господарювання (далі - підприємства), які здійснюють дистрибуцію лікарських засобів на території України, включаючи підприємства, що виробляють лікарські засоби, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також на осіб, що займаються брокерською діяльністю.

Ця настанова не поширюється на підприємства, що здійснюють роздрібну торгівлю лікарськими засобами у аптеках та їх структурних підрозділах.

Цю настанову застосовують для організації належної дистрибуції лікарських засобів для людини згідно з принципами та правилами (вимогами) GDP та побудови систем якості підприємствами оптової торгівлі, включаючи такі, що виробляють лікарські засоби. Цю настанову застосовують для проектування, будівництва, реконструкції та технічного переоснащення підприємств оптової торгівлі та підприємств-виробників лікарських засобів.

Цю настанову застосовують також до організації належної брокерською діяльності та побудови брокерами систем якості.

Ця настанова не поширюється на фінансову діяльність підприємств оптової торгівлі, підприємств-виробників та осіб, що займаються брокерською діяльністю.

Ця настанова не поширюється на питання охорони праці та промислової безпеки, а також екологічної безпеки, що визначені іншими нормативними документами та чинним законодавством України.

Ця настанова придатна для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації відповідних підприємств на відповідність принципам і правилам (вимогам) належної практики дистрибуції (GDP), ліцензування оптової торгівлі лікарськими засобами, а також реєстрації брокерів. Брокерська діяльність здійснюється відповідно до національного законодавства України^N.

Дотримання правил GLP, GCP, GMP та інших, а також вимог системи реєстрації ЛЗ та ліцензування підприємств з їх виробництва забезпечить належну якість препаратів, що відпускаються для оптової реалізації. Однак далі виникає необхідність передачі ЛЗ в оптову та роздрібну реалізацію без погіршення їх властивостей.

Процеси закупівель та постачання ЛЗ замовникам відповідно до вимог Настанови «Належна практика дистрибуції» зображено на рис. 6.3.



Рис. 6.4. Рух ЛЗ через дистриб'юторську компанію з урахуванням відповідності всіх суб'єктів вимогам належних практик

GDP в ЄС є частиною забезпечення якості ЛЗ, а інспектування на відповідність GDP є основним елементом системи ліцензування дистриб'юторів.

У нашій державі ще у 2002 р. згідно з наказом МОЗ України затверджено керівництво «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» (42-01-2002), в якому використано терміни та визначення відповідно до Директив ЄС із редакційними змінами, зумовленими вимогами чинного законодавства України. Це керівництво придатне для сертифікації дистриб'юторів на добровільній основі. З вересня 2005 р. в Україні з'явилася правова основа для такої сертифікації (наказ МОЗ України від 28.08.2005 р. № 421 «Про затвердження порядку проведення сертифікації підприємств, які здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) ЛЗ»), яка була розвинута в Настановах «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» 2008 та 2014 роках видання.

Щоб зберегти якість ЛЗ та підтримувати якість обслуговування, дистриб'ютори повинні дотримуватися принципів та правил GDP. Система якості, відповідно до якої працюють дистриб'ютори ЛЗ, повинна гарантувати та забезпечувати, що:

- ЛЗ, які вони закуповують та реалізують, зареєстровані відповідно до чинного законодавства України;
- постійно дотримуються умови зберігання ЛЗ, включаючи період транспортування;
- виключена контамінація одних ЛЗ іншими;
- має місце відповідна оборотність складських запасів ЛЗ;
- ЛЗ зберігаються в безпечних умовах в приміщеннях, що охороняються;

- забезпечується доставка необхідних товарів за відповідними адресами протягом певного часу.

Так, у Німеччині час від замовлення ЛЗ до доставки покупцю складає 3-4 год. При транспортуванні ЛЗ повинні дотримуватися всіх заходів щодо забезпечення їх збереження та якості.

Фармацевтична діяльність оптової та роздрібною ланки товаропровідної мережі досі ще регулюється великою кількістю нормативних документів, розроблених та прийнятих стосовно іншої політичної системи державного устрою. Багато нормативних актів застаріли, не повною мірою відповідають умовам роботи при ринковій економіці, не гармонізовані з міжнародною практикою у цій сфері. Перехід підприємств оптової реалізації на ринкові принципи роботи та ведення бізнесу вимагав перегляду низки документів.

Настанова GDP (СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014) вимагає документування всіх операцій, дає чіткий опис обов'язків і прав дистриб'ютора, обов'язків і прав органів, що інспектують.

Зміст настанови «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014:

Передмова до документа «Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)»

Національний вступ

Сфера застосування

Нормативні посилання

Терміни та визначення понять

Позначення та скорочення

Управління якістю

1.1 Принцип

1.2 Система якості

1.3 Управління договірною (аутсорсинговою) діяльністю

1.4 Огляд та моніторинг системи якості з боку керівництва

1.5 Управління ризиками якості

2. Персонал

2.1 Принцип

2.2 Уповноважена особа

2.3 Інший персонал

2.4 Навчання

2.5 Гігієна

3. Приміщення та обладнання

3.1 Принцип

3.2 Приміщення

- 3.2.1 Контроль температури та навколишнього середовища
- 3.3 Обладнання
 - 3.3.1 Комп'ютеризовані системи
 - 3.3.2 Кваліфікація та валідація
- 4. Документація
 - 4.1 Принцип
 - 4.2 Загальні положення
- 5. Операції
 - 5.1 Принцип
 - 5.2 Кваліфікація постачальників
 - 5.3 Кваліфікація покупців (одержувачів)
 - 5.4 Отримання лікарських засобів
 - 5.5 Зберігання
 - 5.6 Знищення застарілих (прострочених) товарів
 - 5.7 Відбір
 - 5.8 Постачання
 - 5.9 Експорт у інші країни
- 6. Рекламациї, повернення, підозри щодо фальсифікації та відкликання лікарських засобів
 - 6.1 Принцип
 - 6.2 Рекламациї
 - 6.3 Повернуті лікарські засоби
 - 6.4 Фальсифіковані лікарські засоби
 - 6.5 Відкликання лікарських засобів
- 7. Договірна (аутсорсингова) діяльність
 - 7.1 Принцип
 - 7.2 Замовник
 - 7.3 Виконавець
- 8. Самоінспекції
 - 8.1 Принцип
 - 8.2 Самоінспекції
- 9. Транспортування
 - 9.1 Принцип
 - 9.2 Транспортування
 - 9.3 Контейнери, пакування та маркування
 - 9.4 Продукція, для якої необхідні спеціальні умови
- 10. Спеціальні положення для брокерів
 - 10.1 Принцип
 - 10.2 Система якості
 - 10.3 Персонал
 - 10.4 Документація

Національний додаток Перелік редакційних змін та доповнень
Національний додаток Бібліографія

Ця настанова буде регулярно переглядатися та актуалізуватися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в документ «Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)», з яким її гармонізовано, а також у чинне законодавство України, що стосується положень цієї настанови.

6.4 Характерні риси національного фармацевтичного ринку

Фармацевтичний ринок України формується стихійно за рахунок ЛЗ вітчизняних виробників та імпорتنих поставок без урахування потреб окремих регіонів у препаратах, платоспроможного попиту, економічної ситуації, специфіки захворюваності, демографічної ситуації. Через відсутність належного контролю імпорتنих поставок на ринку з'являються неякісні препарати виробництва країн третього світу, фальсифіковані та прострочені ЛЗ, спостерігається перенасиченість ринку препаратами-конкурентами одних фармакологічних груп та неповна забезпеченість препаратами інших груп. Для рядового споживача тонка грань, що розділяє субстандартний і фальсифікований препарат, дуже умовна і полягає лише в наявності реєстраційного посвідчення (ліцензії), що дозволяє виробництво, транспортування, зберігання та реалізацію ЛЗ. Для споживача не важливо, що йому не допомогло, нашкодило чи призвело до смерті – підробка чи шлюб.

Найчастіше виявлені причини вилучення ЛЗ зі звернення в Україні – відсутність реєстрації препарату, невідповідність опису, маркування, невідповідність за кількісним вмістом діючих речовин (Рис. 6.5).

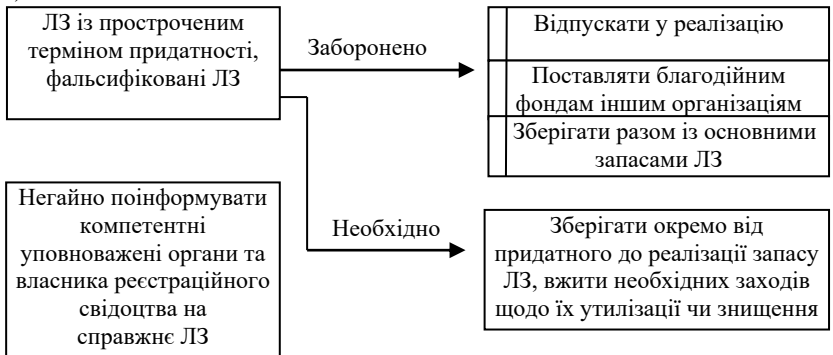


Рисунок 6.5. Порядок поводження з ЛЗ зі строком придатності, що минув, і фальсифікованими ЛЗ

З фальсифікованими ЛЗ та з ЛЗ, термін придатності яких минув, слід надходити відповідно Настанови GDP.

У Настанові GDP є вимоги щодо неякісних ЛЗ, які відображені у розділі 6.5 «Відкликання лікарських засобів», повернені дистриб'ютору і не мають дефектів, зберігають окремо. Рішення про направлення їх у призначений для реалізації запас приймає уповноважена особа за дотримання вимог (рис. 6.6).

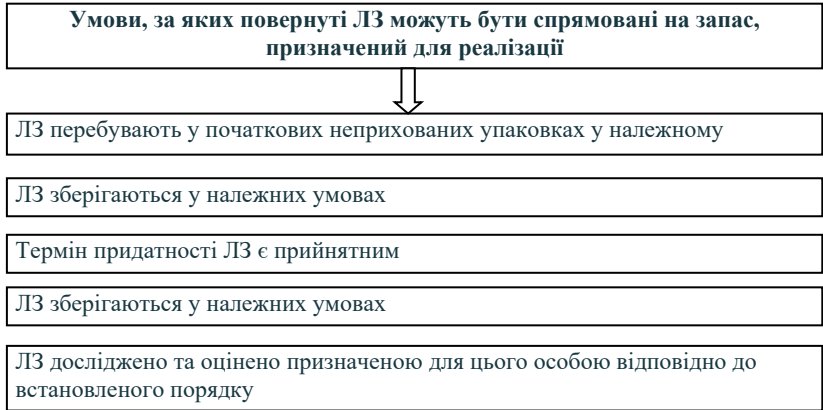


Рисунок 6.6 – Умови, за яких повернуті ЛЗ можуть бути спрямовані в запас, призначений для реалізації

Роль дистрибуції в Україні

Працюючи на українському фармацевтичному ринку, фахівці фармацевтичних компаній стикаються з проблемами, не характерними для ринку Заходу. Однією з особливостей українського фармацевтичного ринку є різноманіття рівнів дистрибуції. Це змушує шукати оригінальні розв'язання специфічних проблем.

Результати аналізу фармацевтичної галузі України свідчать про наявність розгалуженої торгової мережі (оптової та роздрібною ланки). Якщо раніше в Україні функціонувало близько 40 аптечних складів, то тепер їх близько 1600 (різних форм власності) та близько 9000 аптек (за винятком аптечних кіосків та пунктів, оскільки вони самостійних закупівель не виробляють). Відповідно на 1 дистриб'ютора в середньому припадає близько 6 аптек. Щодо цього у нас ситуація кардинально відрізняється не тільки від західних країн, а й Росії, де на 1 дистриб'ютора в середньому припадає близько 11 аптек.

Внаслідок цього виникають суттєві проблеми при плануванні реалізації по регіонах, оскільки інтереси дистриб'юторів у регіонах часто перетинаються. Важко дати більш менш точний прогноз для виробництва.

Чи потрібна Україні така кількість дистриб'юторських фірм?

Нині у розвинених країн оптових компаній характерне прагнення концентрації як внутрішньої, і зовнішньої. Наприклад, у США за останні 30 років кількість оптових фірм скоротилася майже в 3 рази (зі 150 до 50), при цьому зростання реалізації в кожній із решти збільшиться. З держав ЄС найбільш концентрований оптовий ринок фармацевтичної продукції у Франції, Німеччині та Великій Британії. Найнижчу концентрацію оптових дистриб'юторів відзначають в Іспанії (де працює понад 100 оптових компаній) та в Італії (понад 200).

З концентрацією оптових фірм та збільшенням обсягів реалізації фармацевтичної продукції США почали формування найбільших центрів розподілу. Основний обсяг реалізації складають рецептурні, безрецептурні ЛЗ, засоби гігієни та косметика.

У Німеччині 4 провідні оптові компанії ("Gehe AG", "Phoenix AG", "Sanasop", "Anzag") займають більш ніж 80% ринку. Нині у Німеччині лише 15 оптових компаній пропонують повний асортимент продукції. Упродовж останніх років ця цифра постійно зменшується. Крім того, багато дистриб'юторів спеціалізуються на конкретних терапевтичних групах або працюють тільки в окремих регіонах.

У більшості країн домінує лише 2-3 оптові фармацевтичні фірми. Наприклад, у Фінляндії, Швеції, Голландії - 2, середня кількість аптек на одного дистриб'ютора - 390-450, у Росії - 11.

Орієнтуючись на західний досвід, можна припустити, що й у нас ситуація розвиватиметься за тим самим сценарієм. Очевидно, на ринку України в найближчому майбутньому відбудеться укрупнення "сильних", звільнення з ринку "слабких", спеціалізація інших. Виходячи з кількості аптек, яка припадає на 1 дистриб'ютора в Україні, щоб досягти хоча б рівня Росії, необхідно, щоб кількість оптовиків зменшилася в 3 рази. Так, з 2000 до 2005 р. кількість дистриб'юторів в Україні зменшилася з 3400 до 1000, тобто на 28,6%. Виграють ті, які пропонують аптекам максимально необхідний асортимент ЛЗ, здійснюють постачання у потрібні терміни, у відповідному вигляді та з належним чином оформленими документами.

Україна за територією можна порівняти з Францією. Замовлення дистриб'юторів у Франції розписано на рік уперед. Зважаючи на невелику кількість дистриб'юторів (6, середня кількість аптек на 1 оптовика — 3765) робота клієнтського відділу не така важка, точність прогнозу виробництва становить 80%.

В Україні гарантом стабільності на фармацевтичному ринку, фактично, кредиторами як роздрібу (у вигляді товарного кредиту), так і виробництва (у вигляді передоплати за ще не вироблені препарати) стають дистриб'ютори. Нині діє правило, яке за умов бюджетного дефіциту стало мало не законом для держави: чим успішніше працює підприємство, тим більшу частину прибутку треба забрати. Так відбувається і з дистриб'юторами.

На жаль, і сьогодні ще не змінено практики державного контролю ЛЗ, проведення дублюючих аналізів, які оплачують дистриб'ютори. Однак ця система тотального контролю не спрощується, як логічно мало б статися при цивілізації ринку, а навпаки, дедалі більше ускладнюється.

Не може не турбувати заплановане запровадження ПДВ на ЛЗ в Україні, яке, крім подорожчання ЛЗ на $\frac{1}{3}$, призведе до значного зростання собівартості дистрибуції. Держава сама створить для дистриб'юторів і аптек певну подобу кризи 1998 р., коли в результаті підвищення цін впав попит, різко знизилася рентабельність суб'єктів фармацевтичного ринку, були паралізовані платежі.

Негативно позначиться насамперед великих і середніх дистриб'юторах обмеження імпорту ЛЗ. А причини прості і легко зрозумілі: законодавчо можна обмежити ввезення імпортних ЛЗ, але жодними законами не обмежиш попит населення, яке не захоче втрачати право вибору, якими препаратами лікуватися.

Що відбувається, коли є попит, але немає товару, ми знаємо з нашої недавньої історії, коли все, що не постачалося до країни офіційними каналами, легко можна було придбати «під підлогою». У застосуванні до фармацевтичного ринку це означатиме бурхливий розвиток «сірого» та чорного імпорту, який поки що не в змозі конкурувати з великими та середніми дистриб'юторами завдяки обсягам ЛЗ, що ввозяться легально в Україну.

Відповідно до цього Порядку на територію України можуть ввозитися ЛЗ, зареєстровані в Україні, за наявності сертифікату якості на відповідність ЛЗ вимогам АНД, виданого виробником. Державному контролю підлягають усі ЛЗ, що ввозяться на територію України, з метою їх подальшої реалізації, застосування чи використання у виробництві готових ЛЗ.

6.5 Представництва іноземних фармацевтичних компаній

Особливість українського фармацевтичного ринку та, можливо, його відмінність від фармацевтичних ринків західних країн – чільна роль, яку відіграють на ньому дистриб'ютори.

На Заході правила гри диктують могутні фармацевтичні корпорації: виробники, які вкладають сотні мільйонів доларів у розробку та просування своїх препаратів, у їх поширення та збільшення обсягів реалізації.

Як правило, іноземні компанії діють на ринку України через свої представництва, основними завданнями яких є:

- пошук потенційних покупців та місцевих фірм для співпраці (часто обираються 5-10 найбільш надійних компаній-дистриб'юторів);
- реєстрація продукції;
- дослідження ринку;
- відстеження змін у законодавстві;
- просування продукції над ринком;
- організація ефективної реклами;
- контроль за дотриманням умов оплати;
- інформаційна робота з лікарями, працівниками аптек через своїх медичних представників;
- координування роботи з місцевими компаніями-дистриб'юторами.

Виходячи з цих завдань, з метою більшої привабливості та відкритості, на наш погляд, є перспективною можливість сертифікації систем якості представництв іноземних фармацевтичних компаній на відповідність стандарту ISO 9001:2015.

Діяльність представництв є важливою для ефективної системи дистрибуції України. Свою роботу представництва здійснюють за такими принципами.

1. Територіальний – найпростіший спосіб побудови роботи. За певною територією закріплюється представник чи представництво на правах виключного обслуговування. Наприклад, у центрі уваги фірми "Zentiva" ("Slovakofarma"+"Lechiva") знаходиться фармацевтичний ринок західного регіону України.

За цей принцип борються майже 2/3 опитаних провізорів аптек та 1/3 практикуючих лікарів.

2. Товарний - спеціалізація представників на певній групі ЛЗ. За цією схемою працюють представництва компаній "Eli Lilly", "Schering AG".

(два департаменти: перший для просування ЛЗ у гінекології, дерматології та безрецептурні препарати; другий — ЛЗ, що застосовуються в онкології та діагностичні засоби), «Glaxo Wellcome» (два підрозділи — для просування безрецептурних та рецептурних ЛЗ).

Цьому принципу віддає перевагу більше половини лікарів і менше 1/10 частини провізорів аптек.

3. Потребітельський - спеціалізація роботи представництва з окремих споживачів (оптовим фірмам, аптекам, лікувально-профілактичним установам, хворим). Наприклад, представництво компанії "Novo Nordisk" спільно з фірмою "Медфарком" організувало автоаптеки, оснащені кліматичним обладнанням, для задоволення попиту споживачів районних лікарень, дрібних та роздрібних покупців. Представники заводу Gedeon Richter в рамках національної програми співпрацюють зі службами планування сім'ї.

Споживчий принцип роботи представництв підтримують майже 2/5, провізорів аптек та більше 1/4 лікарів.

На утримання представництв необхідні відносно невеликі витрати, які зараз становлять близько 150 тис. дол. США на рік (залежно від обсягу реалізації). Для збільшення обсягу реалізації деякі компанії відкривають філії представництв у містах. Діяльність деяких представництв зарубіжних фірм представлена у табл. 6.1.

Регіональні відділення представництв іноземних компаній чи вітчизняних оптових фірм відповідають за діяльність у своєму регіоні.

Таблиця 6.1 – Регіональні відділення деяких представництв іноземних компаній-виробників ЛЗ

Компанія
Pharmacia&Upjohn (США)
Berlin-Chemie (Menarini Group) (Німеччина)
Hexal AG (Німеччина)
Gedeon Richter (Угорщина)
Egis (Угорщина)
Esparma (Німеччина)

Крім того, створюються представництва фармацевтичних фірм, які здійснюють роль інформаційно-комунікаційного посередника між фірмою-засновником – дистриб'юторами – роздрібними аптеками – споживачами (організаціями та населенням).

Окрім експорту готової продукції, освоєння ринку України зарубіжними фармацевтичними компаніями відбувається шляхом створення міжнародних спільних виробництв. Наприклад, фірма "У-Фарма", заснована словацьким виробником "Slovakofarma" та АО "Київмедпрепарат"; «Варшава-Фармак», створена у Польщі з розфасовки ЛЗ заводу «Фармак» та ін.

6.6 Інтернет-технології у фармації

Найбільш суттєві проблеми, з якими нині стикаються дистриб'юторські фірми та відділи роботи з клієнтами:

- нестача кадрових ресурсів;
- тимчасові витрати на телефонні переговори;
- багаторазове переоформлення документації для деяких замовлень;
- відсутність статистики, що дозволяє аналізувати роботу;
- проблема перемикання замовника іншого співробітника клієнтського відділу у разі відсутності співробітника обслуговуючого даного клієнта.

Переклад більшості бізнес-процесів в Інтернет дозволить підвищити ефективність роботи. Світовий банк США виділив 5 млн. дол. на здійснення проекту «Україна – розвиток через Інтернет» шляхом впровадження новітніх інформаційних технологій на базі Інтернету. У ході реалізації проекту буде створено систему так званого електронного уряду, який дозволить використовувати безпаперові технології документообігу та перейти на організацію державних закупівель з використанням комп'ютерних технологій.

Розвиток ділового фармацевтичного Інтернету прогнозують у двох напрямках.

Перше. Поява програмного забезпечення, що дозволяє проводити реальні трансакції між учасниками ринку (купувати та продавати ЛЗ), використовуючи Інтернет як середовище для взаємодії продавця та покупця.

Спроби створити та змусити коректно працювати подібне програмне забезпечення в Інтернеті поки що закінчуються на стадії передачі та збору прайс-листів. Але різні стандарти, які використовуються фармацевтичними компаніями для зберігання даних про ціни на ЛЗ, не дозволяють проводити їх аналіз, а тим більше використовувати ці дані для здійснення угод. Необхідно створити єдиний механізм збирання та структурування даних.

Друге. Створення потужних інформаційно-аналітичних серверів, що дозволяють накопичувати, структурувати та аналізувати інформацію про фармацевтичний ринок у поєднанні з діловою інформацією загального характеру. Такі сервери можуть вельми повно описувати стан фармацевтичного ринку у будь-який момент і виявитися вкрай корисними для всіх зацікавлених сторін.

Результати аналізу технологічних та експлуатаційних вимог свідчать про те, що система автоматизації процесу обробки замовлень дистриб'юторів має бути реалізована як сайт у мережі Інтернет, доступний

з будь-якої точки країни. Для роботи з ним клієнту потрібен лише доступ до Інтернету та браузера. Функціональність такої системи централізовано на сервері. Фахівців із підтримки сайту можна підібрати на ринку праці.

Робота системи замовлень через Інтернет

Центральною частиною системи є система замовлень через Інтернет (сайт). Дистриб'ютори можуть розміщувати замовлення на цьому сайті, а також давати анонси своїх закупівель. Відділ обслуговування клієнтів обробляє замовлення, при цьому кожне замовлення проходить кілька етапів, на кожному етапі йому надають відповідний статус:

- нове замовлення – замовлення щойно введене дистриб'ютором;
- підтвержене замовлення – замовлення пройшло етап узгодження між дистриб'ютором та клієнтським відділом. Після підтвердження здійснюється обмін бухгалтерськими документами та оплата замовлення, що є необхідною умовою для переходу до наступного етапу. Особливо зазначається, що запропонована система не замінює бухгалтерських документів, лише полегшує роботу менеджерів з обох сторін, попередню оформленню цих документів;
- статус доставки – на замовлення здійснено випуск офіційних документів та здійснено взаєморозрахунки. На даному етапі замовлення стає видно транспортній компанії, яка починає його формування та відправлення;
- доставлено – замовлення доставлено замовнику (клієнту).

Клієнт бачить, як змінюється статус замовлення, а також для кожного замовлення може роздрукувати відвантажувальні документи, які приєднує до замовлення транспортна компанія.

Опис системи бізнес-інтернету компанії «Lilly».

Через загальнодоступну мережу Інтернету дистриб'ютори мають доступ до сайту, що знаходиться у відкритій частині системи. Кожному дистриб'ютору присвоєно ім'я користувача та пароль. Через Інтернет доступ до сайту отримує транспортна компанія. Співробітники компанії Lilly отримують доступ до сайту через корпоративну систему безпеки (і до будь-якого сайту). Система не створює нові точки входу в закриту мережу Lilly, доступ до неї здійснюється в рамках стандартів безпеки, що діють в компанії.

В закритій частині системи представлений сервер баз даних. Цей сервер періодично забирає дані за прогнозами та замовленнями з сайту (за спеціальним протоколом). З'єднання, яким передаються дані, може бути ініційовано лише внутрішнім сервером. Оброблені замовлення через деякий час видаляються із сайту, але залишаються на внутрішньому сервері.

Таким чином, повні дані знаходяться лише у закритій мережі компанії "Lilly". І навіть якщо захист сайту буде порушений, наявні на ньому дані не будуть цікавими, оскільки для аналізу роботи як компанії «Lilly», так і дистриб'ютора потрібні дані за значний період.

За даними, що зберігаються на внутрішньому сервері, складають різноманітні звіти. Співробітники офісу, яким потрібна головним чином аналітична, консолідована інформація, отримують її за допомогою звітів, не маючи доступу безпосередньо до системи, наприклад, координатор даних з реалізації та менеджер з дистрибуції.

Переваги:

- в 1,5 рази скоротився середній час від замовлення до постачання;
- на 50 % скоротився час на рутинну роботу;
- контроль правильності замовлень на ранній стадії дозволяє повністю виключити зрив поставок або сплати штрафів дистриб'юторами;
- 80 % учасників системи запроваджують прогнози своїх закупівель;
- процес доставки став прозорим всім учасників системи;
- зріс рівень обслуговування замовників.

Таким чином, за Інтернет-технологіями у фармацевтичній галузі перспективне майбутнє.

Контрольні запитання

1. Система дистрибуції в Україні
2. Канали дистрибуції лікарських засобів
3. Настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»
4. Характерні риси національного фармацевтичного ринку
5. Представництва іноземних фармацевтичних компаній
6. Інтернет-технології у фармації

Тема 7 Належна аптечна (фармацевтична) практика (Good Pharmaceutical Practice – (GPP)

Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки та Державна стратегія реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами (ЛЗ) на період до 2025 року з метою вдосконалення підходів до забезпечення якості ЛЗ на всіх етапах обігу декларують необхідність подальшої імплементації положень міжнародних стандартів, зокрема системи належних фармацевтичних практик, серед яких на етапі роздрібною реалізації ЛЗ та медичних виробів особливої актуальності набуває саме Належна аптечна практика (Good Pharmacy Practice, GPP).

Міжнародна фармацевтична федерація та Всесвітня організація охорони здоров'я в 2011 році, з урахуванням змін у науці та практиці, запропонували для фахівців фармації оновлену версію GPP – спільну настанову «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг» (далі – настанова МФФ/ВООЗ з GPP). Цю настанову МФФ/ВООЗ з GPP, зважаючи на відмінності фармацевтичної практики в різних країнах, слід розглядати як керівний документ для національних професійних фармацевтичних асоціацій, органів державної влади чи інших структур, уповноважених за розробку нормативних актів у своїх країнах. Отже, розробка національних стандартів GPP та подальше їх запровадження в практичну діяльність аптечних закладів дозволить досягнути належного рівня забезпечення фахівцями фармації тих конкретних ролей, функцій і видів діяльності, яких вимагає суспільство для кожного громадянина країни.

7.1 Лікарський сектор України. Історія створення аптек

Здоров'я населення – одна з основних умов, що забезпечують стійкий та прогресивний розвиток держави. Невід'ємною вимогою для збереження здоров'я населення є ефективна, безпечна та доступна система його забезпечення ЛЗ.

Проблема безпеки ЛЗ актуальна у всьому світі. Вона пов'язана як з великим асортиментом ЛЗ, високою фармакологічною активністю, так і з нераціональним застосуванням або помилками при призначенні або застосуванні.

Для фармацевтичної галузі однією з найважливіших проблем функціонування аптечного сектора. За період після ухвалення постанови КМУ від 12.05.1997 р. № 447 (втратила чинність наприкінці 2004 р.), що встановлює правила роздрібною реалізації ЛЗ, на фармацевтичному ринку відбулися суттєві зміни. Збільшилася кількість оптових та оптово-

роздрібних фірм; видозмінилася структура аптечної мережі за формами власності; збільшилася кількість аптечних кіосків та пунктів. На сьогоднішній день понад 80 % аптек в Україні приватної та Колективної форми власності.

Перехід до ринкової системи супроводжується збільшенням обсягу імпорту, оскільки ринки стають відкритими, а також розширенням номенклатури наявних ЛЗ. За номенклатурою вітчизняні препарати займають до 40 %, імпортні – понад 60 %.

Аптека – (від грец. *apothèkè* – склад), установа (або підрозділ лікарні), що здійснює виготовлення та відпустку ЛЗ.

Нині поняття «аптека» дещо змінилося. Аптека — це заклад охорони здоров'я, основним завданням якого є забезпечення населення, закладів охорони здоров'я, підприємств, організацій готовими та екстемпоральними ЛЗ та виробами медичного призначення в процесі їхньої роздрібною реалізації.

У 754 р. у Багдаді засновано першу у світі аптеку. У країнах Близького Сходу була створена перша фармакопея (IX ст.), відома під назвою «Карабадіні». Пізніше цю фармакопею було перекладено різними мовами. З арабської мови запозичені багато термінів, назви ЛЗ, речовин, наприклад алкоголь, сироп та ін.

З фармацією пов'язані відомі всім імена: Гішпократ (близько 460-377 р. до н.е.), Гален (129-201 р. до н.е.), Авіценна - Абу Алі ібн-Сіна (980-1037), Т Парацельс (1493-1541), К. Шееле (1742-1786), Т. Мор (1806-1879). За часів Т. Парацельсу аптеки ставали науково-дослідними лабораторіями, у яких приготування ЛЗ виконували на глибоко аналітичній основі.

Т. Парацельс висунув та обґрунтовано прогресивне для того періоду вчення про дозування ЛЗ.

В Україні в Києві аптека для солдатів діяла з 1715 р., а в 1735 р. було відкрито аптеку у Львові (нині на їх базі створено музеї-аптеки).

Робота аптекарів була трудомісткою та стомлюючою. Для приготування ЛЗ переважно використовували масивне аптечне обладнання, тому не випадково до початку ХХ ст. аптекарями працювали лише чоловіки. У 1901 р. у Петербурзі організовано першу жіночу аптеку, за якої діяли вищі жіночі аптечні курси (нині близько 90% фармацевтів — жінки).

Вже початку ХVІІІ в. було встановлено деякі правила, що регламентують роботу аптек.

В даний час законодавчий статус аптеки двоєдиний: це і заклад охорони здоров'я (ст. 16 Основ законодавства України про охорону здоров'я), та підприємство торгівлі (згідно з Класифікатором видів

економічної діяльності). Поєднати практично ці дві сторони однієї медалі досить складно. Аптека як заклад охорони здоров'я призначена для надання фармацевтичних послуг населенню, що надає право на отримання дотацій з боку держави та податкових пільг (наприклад, із земельного податку). Діяльність аптеки як підприємства торгівлі спрямовано отримання прибутку; соціальний характер роботи набуває другорядного значення.

Проблеми фармацевтичного сектора, які нині доводиться вирішувати Україні:

- непорядкована ситуація з дистриб'юторами ЛЗ;
- недостатнє вітчизняне виробництво ЛЗ;
- недостатність коштів (оборотних та технічне переозброєння);
- відсутність у населення коштів на придбання ЛЗ;
- обмеження доступу до об'єктивної інформації про ЛЗ;
- некоректна реклама при просуванні ЛЗ ринку.

Недостатнє охоплення населення медичним страхуванням чи системою відшкодування вартості ЛЗ означає підвищення витрат населення лікування.

В Україні вартість ЛЗ має оплачувати сам пацієнт. З цього правила є два винятки:

- категорії населення, які отримують ЛЗ безкоштовно (ветерани війни, діти-інваліди та ін.);
- категорії населення, які отримують ЛЗ для амбулаторного лікування за 50 % вартості (інваліди праці I та II груп внаслідок трудового каліцтва, професійного та загального захворювання, інваліди з дитинства та ін.).

Крім того, постановою КМУ від 17.08.1998 р. № 1303 та постановою КМУ від 13 червня 2018 р. № 469, яка внесла зміни, визначено перелік категорій захворювань, у разі амбулаторного лікування яких ЛЗ відпускають безкоштовно.

ЛЗ при лікуванні за умов стаціонару теоретично є безкоштовними. Проте, практично це буває вкрай рідко, оскільки фінансування лікарень недостатньо для забезпечення населення. Реально від пацієнтів потрібно самим забезпечити все необхідне лікування (ЛЗ, і навіть бинти, шприци та інші вироби медичного призначення).

Світова практика сьогодні знає три системи фінансування медицини (рис. 7.1).

Соціальна система ґрунтується на комплексному використанні цільових внесків підприємств, працівників та державних субсидій. У той же час, приватна система базується практично виключно на платній основі.



Рисунок 7.1 – Системи фінансування медицини

Для соціальної системи характерне співіснування державної системи охорони здоров'я та приватної.

Наприклад, у Великій Британії поряд з тим, що все населення застраховане за рахунок держави, у випадках коли громадяни хочуть мати більш високу якість обслуговування, вони можуть брати участь у приватній програмі страхування.

В Україні обов'язкове медичне страхування поки що законодавче не врегульоване, на відміну від добровільного, що активно розвивається. 150 компаній вже отримали ліцензії на цей вид страхування, хоча запроваджують його близько 50 страховиків.

Послуги, які пропонують страхові компанії в рамках добровільного медичного страхування, можна поділити на 4 основні програми, показані на рис. 7.2.

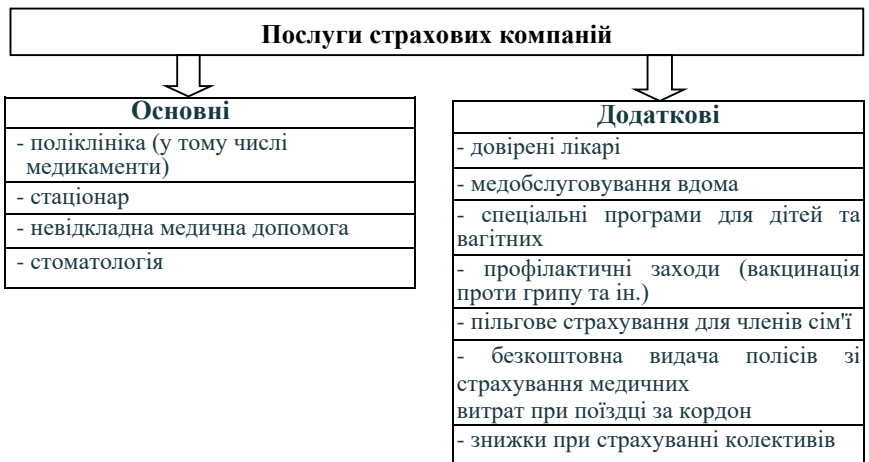


Рис. 7.2 – Послуги страхових компаній у рамках добровільного медичного страхування

Широкий спектр страхових програм, різних за вартістю та набором послуг, їх комбінування дає можливість вибрати поліс виходячи зі своїх потреб та фінансових можливостей.

7.2 Керівництво з належної аптечної практики. Історія створення. Вимоги та елементи GPP

У 1991 р. Міжнародна фармацевтична федерація (FIP) розробила стандарти якості аптечних послуг під назвою «Належна аптечна практика у громадських та лікарняних аптеках».

На конгресі FIP про значення ролі фармацевта у здійсненні перегляду стратегії в галузі ЛЗ (Токіо, 1993 р.) було схвалено текст GPP/FIP у рамках Токійської декларації зі стандартів якості аптечних послуг, який говорить:

«Стандарти є важливим компонентом в оцінці якості обслуговування споживача. Приймаючи на засіданні Ради Федерації в Токіо Керівництво з належної аптечної практики, Міжнародна фармацевтична федерація висловлює впевненість, що стандарти, засновані на даному керівництві, будуть використані урядами, національними фармацевтичними організаціями, міжнародними фармацевтичними організаціями при розробці на розробці. Ключовим елементом є зобов'язання, яке накладає професія всюди у світі, сприяти забезпеченню відмінної діяльності на користь тих, кому ми служимо. Громадськість та представники інших професій судитимуть про нашу професію після того, як ми зуміємо втілити зобов'язання у видиму для них практичну діяльність у громадській та лікарняній мережі».

Керівництво з GPP ґрунтується на забезпеченні якості фармацевтичних послуг та містить рекомендації щодо розробки національних стандартів для пропагування здорового способу життя, організації постачання, покращення призначення та застосування ЛЗ.

Роль FIP полягає у керівництві національними фармацевтичними організаціями, які, у свою чергу, повинні ініціювати встановлення національних стандартів.

FIP закликає фармацевтичні організації та уряди до Спільної діяльності щодо запровадження відповідних стандартів або їх перегляду у країнах, де вже діють національні стандарти у світлі рекомендацій документа щодо GPP. Взявши за основу цей документ, Фармацевтична група ЄС (ФГЕС) розробила посібник з GPP для Європи, в якому особливу увагу приділено країнам ЄС. Текст GPP/FIP був також направлений на розгляд 34-ї наради Комітету експертів ВООЗ зі специфікацій фармацевтичних препаратів, що проходила з 29 листопада по 3 грудня 1994 р. у Женеві. У своєму звіті Комітет експертів висловив

подяку FIP за привернення його уваги до тексту GPP, прийнятого на конгресі FIP у 1993 р. Комітет привітав ініціативу FIP про проведення в життя деяких принципів, закладених у резолюції Всесвітньої медичної асоціації (WMA № 47.12). Зазначено, однак, що для схвалення тексту Комітетом необхідно його розширити для того, щоб у ньому знайшли відображення сучасні погляди на особливу відповідальність фармацевтів за забезпечення якості фармацевтичної продукції у всій системі її дистрибуції. Особлива увага має бути звернена на наявність великої кількості субстандартних та підроблених ЛЗ, що циркулюють на ринках низки країн.

Рекомендації 34-ї наради Комітету експертів ВООЗ збіглися з коментарями, отриманими від урядів після першої розсилки тексту GPP FIP у 1993 р. і були включені до документа. Все це надало рекомендаціям щодо GPP більш офіційного статусу і забезпечило їх широке поширення англійською, французькою та іспанською мовами. Після перегляду документ видано ВООЗ як неофіційну публікацію під назвою «Належна аптечна практика в громадських та лікарняних аптеках».

Цей документ покликаний допомогти фармацевтичним організаціям звернути увагу фармацевтів на розвиток наданих ними послуг відповідно до умов, що змінюються як у громадському, так і лікарняному секторах. ВООЗ та FIP було б недоречно встановлювати стандарти та перераховувати той мінімум вимог, обов'язкових до виконання в різних країнах, оскільки умови аптечної практики в кожній країні дуже широко варіюють. Національні фармацевтичні організації окремих країн найкращим чином можуть визначити, що може бути досягнуто і протягом якогось часу. Керівництво з GPP/ВООЗ лише визначає рамки, в межах яких кожна країна має витягти все необхідне і приступити до прийняття своїх власних стандартів під прийнятними для цієї країни назвами.

У процесі розробки цих стандартів слід враховувати значні різниці між країнами. У розвинених країнах зазвичай ефективні, юридично обґрунтовані системи регулювання ЛЗ, які забезпечують і дозволяють простежувати якість фармацевтичної продукції, яка виробляється у промислових масштабах. Це досягається за допомогою видачі ліцензій на виробництво та дозволів на реалізацію, ліцензування та інспекцію виробників фармацевтичної продукції, дистриб'юторів, громадських та лікарняних аптек та інших місць відпустки ЛЗ, а також шляхом вибіркового контролю якості у державних лабораторіях.

У багатьох країнах відсутня ефективна система регулювання ЛЗ, що накладає основну відповідальність за якість фармацевтичної продукції на фармацевтів. Отже, вони можуть покладатися тільки на себе або

систему оцінки якості фармацевтичної асоціації і забезпечувати придбання ЛЗ тільки з надійних джерел. FIP розробив спеціальний посібник із закупівлі ЛЗ.

Національні фармацевтичні організації повинні також вжити заходів для забезпечення відповідності фармацевтичної освіти як початкової, так і подальшої тієї ролі, яку фармацевти повинні виконувати в лікарняній та громадській аптечній практиці. Це означає, що в межах необхідного базису фармацевтичних наук мають бути адекватно виділені питання дії та застосування ЛЗ. У початковий курс навчання необхідно включити обґрунтоване введення у відповідні розділи суспільних та поведінкових наук та на всіх стадіях освіти слід приділяти належну увагу розвитку та вдосконаленню навичок спілкування.

Є безліч повідомлень про неприйнятний обсяг циркулюючої у міжнародній реалізації неякісної та фальсифікованої фармацевтичної продукції. Країни, що розвиваються, є найбільш схильними до такого роду продукції, яка може виявитися неефективною або токсичною, що руйнує віру в систему охорони здоров'я.

Це передбачає прийняття фармацевтами відповідальності перед хворим за результати лікування поряд з іншими працівниками охорони здоров'я.

За останні роки термін "фармацевтичний догляд" утвердився як назва ідеології, що визначає хворого і суспільство як первинних користувачів діяльності фармацевта. Ця концепція стає особливо актуальною по відношенню до цілих груп населення, таких як люди похилого віку, матері та діти, хронічні хворі, і до суспільства в справі, наприклад з точки зору зменшення витрат на лікування. Незважаючи на те, що основи концепції фармацевтичного догляду (у нас прийнятий термін фармацевтична опіка) та GPP в основному ідентичні, можна сказати, що GPP є одним із шляхів здійснення фармацевтичного уходу.

На початку 90-х років XX ст. утворилися країни СНД, які зіткнулися із проблемою впровадження ринкової системи забезпечення ЛЗ за умови скорочення бюджетних асигнувань на охорону здоров'я.

Перехідний період супроводжувався різким зниженням основних показників стану здоров'я населення.

Без фінансового стимулювання неможливі реструктуризація та функціональне реформування відбуваються за умов скорочення фінансування, коли необхідно досягти більшого меншими коштами. Це вимагає впровадження ефективних стратегій, які б дозволили змінити тривожні тенденції та запобігти переходу охорони здоров'я у високвитратну категорію.

Здійснення цих реформ потребує значних інвестицій та пильної уваги з боку організаторів охорони здоров'я. У деяких країнах складається ситуація, коли фармацевтичному сектору не приділяють належної уваги. Однак для пацієнтів ЛЗ – це важливий елемент медичної допомоги, і обмежений доступ до ЛЗ знімає доступність охорони здоров'я загалом.

Вочевидь, що у країнах СНД перехідний період триватиме кілька років. тому для запобігання негативним тенденціям дуже важливо вибрати правильну стратегію розвитку фармацевтичного сектора.

На шляху реформ органи охорони здоров'я стикаються із проблемами, що базуються на відсутності відповідного законодавства у галузі фармації. Це з тим, що у країнах СНД не сформувалася традиція встановлення законодавчих рамок для фармацевтичного сектора на відміну, наприклад, країн Західної Європи. У ЄСРП практична діяльність регулювалася безліччю нормативних актів, розроблених у централізованому порядку. Розробка нового законодавства у цій галузі вимагає усвідомлення необхідності цього лише як МОЗ, а й інших державних органів.

Протягом останніх кількох років реформування фармацевтичного сектора в країнах СНД проводиться дуже інтенсивно, і при цьому зусилля зосереджені насамперед на вирішенні нагальних та поточних проблем. Наразі реформа підійшла до етапу стратегічного вдосконалення, коли необхідно задуматись про створення основ для фармацевтичної практики майбутнього.

Таким чином, проблеми, які мають вирішити країни СНД у сфері фармації, принципово відрізняються від тих, з якими ці країни стикалися раніше. У деяких країнах СНД наголошують на випадках, коли керівництво аптеками здійснюють особи, які не мають фармацевтичної освіти.

У всіх країнах СНД є величезний людський та інтелектуальний потенціал, але професійні знання та навички найчастіше застаріли або не відповідають новим умовам.

У більшості країн СНД всі ЛЗ можна придбати у приватних аптеках без рецепта. Цією можливістю користуються багато пацієнтів, оскільки їм не за допомогою відвідування лікаря.

Складається суперечлива ситуація: з одного боку, з'явилося багато нових ЛЗ, з іншого — дуже мало інформації про них. Це стосується як рецептурних, і безрецептурних ЛЗ.

Професіоналізм також знаходиться не на належному рівні: пріоритетним є отримання прибутку, або мотивація працівників недостатня для надання послуг на належному рівні.

Подальшому швидшому розвитку перешкоджають як економічні труднощі, і проблеми, пов'язані з впровадженням нових законів і нормативних актів, які регламентують аптечну практику та надання фармацевтичних послуг.

Розробка та впровадження стандартів GPP дозволять поєднувати професійну етику з комерційними інтересами аптеки, поставивши при цьому на чільне місце інтереси пацієнта.

У зв'язку з цим ВООЗ розробила спеціальний проект з фармації «Належна аптечна практика у Нових Незалежних Державах.

"Керівництво з розробки та впровадження стандартів" (Копенгаген, Данія, травень 2001 р).

У цьому Керівництві викладено концепцію GPP та обґрунтовано її застосування в країнах СНД, а також коротко висвітлено питання розвитку та управління якістю.

Основні елементи GPP – це віри діяльності фармацевтів, пов'язані з виконанням ними професійних обов'язків.

У кожному з основних елементів GPP розрізняють види діяльності; методи та вимоги, обладнання та приміщення для здійснення даної діяльності; кваліфікацію працівників; методи оцінки цієї діяльності, котрим можуть бути розроблені стандарти (табл. 9.3).

Крім того, цей посібник GPP містить низку додатків, які допоможуть створити основу національної моделі GPP та представляють інструмент, що дозволяє кваліфікувати види діяльності аптеки (рис. 9.5).

Подальшому швидшому розвитку перешкоджають як економічні труднощі, і проблеми, пов'язані з впровадженням нових законів і нормативних актів, які регламентують аптечну практику та надання фармацевтичних послуг.

Розробка та впровадження стандартів GPP дозволять поєднувати професійну етику з комерційними інтересами аптеки, поставивши при цьому на чільне місце інтереси пацієнта.

У зв'язку з цим ВООЗ розробила спеціальний проект з фармації «Належна аптечна практика в нових Незалежних Державах. Керівництво

У додатках В, С, D та Е по кожному з чотирьох напрямків GPP дано роз'яснення про те, які види діяльності вони охоплюють і які стандарти потрібні для основних розділів GPP, також наведено приклади показників якості та мінімальних вимог, які пред'являються до аптечної практики.

Наріжним каменем додатку D "Самолікування" є визначення ЛЗ, що відпускаються без рецепта лікарів (ОТС-препарати), дане ВООЗ, та критерії віднесення препаратів до цієї групи. ОТС-препарати (over the

counter – буквальний переклад «через прилавок», тобто препарати, які випускаються без рецепта лікаря).

Застосування ОТС-препаратів для успішного самолікування недостатньо, крім злого, необхідно дотримання умов:

- досить високий рівень загальноосвітніх знань та освіти населення;

- пацієнт може самостійно визначити симптоми захворювання;

- пацієнт у кожному конкретному випадку володіє інформацією про можливий ризик;

- пацієнт суворо дотримується рекомендацій щодо застосування ЛЗ.

Кожна країна з урахуванням світових вимог та власного законодавства має розробити свою модель концепції відповідального самолікування та безрецептурної відпустки ЛЗ населенню.

В рамках концепції GPP пропагується більш інтенсивна співпраця «лікар – хворий – фармацевти, що дозволяє оптимізувати застосування ЛЗ та допомагає в оцінці результатів лікування.

Аптека – це важливе джерело інформації про споживання та застосування ЛЗ. Призначення аптечної практики полягає у наданні ЛЗ та виробів медичного призначення, а також у наданні допомоги окремим громадянам та суспільству в цілому для найбільш оптимального їх застосування. При необхідності медикаментозного лікування має бути забезпечений процес правильного застосування ЛЗ, що дозволяє досягти максимального терапевтичного ефекту та уникнути при цьому побічних явищ. Усе це передбачає, що фармацевти разом із іншими працівниками охорони здоров'я та хворими беруть він колективну відповідальність результат лікування.

Впровадження керівництва з GPP має велике значення для України, оскільки є інструментом удосконалення аптечної практики.

Рекламування ЛЗ

Рекламування ЛЗ – це надана інформація агентами щодо їх реалізації, проведення опитувань населення, а також використання стимулів, що сприяють призначенню, постачанню, реалізації та споживанню ЛЗ.

У державах ЕС заборонено при рекламуванні населенню згадку про наступні захворювання: туберкульоз, венеричні хвороби, інфекційні захворювання, хронічне безсоння, цукровий діабет та ін.

Будь-яке рекламування ЛЗ населення слід проводити таким чином, щоб було зрозуміло, що це повідомлення є рекламою і що продукція, що рекламується, ідентифікується як ЛЗ. Реклама повинна містити: назву ЛЗ, інформацію, необхідну для правильного застосування,

чітку рекомендацію – уважно читати інструкцію на інструкції-вкладиші в упаковці або на вторинній упаковці.

Будь-яке рекламування ЛЗ особам, уповноваженим призначати чи розповсюджувати такі препарати, має включати основну інформацію (коротку характеристику та категорію відпустки ЛЗ). Безкоштовні зразки препаратів можна надавати особам, які призначають ЛЗ за дотримання низки умов. Так, кожен зразок має бути маркований як безкоштовний зразок ЛЗ, який не можна використовувати для перепродажу чи інших корисливих цілей. Забороняється надання психотропних та наркотичних препаратів.

Контроль за рекламною продукцією ґрунтується на системі проведення попередніх перевірок, а також на перевітках, закріплених у законодавчому порядку. Особи, які мають право на заборону будь-якої реклами, можуть застосовувати правові заходи або передавати питання на розгляд компетентних органів для пред'явлення позову або проведення судового розгляду.

На сьогоднішній день в Україні немає чітких інструкцій щодо рекламування та просування ЛЗ у медичних закладах та для медичних фахівців. Хоча існують і кодекс ІФРМА з питань обігу на ринку фармацевтичної продукції, і правила ВТО під назвою "Етичні критерії щодо поширення медичних препаратів", Закон України «Про рекламу» (1996 р., стаття 20). Правда положення цієї статті не поширюється на рекламу, призначену для медичних закладів та для медичних фахівців.

Великим кроком для забезпечення ліками населення є ввід в дію **Програми «Доступні ліки»**, яка була впроваджена у 2017 році (постанова Кабінету Міністрів України від 17 березня 2017 року) для зменшення фінансового навантаження на пацієнтів та збільшення доступності ліків. Реімбурсація – це механізм відшкодування державою вартості лікарських засобів.

Сьогодні Програма працює для пацієнтів, які живуть з серцево-судинними захворюваннями, бронхіальною астмою, цукровим діабетом II типу. До списку ліків, які можна отримати за програмою, включено 264 лікарських засобів, 85 з яких можна отримати безоплатно, інші ж – з незначною доплатою.

Перелік лікарських засобів, що включені до Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації станом на 10 лютого 2021 року (затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15 лютого 2021 року № 251)

У програмі беруть участь 264 лікарських засобу, але для одного препарату може бути кілька форм випуску. Таким чином, один препарат може зустрічатися в реєстрі більш ніж один раз.

На кінець 2020 року договори про реімбурсацію з НСЗУ вже уклали 1204 аптечних закладів. До програми долучилися 8818 аптек та аптечних пунктів України. Лікарі первинної ланки виписали більше 22 мільйонів електронних рецептів, із них у 2020 році – більше 11 мільйонів електронних рецептів. За більш, ніж 85 % із виписаних електронних рецептів уже відпущені лікарські засоби.

7.3 GPP в Україні

Належна аптечна практика (Good Pharmacy Practice, GPP) – відповідні належні практики, розроблені з метою забезпечення належної якості фармацевтичних послуг, які фармацевтичні працівники надають населенню. Належна аптечна практика визначає роль провізора у системі охорони здоров'я, її місце в зміцненні здоров'я населення і профілактиці захворювань, безпечність, ефективного та раціонального лікування, виявленні і вирішенні проблем при застосуванні лікарських препаратів.

Правила GPP мають на меті забезпечення населення якісними, безпечними лікарськими засобами, виробами медичного призначення та медичної техніки, надання достовірної інформації про лікарський засіб, пропаганду здорового способу життя і профілактику захворювань, забезпечення раціонального застосування рецептурних лікарських препаратів, вплив на прописування та використання лікарських засобів, а також надання інформації про побічні дії лікарських препаратів і заходи з допомоги при самолікуванні.

Ці правила призначені для фармацевтичних працівників і мають на меті удосконалення якості надання фармацевтичних послуг і підвищення їх персональної відповідальності в діяльності зі зміцнення здоров'я і запобігання захворюванням.

Основні положення GPP включають розділи:

1 Галузь застосування – організації, що здійснюють роздрібну та оптову реалізацію лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичної техніки, обігу лікарських засобів.

2 Терміни та визначення. До основних термінів і визначень GPP належать аптечна організація, договір, документація, раціональне використання лікарських засобів, самолікування, стандартні операційні процедури, товари аптечного асортименту, фармацевтична послуга, фармакотерапія, відповідальна особа за якість.

Головними напрямками впливу дійсних правил є:

– відпуск лікарських препаратів і виробів медичного призначення належної якості;

- надання достовірної і об'єктивної інформації про властивості й належне використання лікарських засобів, пропаганда раціонального призначення лікарських препаратів і правильного їх використання;
 - партнерські, довірчі взаємини з працівниками охорони здоров'я з питань фармакотерапії;
 - належне надання фармацевтичних послуг.
- Особливими вимогами належної аптечної практики є:
- орієнтація на пацієнта з метою збереження його здоров'я;
 - сприяння раціональному призначенню і належному використанню лікарських засобів;
 - орієнтація кожного елемента фармацевтичної послуги на окрему особу;
 - дотримання професійної етики і конфіденційності;
 - надання лікувальних і фармацевтичних послуг;
 - наявність кваліфікованого персоналу, який знає основи фармакології, фармакотерапії і деонтології;
 - взаємодія аптечної і медичної організації, тобто взаємна довіра і конфіденційність у питаннях з фармакотерапії, зміцнення здоров'я, профілактики захворювань і фармацевтичного нагляду;
 - навчальні програми для систематичного підвищення рівня знань персоналу;
 - наявність належної документації;
 - забезпечення заходів з системи закупівель лікарських засобів, виробів медичного призначення, медичної техніки і товарів аптечного асортименту, виявлення та запобігання розповсюдженню фальсифікованої фармацевтичної продукції.

Сьогодні українська фармацевтична галузь продовжує розвиток, орієнтуючись на європейський досвід.

У різних країнах стандарти GPP мають особливості: в одних існують єдині документи, у яких викладено вимоги до матеріально-технічної бази, приміщень, персоналу, а також правила надання фармацевтичної допомоги, в інших державах ці вимоги і стандарти викладено в різних документах (наприклад, у Франції). В Австралії, навпаки, практично всі вимоги для фармацевтів об'єднано в один закон. У цій країні також існує положення про роботу аптеки, у якому містяться вимоги до приміщень і устаткування. Сьогодні слід чітко розуміти у чому полягає роль і функція фармацевта. Аптека – це заклад охорони здоров'я, і в цьому полягає його основна роль у суспільстві. Продаж лікарських засобів вторинний порівняно з наданням фармацевтичної допомоги в рамках єдиного ланцюга: лікар – пацієнт – фармацевт.

Однією з найголовніших вимог положень GPP є наявність кваліфікованого персоналу, тому особливу увагу у цьому напрямку треба приділяти навчанню, адже від підготовки, обізнаності та відповідальності персоналу залежить якість надання послуг, є й вимоги до системи менеджменту якості.

В Україні GPP введена в вигляді спільної настанови ВООЗ та МФФ.

За основу при розробці національних стандартів GPP взята Настанову «Належна аптечна практика: стандарти якості аптечних послуг», затверджену ВООЗ та FIP, від якої залежить виконання всіх процесів.

Слово «фармація» походить від єгипетського слова «фармаки», що означає «той, хто дарує одужання та безпеку».

Одними з головних задач фармації є належне приготування лікарських форм на виробництвах, здійснення якісного контролю, зберігання та відпуск лікарських препаратів, вивчення питань планування, організації та керівництва фармацевтичною справою, а також підготовка кваліфікованих фармацевтичних фахівців.

Сучасна фармація має їти новими шляхами, вдосконалюючи лікарське забезпечення населення України.

Значення фармації для охорони здоров'я населення визначається роллю ліків, яку вони відіграють у сучасній системі лікувально профілактичних заходів.

7.4 Настанова ВООЗ та МФФ "Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг"

На виконання пункту 32.5 Національного плану дій на 2013 рік щодо впровадження Програми економічних реформ на 2010-2014 роки "Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава", затвердженого Указом Президента України від 12 березня 2013 року № 128, відповідно до Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого Указом Президента України від 13 квітня 2011 року № 467, КМУ наказом від 30.05.2013 р. № 455 з метою покращення надання якісної медичної допомоги в закладах охорони здоров'я рекомендував до застосування спільну настанову ВООЗ та МФФ "Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг" .

Введення. Належна аптечна практика (НАП) знаходиться в самому «серці» професії фармацевта; дійсно, вона є самою суттю професії. Крім того, вона чітко висловлює нашу угоду з пацієнтом не тільки «не нашкодити», але й сприяти отриманню хороших результатів медикаментозного лікування.

Слід визнати, що фармацевтична практика надзвичайно відрізняється в різних країнах і континентах, включаючи країни, що розвиваються, перехідні і розвинені країни. Придатність оновленої в 2011 році спільної настанови ВООЗ/МФФ з належної аптечної практики: *Стандарт якості аптечних послуг* має на меті врахувати ці зміни на практиці.

Професія фармацевта в даний час розвивається значними темпами, і нові ролі пропонуються і проголошуються не тільки самою професією, а й іншими медичними професіоналами і національними та міжнародними органами і установами. Ця настанова НАП далекосяжна і досить гнучка, вона повинна зберігати свою актуальність з появою нових ролей.

ВООЗ і МФФ підкреслюють, що ця настанова з НАП призначена для використання національними професійними фармацевтичними асоціаціями, а також національними органами влади та іншими відповідними органами, відповідальними за складання відповідних документів та пов'язаними з ними законами та положеннями у своїх країнах. Вона не є встановленим національним стандартом, але представляє собою керівництво з конкретних досяжних ролей, функцій і видів діяльності, що виконують місію фармацевтичної практики в новому тисячолітті.

За текстом усієї настанови особливе значення надається професійним питанням і ставленню, а благополуччя пацієнта і його добробут мають першорядне значення. Проте, слід зазначити, що вперше вводяться правові, економічні та трудові основи в контексті структури НАП, і це своєчасно, беручи до уваги значні по всьому світу дебати з економічних аспектів ліків, доступу до якісних лікарських засобів, можливості звернення до кваліфікованих медичних працівників, глобальної недостатності робочої сили, збільшення вартості медичної допомоги та застосування нових моделей аптечної практики.

Як ВООЗ, так і МФФ визначають НАП як аптечну практику, яка відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів, щоб забезпечити оптимальну медичну допомогу на засадах доказової медицини. Для підтримки цієї практики необхідно, щоб були створені національна система стандартів якості та настанов.

Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП: Стандарти якості аптечних послуг має наступний зміст:

З історії питання

1. Введення
2. Філософія, що лежить в основі
3. Визначення належної аптечної практики

4. Вимоги належної аптечної практики
5. Встановлення стандартів належної аптечної практики
6. Висновки

З історії питання. Відповідно до переглянутої Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) стратегії з лікарських засобів, прийнятої Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я в 1986 році, ВООЗ організувала дві зустрічі з питання ролі фармацевта у 1988 році в Делі, Індія, і у 1993 році в Токію, Японія. Потім, у травні 1994 року була прийнята резолюція Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я WHA47.12 про роль фармацевта на підтримку переглянутої стратегії ВООЗ з лікарських засобів.

У 1992 р. Міжнародна фармацевтична федерація (МФФ) розробила стандарти аптечних послуг під назвою "Належна аптечна практика у громадських та лікарняних аптеках". Текст належної аптечної практики був також представлений в Комітет експертів ВООЗ з специфікації фармацевтичних препаратів у 1994 році. Відповідно до рекомендацій Комітету експертів ВООЗ та схвалення Радою МФФ у 1997 році, спільний документ МФФ/ВООЗ з належної аптечної практики (GPP) був опублікований в 1999 році в тридцять п'ятому звіті Комітету експертів ВООЗ з питань специфікації фармацевтичних препаратів (ВООЗ Технічний Звіт серія, № 885).

Згодом ВООЗ організувала ще дві зустрічі, присвячені ролі фармацевта, у 1997 році в Ванкувері, Канада і у 1998 році в Гаазі, Нідерланди. Ці зустрічі підтвердили необхідність реформи навчальних фармацевтичних програм і відзначили роль фармацевта в самопомозі та самолікуванні.

У співпраці з ВООЗ перше видання практичного посібника *Розробка аптечної практики – фокус на пацієнта було здійснено у 2006 році*. Даний посібник призначений задовольняти потреби фармацевтів, що змінюються, в якому викладається нова парадигма аптечної практики і представляється, крок за кроком, підхід до фармацевтичної допомоги.

З метою поліпшення стандартів і практики розподілу та використання лікарських засобів за допомогою настанови МФФ/ВООЗ з НАП в якості основи, МФФ запровадила ініціативу з вивчення можливостей для надання технічної допомоги своїм організаціям-членам в Камбоджі, Молдові, Монголії, Парагваї, Таїланді, Уругваї і В'єтнамі в розробці національних стандартів з НАП в пілотному дослідженні з 2005 по 2007 рік. У 2007 році Південно-Східно Азійським фармацевтичним форумом у Південно-Східній Азії була прийнята "Бангкокська декларація з НАП в громадських аптеках" і були викладені зобов'язання асоціацій-

членів щодо підвищення рівня аптечних послуг і професійної практики. Після прийняття настанови НАП у громадських і лікарняних закладах відбулися значні зміни в практиці, прикладній науці і техніці та фармацевтичній політиці, в тому числі були доречними резолюції останньої сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я: WHA54.11 (стратегії ВООЗ з лікарських засобів), WHA54.13 (Зміцнення систем охорони здоров'я в країнах, що розвиваються), WHA55.14 (Забезпечення доступності основних ліків), WHA55.18 (Якість допомоги: безпека пацієнтів), WHA57.16 (зміцнення здоров'я) і WHA60.16 (Раціональне використання лікарських засобів).

Крім того, у 2007 МФФ виступила з ініціативою вивчити необхідність оновлення настанови НАП з урахуванням сучасних стандартів практики та мислення. Робоча група МФФ з НАП вперше зустрілася 15 жовтня 2007 року з метою визначення ключових питань, які необхідно розглянути при перегляді настанови. У 2008 МФФ організувала консультації експертів у Базелі, Швейцарія під час 68-го Всесвітнього Конгресу.

В зустрічі взяли участь 50 учасників, в тому числі Робоча група (РГ) МФФ з НАП, співробітники ВООЗ зі штаб-квартири, представники регіонального бюро ВООЗ для країн Східного Середземномор'я, радники з лікарських засобів з Гани, Нігерії і Об'єднаної Республіки Танзанії, президенти та секретарі шести регіональних Фармацевтичних Форумів, організації-члени МФФ і кілька запрошених експертів. Після цих консультацій РГ МФФ з НАП провела масштабну перевірку існуючих національних стандартів з НАП принаймні в 37 країнах, і встановила часові межі, які можуть дозволити проведенню достатніх консультацій з усіма 120 національними Асоціаціями – членами МФФ, відповідними експертами і ВООЗ. Пропозиція щодо цієї ініціативи була представлена на сорок третьому засіданні Комітету експертів ВООЗ з питань специфікації фармацевтичних препаратів у жовтні 2008 року, а оновлений звіт був представлений Комітету експертів на його сорок четвертому засіданні у жовтні 2009 року.

1 Введення

Здоров'я населення – це основа щастя і благополуччя всіх людей. Перешкодами для хорошого здоров'я є обмежений доступ до якісної медичної продукції, відсутність можливості звернення до медичних професіоналів та медичної допомоги, недостатня кількість працівників у сфері охорони здоров'я, недоступна вартість послуг і низький рівень підготовки медичних працівників.

Лікарські засоби є невід'ємною і важливою частиною медичного обслуговування у всіх культурах і суспільствах. Якщо доступні, часто

ліки стають важливим компонентом багатьох програм профілактики захворювань і практично всіх планів лікування захворювань. Потенційна користь ліків часто не реалізується – існує розрив між доведеною в клінічних дослідженнях ефективністю лікарських засобів та їх фактичною ефективністю на практиці. Причини цього розриву включають проблеми з вибору ліків і дозування, неправильного прийому лікарських препаратів і недотримання пацієнтом призначеного лікування, взаємодії між ліками та ліків з продуктами харчування і побічних ефектів ліків. Крім клінічних проблем, пов'язаних з ліками, є фінансові наслідки. Було підраховано, що вартість проблем, пов'язаних з використанням лікарських засобів, дорівнює або перевищує вартість самих ліків.

Ліки також постійно дорожчають, і їх вартість компрометує доступність медичної допомоги. Управління цінами на медикаменти має вирішальне значення для оптимального використання обмежених ресурсів, щоб максимізувати охорону здоров'я для якомога більшої кількості людей. Неякісні, навмисно пошкоджені, не ліцензовані та підроблені / неправильно марковані / фальсифіковані / контрафактні ліки є серйозною проблемою, яка негативно впливає на здоров'я. Існує необхідність системи забезпечення цілісності ланцюга поставок ліків з метою забезпечення важливими лікарськими засобами для профілактики захворювань і лікування пацієнтів.

Фармацевти¹ – це медичні працівники зі спеціальною освітою і підготовкою, яким доручено їхніми національними або іншими відповідними органами влади (наприклад, штату або провінції) керування розподілом лікарських засобів для споживачів і докладання відповідних зусиль щодо забезпечення їх безпечного та ефективного застосування. Існує також більше визнання того, що самого по собі забезпечення споживачів ліками не достатньо для досягнення цілей лікування.

Для вирішення цих потреб, пов'язаних з ліками, фармацевти беруть більше відповідальності за результати використання лікарських засобів і розвивають свою практику таким чином, щоб надавати пацієнтам більш широкі послуги з використання ліків.

¹ *Фармацевти – це спеціалісти охорони здоров'я, чия професійна відповідальність і підвітність включає забезпе чення того, щоб люди отримували максимальну терапевтичну користь від лікування лікарськими препаратами. Це вимагає бути в курсі подій у фармацевтичній практиці і фармацевтичній науці, професійних стандартах і вимогах, законах та лікарських засобах, досягненнях в галузі знань і технологій, пов'язаних з використанням лікарських засобів.*

Як і медичні професіонали, фармацевти відіграють важливу роль в розширенні доступу до охорони здоров'я та в скороченні розриву між потенційною користю ліків і їх фактичною вартістю, вони повинні бути частиною будь-якої комплексної системи охорони здоров'я. Крім того, все більш складна і різноманітна природа ролі фармацевтів в системі охорони здоров'я і потребах здоров'я населення вимагає безперервної підтримки компетенції фармацевтів як працівників охорони здоров'я, які мають сучасні навички і досвід.

Національні професійні асоціації фармацевтів повинні працювати разом з керівними органами та іншими асоціаціями медичних професіоналів для підтримки фармацевтів у своїх країнах шляхом надання безперервної підтримки в сфері розвитку професійної діяльності, включаючи програми дистанційного навчання, а також створення національних стандартів аптечних послуг та цілей практики.

Ця настанова має на меті описати способи, якими фармацевти можуть поліпшити доступ до медичної допомоги, зміцнення здоров'я та використання лікарських засобів від імені пацієнтів, яких вони обслуговують. Роль МФФ полягає у здійсненні керівництва національними професійними фармацевтичними організаціями, які в свою чергу дають поштовх для створення національних стандартів².

Важливим елементом є обов'язок фармацевтів усього світу сприяти належній практиці на благо тих, кому вони служать. Громадські та інші організації будуть судити про професію фармацевта відповідно того, як представники цієї професії переносять це зобов'язання на практику в усіх установах, особливо в громадських закладах та лікарнях.

Політикою МФФ та ВООЗ є забезпечення керівництва національними професійними аптечними організаціями у розробці своїх національних настанов з НАП. Стан практик в різних країнах різний, і кожна національна професійна фармацевтична організація найкраще може вирішити, що може бути досягнуто і в які терміни.

2. Філософія, що лежить в основі

Місією фармацевтичної практики є сприяння поліпшенню здоров'я і допомога пацієнтам з проблемами здоров'я з метою найкращого застосування лікарських засобів.

² В даному документі термін "національні стандарти" включає в себе закони, правила, стандарти, постанови або інші вимоги, прийняті або оприлюднені офіційним органом, а також керівні принципи, рекомендації чи інші висловлювання професійних аптечних організацій.

Існує шість компонентів цієї місії:

- бути доступними для пацієнтів з або без призначення;
- виявлення та усунення або класифікація проблем зі здоров'ям;
- зміцнення здоров'я;
- забезпечення ефективності лікарських засобів;
- запобігання шкоди від ліків, а також
- прийняття відповідального використання обмежених ресурсів охорони здоров'я.

В громадських закладах фармацевти повинні визнаватися як професіонали охорони здоров'я, у яких пацієнти можуть проконсультуватися з проблем здоров'я. Оскільки медичні товари та послуги можна отримати в аптеці, деякі проблеми можуть бути вирішені в даному пункті надання допомоги. Пацієнтів з проблемами, які потребують додаткових діагностичних заходів або лікування, не доступного в аптеці, можна направити до відповідного медичного працівника або закладу медичної допомоги, наприклад, лікарні. Це потрібно здійснювати в співпраці з медичними працівниками.

Щоб поліпшити використання лікарських засобів, фармацевти несуть відповідальність за багато аспектів застосування лікарських засобів, кожен з яких має важливе значення для досягнення хороших результатів від лікування. Це починається із забезпечення цілісності ланцюга поставок ліків, в тому числі виявлення підроблених/неправильно маркованих/фальсифікованих/ контрафактних лікарських засобів, забезпечення належного зберігання лікарських засобів і якості виготовлення ліків, коли це необхідно. Це також включає забезпечення належного призначення лікарських засобів: дози, схеми і лікарські форми мають бути відповідними, інструкції для застосування – чіткими, запобігати взаємодії ліків і ліків з харчовими продуктами; уникати відомих і передбачуваних побічних ефектів ліків, у тому числі алергії та інших протипоказань, звести до мінімуму непотрібні процедури і враховувати вартість лікарських засобів.

Іншим важливим компонентом цієї місії є допомога пацієнтам і тим, хто вводить ліки зрозуміти важливість застосування лікарських засобів належним чином: у відповідний час, у належній дозі з урахуванням прийому їжі та інших ліків, щоб уникнути побічних ефектів, які можуть виникнути при прийнятті дози і яких можна очікувати після прийому ліків. Моніторинг лікування для перевірки ефективності і побічних ефектів ліків також є важливою частиною процесу застосування лікарських засобів.

3 Визначення належної аптечної практики

НАП – це аптечна практика, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів з метою забезпечення оптимальної медичної допомоги на засадах доказової медицини. Для підтримки цієї практики важливо, щоб були створені національні системи стандартів якості та настанов.

4 Вимоги належної аптечної практики

- НАП вимагає, щоб першим завданням фармацевта в будь-якому закладі було благополуччя пацієнтів.

- НАП вимагає, щоб головним у діяльності аптек було допомагати пацієнтам найкращим чином застосовувати лікарські засоби. Основні функції включають поставку медикаментів та інших медичних товарів гарантованої якості, надання відповідної інформації і консультації пацієнтів, введення ліків, при необхідності, і моніторинг ефекту лікарських засобів.

- НАП вимагає, щоб невід'ємною частиною внеску фармацевта було сприяння раціональному та економічному призначенню, а також відпуску лікарських засобів.

- НАП вимагає, щоб цілі кожного елемента аптечної послуги відповідали потребам пацієнта, були чітко визначені і ефективно доведені до відома всіх учасників.

Мультидисциплінарна співпраця між медичними працівниками є ключовим фактором для успішного поліпшення безпеки пацієнтів.

Для задоволення цих вимог, необхідні наступні умови:

- благополуччя пацієнтів має бути головною філософією, що лежить в основі практики, хоча вважається, що етичні та економічні фактори також важливі;

- фармацевти повинні мати вплив на прийняття рішень щодо використання лікарських засобів. Повинна існувати система, яка дозволяє фармацевтам повідомляти і отримувати зворотний зв'язок про побічні ефекти, проблеми, пов'язані з ліками, медичні помилки, неправильне застосування ліків або зловживання ліками, дефекти в якості продукції чи виявлення контрафактної продукції. Ця звітність може включати інформацію про застосування лікарських засобів пацієнтами або медичними працівниками безпосередньо або через фармацевтів;

- повинні бути встановлені взаємовідносини з іншими працівниками охорони здоров'я, особливо лікарями, як терапевтичне партнерство, що передбачає взаємну довіру і впевненість у всіх питаннях, що стосуються фармакотерапії;

- взаємовідносини між фармацевтами повинні бути такими, як між колегами, які прагнуть поліпшення аптечної служби, а не виступають в якості конкурентів;

- насправді, установи, об'єднання практиків та організаторів аптеки повинні розділити відповідальність за визначення, оцінку та поліпшення якості;

- фармацевт повинен володіти необхідною медичною та фармацевтичною інформацією (наприклад, діагноз, результати лабораторних аналізів та історією хвороби) про кожного пацієнта. Отримання такої інформації стає простіше, якщо пацієнт обирає для користування тільки одну аптеку або якщо ліки, необхідні пацієнту, є в наявності;

- фармацевт потребує об'єктивної всебічної та поточної інформації на засадах доказової медицини про терапію, лікарські препарати та інші продукти медичного призначення, в тому числі потенційну екологічну небезпеку через утилізацію відходів лікарських засобів;

- фармацевт в кожному закладі повинен нести особисту відповідальність за підтримання та оцінку власної компетенції впродовж усієї професійної кар'єри. В той час, як самоконтроль є важливим елементом оцінки, моніторинг національними професійними аптечними організаціями також має важливе значення в забезпеченні підтримання стандартів фармацевтами і дотриманні вимог до безперервного професійного розвитку;

- освітні програми для вступу в професію повинні вивчати наявні і майбутні зміни у фармацевтичній практиці, і

- повинні бути визначені національні стандарти НАП, а практики повинні їх дотримуватися.

На національному рівні або при необхідності (наприклад, на рівні штату або провінції) необхідно встановити:

правову структуру, яка:

– визначає, хто може практикувати в аптеці;

– визначає обсяг фармацевтичної практики;

– забезпечує цілісність ланцюга поставок і якість лікарських засобів.

структуру кадрів, яка:

– забезпечує компетенції співробітників аптек через програми безперервного професійного розвитку (CPD) або безперервної освіти (CE);

– визначає кадрові ресурси, необхідні для забезпечення НАП.

економічну структуру, яка:

– забезпечує достатні ресурси та стимули, які ефективно використовуються для забезпечення діяльності з НАП.

5 Встановлення стандартів належної аптечної практики

НАП включає стандарти, які часто вище стандартів, встановлених національним законодавством. Крім того, законодавство рідко дає точні інструкції про те, як мають надаватись послуги, щоб відповідати вимогам. Тому національні професійні асоціації аптек відіграють певну роль у встановленні стандартів, необхідних для НАП, які включають систему управління якістю і стратегічний план розвитку послуг. Також визнається, що при розробці національних стандартів з НАП увага повинна приділятися як потребам користувачів медичних послуг, так і можливостям національних систем охорони здоров'я для підтримки цих послуг.

Оскільки фармацевтична практика відрізняється між країнами, вона також відрізняється серед локальних практик. Таким чином, стандарти повинні визнавати унікальність кожного аптечного закладу (наприклад, аптек громади і лікарень). Крім того, оскільки лікарські засоби і потреби змінюються, стандарти повинні повідомляти практичним закладам і надавати їм настанови щодо розвитку послуг, які не впливають негативно на еволюційний характер практики. У той же час повинна бути встановлена базова лінія для практик, нижче якої діяльність не може вважатися "аптечною практикою" взагалі і, отже, з якою не можна миритися.

При встановленні мінімуму стандартів НАП, МФФ підкреслює важливість по-перше, визначення ролі, яку відіграють фармацевти в очікуваннях пацієнтів і суспільства. По-друге, відповідні функції і звітність, за які фармацевти несуть пряму відповідальність, повинні бути визначені для кожної ролі. По-третє, виходячи з необхідності продемонструвати компетентність в діяльності на підтримку кожної функції і ролі, повинен бути встановлений мінімум національних стандартів.

Мінімум національних стандартів з кожного виду діяльності ґрунтується на процесах, які повинні бути актуальними і визначатися належним чином відповідно до місцевих потреб аптечної практики і прагнень професії. Всі національні аптечні професійні асоціації повинні також адаптувати свою роль і функції відповідно до своїх власних вимог. Види діяльності, зазначені нижче, можуть бути додатково визначені і виміряні встановленими індикаторами найкращої практики в національному контексті і можуть бути зважені відповідно до пріоритетів діяльності закладу.

Рекомендується, щоб національні професійні аптечні асоціації розглядали наступні ролі, функції і види діяльності фармацевтів, де це необхідно:

Роль 1: Виготовлення, отримання, зберігання, безпека, розповсюдження, застосування, відпуск і утилізація виробів медичного призначення

Функція А: Виготовлення екстемпоральних лікарських засобів і виробів медичного призначення

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні гарантувати, що приміщення для виготовлення лікарських засобів належним чином підготовлені, щоб забезпечити зручність приготування екстемпоральних препаратів і зберігання їх таким чином, щоб звести до мінімуму можливість помилки в прийомі ліків, забезпечити чистоту і безпеку лікарських засобів.

– Фармацевти повинні гарантувати, що лікарські засоби, виготовлені за рецептом лікаря, виготовлені відповідно до прописів і стандартів якості сировини, устаткування, процесів обробки, в тому числі стерильності.

Функція Б: отримання, зберігання і безпека лікарських препаратів і виробів медичного призначення

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти, які відповідають за закупівлі, повинні гарантувати, що процес закупівель є прозорим, професійним та етичним, щоб сприяти справедливості доступу та забезпеченню звітності відповідних керівних і юридичних осіб.

– Фармацевти, відповідальні за закупівлі, повинні гарантувати, що закупівля здійснюється відповідно до суворих принципів забезпечення якості, що неякісні, фальсифіковані, не ліцензовані й підроблені / неправильно марковані / контрафактні лікарські засоби не закуповуються або заборонені в системі.

– Фармацевти, які відповідають за закупівлі, повинні гарантувати, що закупівля підтримується надійною інформаційною системою, яка забезпечує точну, своєчасну та доступну інформацію.

– Фармацевти повинні складати плани з поставок лікарських засобів, яких бракує, а також ліків для надзвичайних ситуацій.

– Фармацевти повинні гарантувати, що належні умови зберігання забезпечені для всіх лікарських засобів, особливо підконтрольних речовин, які застосовуються в аптеці або закладі охорони здоров'я.

Функція В: Розповсюдження лікарських засобів і виробів медичного призначення

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні гарантувати, що всі лікарські засоби, в тому числі зразки лікарських засобів, зберігаються та розповсюджуються із забезпеченням надійності і безпеки.

– Фармацевти повинні створити ефективну систему розповсюдження, яка включає письмову процедуру для швидкого і ефективного вилучення з обігу виробів медичного призначення, які є або підозрюються дефектними або підробленими / неправильно маркованими / фальсифікованими / контрафактними, призначеною особою (особами), відповідальною за вилучення.

– Фармацевти разом з виробниками, оптовими продавцями і урядовими установами (при необхідності) повинні скласти план безперебійної поставки основних лікарських засобів в рамках стратегії готовності до стихійного лиха або пандемії.

– В рамках стратегії готовності до стихійного лиха або пандемії національні регулюючі органи з лікарських засобів можуть вводити нові препарати, які дозволені для продажу з обмеженими даними безпеки, фармацевти зобов'язані бути обізнаними щодо їх безпеки та створити необхідні механізми для моніторингу виникнення побічних ефектів.

Функція Г: Застосування-ліків, вакцин та інших ін'єкційних препаратів

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти мають відігравати важливу роль у виготовленні та застосуванні ліків відповідно до встановлених в їхніх закладах процедур щодо застосування, а також моніторингу результатів застосування ліків.

– Фармацевти повинні відігравати свою роль у навчанні, допомозі і вакцинації таким чином, щоб робити свій внесок у профілактику захворювань шляхом участі у програмах вакцинації, забезпечуючи охоплення вакцинацією і забезпечуючи безпеку вакцин.

– В разі потреби фармацевти повинні брати участь в програмах терапії під безпосереднім наглядом (DOT) в таких областях як лікування наркоманії, ВІЛ/СНІД, туберкульозу та захворювань, що передаються статевим шляхом.

Функція Д: Відпуск виробів медичного призначення

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні гарантувати, що для постачання і відпуску призначених ліків та інших виробів медичного призначення в аптеці є наявними відповідні засоби, навчений персонал, стандартна практика відпуску та процедури документування.

– Фармацевти повинні аналізувати і оцінювати всі отримані паперові або електронні рецепти з урахуванням терапевтичних, соціальних, економічних та правових аспектів призначень перед видачею виробів медичного призначення пацієнту. Де можливо, рекомендується заміна генеричними препаратами.

– Фармацевти повинні гарантувати пацієнту конфіденційність в момент відпуску виробів медичного призначення та повинні забезпечити, щоб пацієнт отримав і достатньо зрозумів надану письмову і усну інформацію задля максимальної користі від лікування.

Функція Е: Утилізація лікарських препаратів і виробів медичного призначення

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні здійснювати регулярний моніторинг інвентаризації лікарських засобів, періодично перевіряти терміни придатності лікарських засобів, включаючи зразки ліків, з подальшим вилученням застарілих запасів.

– Фармацевти повинні забезпечити, щоб вилучені лікарські засоби, включаючи зразки ліків, відразу ж зберігалися окремо для подальшої утилізації і можливості запобігання їх подальшій видачі чи розповсюдженню.

– Фармацевти повинні встановити безпечний спосіб утилізації відходів ліків у лікарні і/або аптеці громади, щоб заохочувати пацієнтів і громадськість повертати прострочені або непотрібні їм лікарські засоби і медичні пристрої. Крім того, фармацевти повинні надавати відповідну інформацію пацієнтам про те, як безпечно утилізувати прострочені або непотрібні їм лікарські засоби.

Роль 2: Забезпечення ефективного ведення медикаментозної терапії³

Функція А: Оцінка стану здоров'я пацієнтів і їх потреб

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні гарантувати, що здоров'я, профілактика захворювань та здоровий спосіб життя включені в процес оцінки і надання медичної допомоги пацієнтам.

– Фармацевти повинні враховувати особливості пацієнта, включаючи рівень освіти, культурні переконання, грамотність, рідну мову та фізичні і розумові можливості при індивідуальній оцінці пацієнта.

Функція Б: Ведення медикаментозної терапії пацієнтів

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні підтримувати доступ до відповідної бази даних, з безпеки, раціонального та економічно ефективного використання лікарських засобів, наприклад, до довідників з лікарських засобів, журналів, національного переліку основних лікарських засобів і настанов зі стандартів лікування.

– Фармацевти повинні гарантувати, що формулярна система (и) лікарських засобів (місцева, регіональна та/або національна) пов'язана з настановами зі стандартів лікування, протоколами та ходом лікування на засадах доказової медицини.

– Фармацевти мають відігравати ключову роль в навчанні тих, хто призначає ліки, з доступу до та доказів з оптимального та належного використання лікарських засобів, включаючи необхідні параметри моніторингу і корективи призначення. У разі необхідності фармацевти повинні надавати консультації та рекомендації тим, хто призначає ліки, з лікарської терапії, у тому числі з вибору відповідного медикаментозного лікування або дозування.

– Фармацевти повинні мати доступ, робити свій внесок і застосовувати всі необхідні клінічні дані та дані пацієнта для координації ефективної медикаментозної терапії, особливо, коли до лікування пацієнта залучено кілька практикуючих лікарів а, в разі потреби, мати можливість втрутитися.

– Фармацевти повинні створити стандартну процедуру дій для направлення пацієнта у разі потреби до лікарів, спеціалістів та інших медичних працівників.

– Фармацевти повинні забезпечити наступність медичної допомоги шляхом передачі інформації про ліки пацієнта при переведенні його в інші підрозділи служби.

Функція В: моніторинг прогресу у пацієнта і результати

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

Послуги з ведення медикаментозної терапії є незалежними, але можуть бути пов'язані із забезпеченням лікарськими засобами

³ *Ведення медикаментозної терапії є самостійною послугою або групою послуг, оптимізація результатів лікування кожного пацієнта.*

– Фармацевти повинні враховувати діагноз пацієнта та його особливі потреби під час оцінки відповіді пацієнта на медикаментозну терапію і втрутитися, якщо це необхідно.

– Фармацевти повинні документувати необхідні клінічні дані та дані пацієнта, з метою оцінювання та моніторингу медикаментозної терапії та відстеження результатів лікування пацієнта.

– Фармацевти повинні контролювати пункт надання медичної допомоги пацієнтам з метою контролю і коригування терапії, коли це необхідно.

Функція Г: Надання інформації про лікарські засоби та питання, що стосуються здоров'я

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні гарантувати, що в кожній аптеці є відповідне місце для обговорення конфіденційної інформації з споживачами і пацієнтами.

– Фармацевти повинні надавати пацієнтам достатню інформацію щодо стану здоров'я, захворювання та ліків для їхньої участі у прийнятті рішень стосовно загального плану лікування. Ця інформація повинна бути спрямована на підтримку дотримання пацієнтами лікування та розширення прав і можливостей пацієнтів.

– Фармацевти мають здійснювати профілактичну діяльність щодо зниження сприйнятливості до протимікробних препаратів шляхом інформування споживачів і тих, хто їх призначає, про належне застосування протимікробних препаратів.

Роль 3: Підтримка і поліпшення професійної діяльності

Функція А: Планування та впровадження стратегії постійного професійного розвитку⁴ для поліпшення поточної та майбутньої діяльності

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні сприймати постійне навчання як довічний процес і бути спроможними продемонструвати, що постійне навчання або безперервний професійний розвиток поліпшують клінічні знання, навички і ефективність.

⁴*Концепція постійного професійного розвитку (CPD) може бути визначена як «відповідальність окремих фармацевтів для систематичного обслуговування, розвиток і розширення знань, навичок і ставлення, для забезпечення постійної компетенції як професіонала, впродовж всієї кар'єри».*

– Фармацевти повинні оновлювати свої знання та навички з додаткових і альтернативних методів лікування, таких як традиційна китайська медицина, харчові добавки, акупунктура, гомеопатія та натуропатія.

– Фармацевти повинні оновлювати свої знання і залучитися у впровадження, де можливо, нових технологій і автоматизації в аптечну практику.

– Фармацевти повинні бути поінформованими і оновлювати свої знання щодо змін в інформації про лікарські препарати.

Роль 4: Сприяння підвищенню ефективності системи медичної допомоги і охорони здоров'я

Функція А: Поширення оціночної інформації про лікарські засоби і різні аспекти самопомоги

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні гарантувати, що інформація для пацієнтів, інших медичних фахівців і громадськості ґрунтується на засадах доказової медицини та є об'єктивною, зрозумілою, не рекламною, точною і адекватною.

– Фармацевти повинні розробляти і/або використовувати навчальні матеріали для програм з управління охороною здоров'я, зміцнення здоров'я та профілактики захворювань, які застосовні до широкого кола пацієнтів різних вікових груп та рівнів грамотності в питаннях здоров'я.

– Фармацевти повинні навчати пацієнтів, як оцінювати і користуватись веб-сайтами або іншими формами медичної інформації (включаючи інформацію про ліки) і заохочувати їх консультуватися з фармацевтом щодо знайденої ними інформації, особливо отриманої з Інтернету.

– Фармацевти повинні допомагати пацієнтам та тим, хто надає їм послуги, отримувати і критично аналізувати інформацію для задоволення їх особистих потреб.

Функція Б: Участь у профілактичних заходах та послугах

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні брати участь у профілактичних заходах зі зміцнення здоров'я населення і профілактики захворювань, тобто в таких областях як відмова від куріння, інфекційні захворювання і захворювання, які передаються статевим шляхом.

– Фармацевти повинні забезпечувати, де це можливо, тестування в пунктах надання допомоги та іншу діяльність зі скринінгу пацієнтів з високим ризиком захворювань.

Функція В: Дотримання національних професійних обов'язків, настанов і законодавства

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

– Фармацевти повинні вжити заходів, щоб гарантувати відповідність положенням національного етичного кодексу для фармацевтів.

Функція Г: Захищати і підтримувати національну політику, яка сприяє поліпшенню результатів щодо охорони здоров'я.

Повинні бути встановлені мінімальні національні стандарти з цих заходів.

Фармацевти повинні допомагати громадським і професійним групам сприяти, оцінювати і поліпшувати здоров'я громадян.

Фармацевти повинні співпрацювати з іншими медичними працівниками в їх зусиллях щодо поліпшення результатів охорони здоров'я.

6 Висновки

Існує чотири головні ролі, де очікується залучення або нагляд фармацевтів з боку суспільства та людей, яким вони служать:

1. Виготовлення, отримання, зберігання, безпека, розповсюдження, застосування, відпуск і утилізація виробів медичного призначення.
2. Забезпечення ефективного ведення медикаментозної терапії.
3. Підтримання та поліпшення професійної діяльності.
4. Сприяння підвищенню ефективності системи медичної допомоги та охорони здоров'я.

Ці ролі можуть змінюватися для кожного фармацевта в залежності від обов'язків, що вони виконують.

Конкретні стандарти НАП можуть бути розроблені тільки в рамках національних професійних аптеках.

Ця настанова рекомендується у вигляді набору професійних цілей, які повинні відповідати інтересам пацієнтів та інших зацікавлених сторін у фармацевтичному секторі. Відповідальність за просування проекту повинна бути покладена на кожен національну професійну аптечну асоціацію. Досягнення конкретних стандартів НАП в кожній країні в рамках цих рекомендацій може потребувати значного часу і зусиль.

Як і медичні працівники, фармацевти зобов'язані розпочати процес негайно.

Контрольні запитання

1. Основні напрямки раціонального застосування лікарських препаратів, що забезпечує ефективність та безпеку лікарської терапії.

2. Чинні законодавчі та нормативні акти, що регламентують права та обов'язки фахівця з перевірки правильності прописування рецептів і відпуску ліків різних фармакотерапевтичних груп.

3. Напрямки діяльності провізора, що пов'язані з забезпеченням безпечного, ефективного та економічного самолікування

4. Напрямки діяльності провізора, що пов'язані з застосуванням безрецептурних лікарських препаратів

Тема 8 Належна практика для національних лабораторій контролю лікарських засобів (Good Practices for National Pharmaceutical Control Laboratories) – GPCL/WHO

8.1 Державний контроль якості ЛЗ

Поняття «державний контроль якості та безпеки ЛЗ» відоме у всіх країнах із розвинутою державною організаційною структурою захисту громадянина. Головна ідея контролю якості та безпеки ЛЗ ґрунтується на факті, що ЛЗ – засоби, які значною мірою впливають на здоров'я та життя великої кількості людей. При цьому пацієнти позбавлені об'єктивної можливості самостійно переконатися в ефективності, якості та безпеці ЛЗ. Споживач отримує від держави гарантію, що її здоров'ю не буде завдано шкоди продукцією, яка перебуває під контролем.

Вперше законодавчо роль держави в контролі за якістю ЛЗ була позначена в 1807 р. Сенатом Росії: «Торгівля аптекарів є відмінна від інших пологів торгівлі за важливістю речей, які складових; вона ... повинна перебувати... під найближчим наглядом уряду».

Основою державного контролю за якістю та безпекою ЛЗ у розвинених європейських країнах є системи ліцензування та реєстрації, засновані на дотриманні вимог належних практик (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP та ін.)

В Україні створено та розвивається система гарантування та посвідчення якості ЛЗ – це інфраструктура державних органів та установ, які здійснюють виконавчу державну владу, державний нагляд та науково-експертні функції при розробці, реєстрації, ліцензуванні, впровадженні у виробництво та серійне виробництво ЛЗ. Державний контроль якості - сукупність організаційних та правових заходів, спрямованих на дотримання суб'єктами господарської діяльності незалежно від форм власності та підпорядкованості вимог законодавства щодо забезпечення якості ЛЗ.

Державний контроль за якістю ЛЗ здійснюється органами виконавчої державної влади в межах повноважень, визначених законодавством України.

Органи державного контролю

Спеціальним органом державного контролю якості ЛЗ є **Державна інспекція контролю якості лікарських засобів (ДІКК ЛЗ МОЗ України**, якій безпосередньо підпорядковані державні інспекції з контролю якості лікарських засобів у всіх регіонах України.

В даний час практично всі лабораторії ДІКК безпосередньо підпорядковані ДІКК як у центрі, так і на місцях. Тому організація, якій підпорядкована лабораторія, не може не повірити висновку лабораторії. У

такій структурі закладено певний конфлікт інтересів, що може спричинити недостатню об'єктивність окремих результатів аналізів. Одним із негативних прикладів може бути закупівля недостатньо апробованого, але дешевого ЛЗ на тендері. Це стосується як підлеглих ДІКК лабораторій, так і лабораторій, з якими співпрацює ДІКК.

В даний час ДІКК співпрацює з 7 лабораторіями.

1 Центральна лабораторія аналізу якості ЛЗ.

2 Лабораторія фармакопейного аналізу Державного підприємства Науково-експертний фармакопейний центр» (ДП НЕФЦ).

3 Державна науково-дослідна лабораторія контролю якості лікарських засобів Інституту гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України.

4 Міжнародна лабораторна об'єднана група.

5 Лабораторія фармацевтичного аналізу Державного фармакологічного центру (ГФЦ).

6 Державна лабораторія контролю якості лікарських засобів Інституту фармакології та токсикології АМН України.

7 Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Статус цих лабораторій не цілком визначений, тобто при виникненні розбіжностей між лабораторією, що співпрацює з ДІКК, та компанією, що просуває той чи інший препарат, розбіжності розглядатимуться не в судовому, чітко визначеному порядку, а в режимі «ручного управління».

ДІКК очолює Головний державний інспектор України – заступник міністра МОЗ України, якого призначає та звільняє Президент України. Положення про ДІКК затверджується КМУ.

Державний контроль за дотриманням умов виробництва ЛЗ здійснюють Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення (Держлікслужба) та уповноважені нею державні органи.

8.2 Основні принципи GPCL

Україна має власне законодавство та здійснює законотворчість самостійно. Проте, на думку представників багатьох міжнародних організацій, права пацієнта на отримання якісного забезпечення ЛЗ стоять трохи вище за право однієї окремо взятої держави на суверенну законотворчість. Відповідальні фахівці ДІКК та Держлікслужби у нормотворчій роботі керуються рекомендаціями ВООЗ та вимогами ЄС.

Рекомендації ВООЗ щодо організації роботи державних лабораторій контролю якості ЛЗ знайшли відображення у документах:

- Good Laboratory Practice in governmental drug laboratories. WHO TRS 748, Annex 1. Geneva, 1987;

- Проект Good Drug Quality Control Laboratories Practices (GDLP); WHO, QAS/EC/99/5. Geneva, 1999;

- Good Practices for National Pharmaceutical Control Laboratories (GPCL). WHO TRS 902, 2002;

Таким чином, ВОЗ розробила та видала як офіційні рекомендації документ «Належна практика для національних лабораторій контролю лікарських засобів (WHO TRS 902, 2002)» (GPCL), перекладений українською мовою у 2002 р.

Керівництво GPCL є рекомендацією щодо планування, управління, контролю та документування досліджень ЛЗ, які забезпечують отримання надійних та достовірних результатів.

Суть належної практики залишилася незмінною, проте ці рекомендації помітно відрізняються від попередніх (1987), які раніше використовувалися під час підготовки законодавчих та нормативних актів України. GPCL — це рекомендації щодо планування, управління, контролю та документування досліджень ЛЗ, які забезпечують отримання надійних та достовірних результатів та в більшості країн мають офіційний статус.

Рекомендації стосуються аналізу активних інгредієнтів, ексципієнтів та фармацевтичних препаратів. Особливу увагу ВОЗ приділяє країнам з обмеженими ресурсами, які хочуть започаткувати державну фармацевтичну контрольну лабораторію або планують модернізувати існуючу.

Багато рекомендацій стосуються проведення контролю якості ЛЗ фармацевтичними виробниками. Виробники проводять поточне тестування зразків активних інгредієнтів або обмеженої кількості фармацевтичних продуктів, тоді як офіційні (уповноважені) контрольні лабораторії теоретично можуть мати справу з усіма ЛЗ, що є на ринку. Тому лабораторії мають використовувати ширший діапазон методів тестування.

Керівництво GPCL містить глосарій з базовими визначеннями термінів: «активний фармацевтичний інгредієнт», «серія», «лікарський засіб», «виробник», «фармацевтичний ексципієнт», «забезпечення якості», «контроль якості» тощо. персоналу лабораторій, поділу лабораторій на лабораторії першого та другого (середнього) рівня, крім того, наведено докладний список обладнання, необхідного для функціонування цих лабораторій.

Основне положення GPCL: дані про присутніх на ринку ЛП мають бути точними, достовірними, доказовими. Наприклад, новостворений розділ

"Записи" містить такий пункт: «попередні спостереження, розрахунки, отримані дані тощо повинні зберігатися протягом певного часу відповідно до національних вимог».

У розділі «Обладнання для обробки даних» є дуже суттєві вимоги до обладнання (комп'ютерів та комп'ютерних систем) та програмного забезпечення, яке застосовується для проведення досліджень та фіксації їх результатів, а також обладнання для автоматичного тестування та калібрування та ін.

Не менш важливі розділи, що з'явилися: «система якості», «контроль за документацією», «записи», «приміщення», «калібрування, валідація та перевірка обладнання», «відстеження вимірювань» і т.д.

Спеціальна увага в керівництві приділена забезпеченню правильного та ефективного функціонування лабораторії. Планування та майбутнє фінансування мають надавати можливість підтримувати адекватну інфраструктуру лабораторії, у тому числі енергетичне забезпечення. Слід розробити заходи та процедури (у разі виникнення непередбачених проблем із постачанням), які забезпечать продовження роботи лабораторії у таких випадках.

Зрозуміло, що дотримання вимог GPCL коштує недешево. Так, лабораторія Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу створювалася протягом майже 2 років і коштувала приблизно 3 млн. дол.

Тим не менш, застосування навіть найсучаснішого обладнання недостатньо для відповідності лабораторії вимогам GPCL, оскільки для цього необхідні кваліфікований персонал, організація роботи, стандартні операційні процедури та все те, без чого неможливо отримати належну якість аналізів ЛЗ.

Лабораторії контролю ЛЗ займають важливе місце у національних системах, що регулюють розробку, випробування, реєстрацію, виробництво та реалізацію ЛЗ. Висновки лабораторій щодо відповідності перевірених зразків вимогам аналітичних специфікацій є основою до дії регулюючих органів з реєстрації ЛП, ліцензування виробників, заборони реалізації окремих або всіх серій препаратів. Залежно від національної політики у сфері ЛП, функціонування системи контролю якості в різних країнах може мати свої особливості. Перед лабораторіями можуть стояти різні завдання, однак за основними положеннями в роботі лабораторії повинні керуватися загально визнаними у світі рекомендаціями GPCL щодо планування, проведення документального оформлення та правильної оцінки результатів, отриманих під час лабораторних

досліджень. У більшості країн світу виконання цих рекомендацій мають офіційний статус, що забезпечує якісне виробництво та отримання надійних та правильних результатів аналізу ЛП.

Слід наголосити, що будь-яка лабораторія з аналізу ЛЗ несе велику відповідальність за отримані результати та зроблені на їх підставі висновки про відповідність перевірених зразків вимогам їх специфікацій. Необхідно бути впевненим, що отримані в лабораторії результати точно відображають властивості зразків, що аналізуються (рис. 8.1).

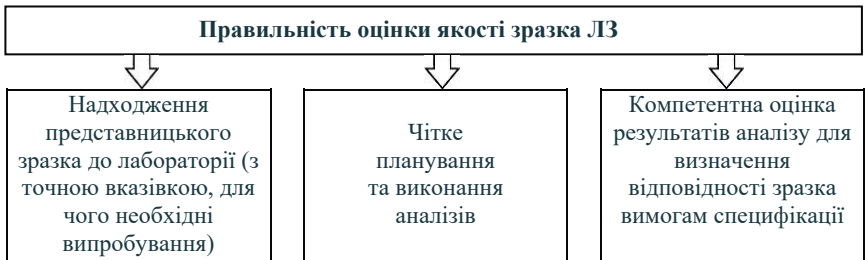


Рисунок 8.1 – Фактори, що впливають на правильність оцінки якості зразка ЛЗ

Лабораторія повинна мати персонал з необхідною освітою, підготовкою та технічними знаннями або досвідом роботи для виконання покладених на нього функцій (рис. 8.2). Персонал має бути вільним від будь-якого конфлікту інтересів та тиску, які можуть впливати на якість отриманих результатів.

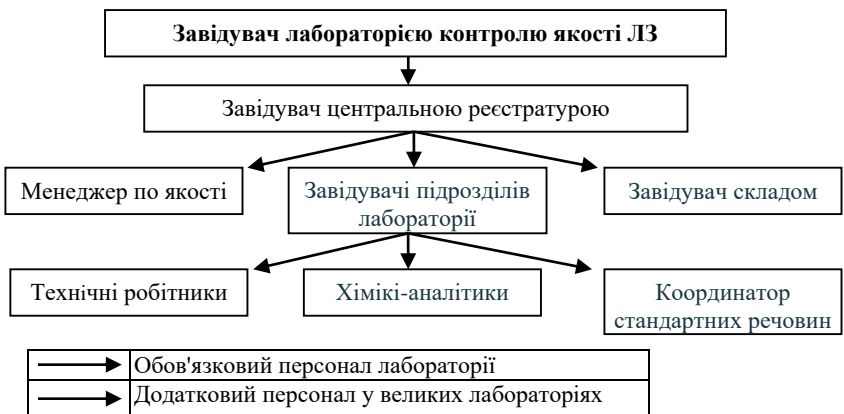


Рисунок – 8.2 – Адміністративна структура лабораторії якості ЛЗ

Завідувач лабораторії повинен бути високопрофесійним працівником із всебічний досвід з аналізу ЛЗ та керівництва контрольною фармацевтичною лабораторією в регульовальному секторі чи промисловості. Завідувач лабораторії також несе відповідальність за рекомендації щодо проведення будь-яких регулюючих дій у випадках невідповідності аналізованих зразків вимогам специфікації.

Особливі функції керівника полягають у гарантуванні того, що:

- весь ключовий персонал має необхідну компетентність та відповідний ступінь відповідності;
- періодично переглядаються чинні процедури кадрового забезпечення, керівництва та проведення навчання;
- розробляються процедури самоперевірки для операторів приладів;
- будь-які наркотичні засоби зберігають в умовах, встановлених законодавством, під контролем уповноваженої особи тощо.

Завідувач центральної реєстрації повинен отримати широкий досвід аналізу ЛС і відповідати за:

- отримання та зберігання записів за всіма отриманими зразками та супроводжуючим документом;
- контроль за направленням їх за окремими підрозділами;
- контроль за ходом аналізу та видам остаточних звітів;
- у разі необхідності – упорядкування та оцінку результатів тестування для кожного аналізу.

Аналітики повинні бути з вищою освітою з фармакології, аналітичної хімії, мікробіології чи інших відповідних дисциплін і з необхідними знаннями, навичками та здатністю в достатній мірі виконувати завдання, надані їм керівництвом, а також консультувати штат техперсоналів.

Штат медичного персоналу повинен мати диплом техніки або професійного училища за спеціальністю.

Комірник, який відповідає за збереження центрального складу, повинен мати відповідну компетентність і бути навченим обережному обходженню з хімічними реагентами та матеріалами.

Менеджер по якості призначається керівництвом і є відповідальним за функціонування системи забезпечення якості лабораторії.

Незалежно від розмірів державна лабораторія контролю якості ЛС повинна мати центральну реєстрацію зі своїми функціями.

У великих лабораторіях є додатковий персонал: завідуючі різними підрозділами, координатор за стандартними речовинами.

Обов'язковою умовою для національної лабораторії контролю якості ЛЗ є наявність бібліотеки специфікацій, то є перелік усіх іменованих АНД (фармакопеї, ФС, нормативні документи, специфікації, інструкції та ін.). Попередні редакції АНД слід оперативно вилучати з роботи лабораторії.

Керівництво лабораторії встановлює, підтримує і підтримує систему якості, яка відповідає сфері її діяльності, щоб дати можливість забезпечити відповідну якість отриманих результатів тестування. Елементи цієї системи документуються в керівництві за якістю, яка повинна мати як мінімум наступні розділи:

- структуру лабораторії (організаційну схему);
- операційні та функціональні види діяльності, що мають відношення до якості, описані таким чином, щоб кожен співробітник отримав ступінь і міру своєї;
- загальні внутрішні процедури забезпечення якості;
- посилання на конкретні процедури, що відносяться до забезпечення якості для проведення кожного випробування; детальний опис мір, достатніх для здійснення зворотного зв'язку та проведення коригуючих дій у разі виявлення суперечностей при проведенні випробувань;
- процедури поведінки зі скаргами;
- схему руху зразків;
- детальну інформацію про проведення аудиту та перевірку якості системи;
- інформація про кваліфікацію, яку повинен мати персонал;
- інформація про попередній і поточному навчанні персоналу.

Обов'язковим вимогою до якості лабораторії ЛС є наявність переліку рекомендованих стандартних операційних процедур (СОП).

Лабораторія повинна мати приміщення відповідного розміру, споруди та місцезнаходження, належні умови роботи (світло, температура тощо). Кімнати або площі зберігання досліджуваних зразків повинні бути відокремлені від кімнат або площ, де знаходяться системи тестування. Для забезпечення зберігання зразків, архівних зразків, реактивів, лабораторного обладнання та стандартних речовин, лабораторія повинна містити окремі приміщення центрального складу. Доступ до архіву має бути обмежений певними особами.

На 31-му засіданні Експертної ради ВООЗ зі специфікацій фармацевтичних препаратів затверджено керівництво з відбору зразків ЛЗ, виготовлених промисловістю. Важливим моментом є забезпечення тісної співпраці з тими, хто передає зразки.

Фармацевтичні інспектори, які часто передають зразки на розгляд, повинні звернути увагу, що кількість зразків має бути достатньою для забезпечення проведення у разі потреби кількох повторних досліджень та для зберігання архівних зразків.

Загальним підходом є розподіл відібраних зразків на три частини, причому їх слід опечатати та внести до Центрального реєстру. У тих випадках, коли підозрюється невідповідність зразка вимогам специфікації, у лабораторії зберігається два зразки, а третій у виробника. Перший зразок тестується відповідно до специфікації. Якщо зразок не відповідає її вимогам, а виробник не погоджується з отриманими результатами, то третій зразок аналізується у присутності відповідного фахівця виробника. Другий зразок аналізується у разі розбіжності отриманих результатів. Лабораторія повинна мати план відбору зразків та внутрішні процедури для відбору зразків, призначені для виконання всіма аналітиками та техніками у лабораторії. Архівні зразки зберігаються не менше 6 міс, якщо встановлено їхню вимогу специфікації, і не менше 12 міс. або до кінця терміну придатності, якщо встановлено невідповідність вимогам специфікації.

Стандартну форму спрямування ЛЗ на аналіз слід заповнювати під час відбору зразків та супроводжувати кожен зразок, переданий до лабораторії.

Зразок слід зберігати належним чином доти, доки не буде отримана вся відповідна документація.

8.3 Європейські стандарти атестації та акредитації лабораторій

Атестація лабораторії – визнання компетентності лабораторії за критеріям атестації.

Свідоцтво про атестацію – документ, який видається Держслужбою за результатами атестації та засвідчує компетентність лабораторії.

Акредитація лабораторії – визнання незалежності та компетентності лабораторії у проведенні конкретних видів робіт за критеріями акредитації. Свідоцтво про акредитацію – документ, який видається Держслужбою за результатами акредитації та засвідчує незалежність та компетентність лабораторії.

Європейські стандарти EN серії 45000 регламентують діяльність контрольно-випробувальних лабораторій, органів із сертифікації та виробника при заяві про відповідність продукції. Вони охоплюють випробування, сертифікацію та акредитацію:

- EN 45001: Загальні вимоги щодо діяльності випробувальних лабораторій. 6 EN 45002: Загальні вимоги щодо оцінювання (атестації) випробувальних лабораторій;

- EN 45003: Загальні вимоги до органів акредитації лабораторій.

Вони розроблені для країн-членів ЄС та країн-членів Європейської асоціації вільної торгівлі (EFTA). Це організаційно-методичні документи щодо діяльності випробувальних лабораторій, органів з сертифікації продукції, систем якості та атестації персоналу, а також визначальні дії виробника, який вирішив заявити про відповідність своєї продукції вимогам стандартів.

Акредитація та атестація лабораторій контролю якості ЛЗ здійснюється Держслужбою відповідно до «Порядку проведення атестації та акредитації лабораторій контролю якості та безпеки лікарських засобів», затвердженого наказом МОЗ України від 14.01.2004 р. № 10, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України від 30.2004 р. № 130/8729.

Базові документи, що використовуються при розробці «Порядку проведення акредитації», наведено на рис. 8.3.

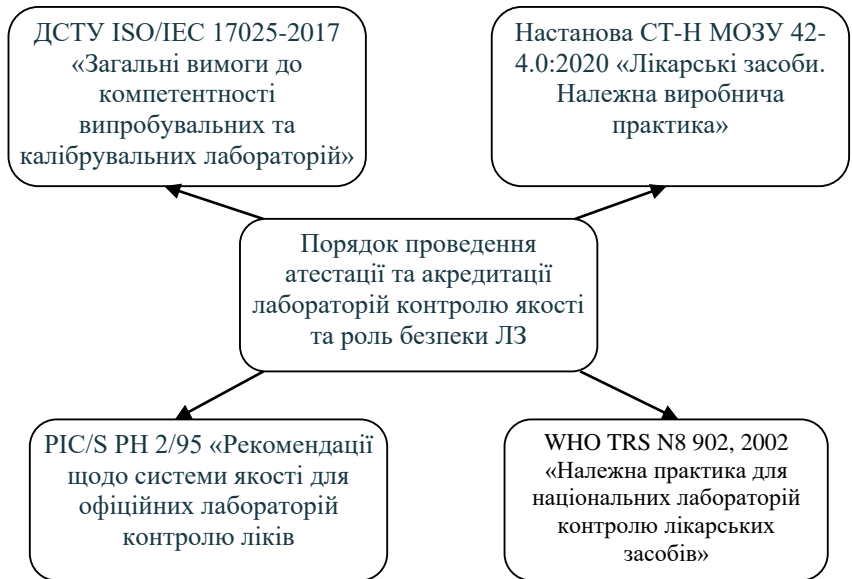


Рисунок 8.3 – Перелік базових документів, що використовуються при розробці порядку проведення атестації та акредитації лабораторій контролю якості та безпеки ЛЗ

Для лабораторій, які функціонують у складі суб'єктів господарювання, відповідність положенню керівництва про організацію контролю якості та безпеки під час виробництва лікарських засобів та рекомендацій ДСТУ ISO/IEC 17025-2017 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» (за винятком вимог лабораторій), які погоджені із положеннями керівництва. Для інших лабораторій — відповідність рекомендаціям ДСТУ ISO/IEC 17025-2017 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» (за винятком вимог до компетентності калібрувальних лабораторій), які узгоджуються з рекомендаціями PIC/S 5 офіційних лабораторій контролю ліків» та рекомендаціями ВООЗ «Належна практика для національних лабораторій контролю лікарських засобів» (WHO TRS N 902, 2002) (GPCL) щодо організації незалежного лабораторного контролю ЛЗ.

Критерії акредитації лабораторії

- Відповідність критеріям атестації;
- юридична та фінансова незалежність від виробників, споживачів та розробників ЛЗ.

Процедура атестації та акредитації включає такі етапи:

- подання заяви на атестацію чи акредитацію;
- Здійснення обстеження;
- ухвалення рішення про видачу свідоцтва;
- Оформлення та видача свідоцтва.

Програми професійного тестування лабораторій (ППТ)

Відповідно до європейських стандартів для оцінки компетенції лабораторій контролю якості застосовуються процедури їхньої незалежної перевірки. Цій меті служать ППТ. Відповідно до європейських стандартів ППТ — обов'язковий елемент системи зовнішнього контролю якості роботи лабораторій у країнах ЄС. Лабораторії ДІКК є учасниками ППТ з 2001 р.

8.4 Фармакопеї: міжнародна, європейська, національна

ЛЗ є об'єктами спеціальних стандартів, що визначають вимоги до їх якості, – АНД, фармакопейних статей (специфікацій). Невипадково саме ці документи беруть початок у далекій історії: важливість дотримання якості ЛЗ усвідомлювали ще у минулому. Фармакопею можна вважати не лише першим стандартом у галузі ЛЗ, а й у медицині загалом.

Слово це походить від грецького *pharmakopoeia* – мистецтво виготовлення ЛЗ. Сьогодні термін «фармакопея» розуміють ширше. Фармакопея – збірка стандартів, положень та нормуючих вимог. Ґрунтуючись на результатах наукових досліджень, фармакопея

відображає умови, в яких розвиваються та вдосконалюються фармацевтична наука та практика. Сьогодні практично всі країни мають свої національні чи регіональні фармакопеї.

Вперше фармакопею було видано 1546 р. у Франції. У Росії її з'явилася XVI в. у рукописному варіанті. Перша друкована фармакопея, випущена 1765 р., називалася «Польова фармакопея», згодом «Військові фармакопеї» випускали 1779, 1782, 1797 р.

Також видавали морську фармакопею, вона мала назву «Аптека для Російського флоту», були також «Фармакопеї для бідних», «Придворна фармакопея». Єдина громадянська фармакопея Росії була вперше видана в 1778 р. Усі фармакопеї видавалися латинською мовою і були призначені для вузького кола фахівців. Фармакопея російською вийшла в 1866 р., започаткувавши порядкову нумерацію російської і потім радянської фармакопеї.

Початковою точкою системи контролю якості ЛЗ можна вважати видання Аптекарського Наказу (перша половина XVII ст.), в якому обумовлювався контроль якості ЛЗ, що виготовляються. Пізніше спеціальним указом Сенату було запроваджено вимогу обов'язкової експертизи нових ЛЗ.

Видання Аптекарського Статуту (1789) також встановило ставлення до якості субстанцій та препаратів: «Аптекар повинен мати добрі, свіжі до вживання і придатні до витрати пропорційні запаси: і з них готувати складні потрібні ліки, в такій лише кількості, щоб вони, більше сподівання зіпсувавшись, не завдали ні збитку, ні шкоди ближньому». Причому під час виготовлення ЛЗ вже тоді наказувалося слідувати російської денпенсаторії. Цим самим Статутом передбачалося ведення реєстру дозволених до застосування ЛЗ. Пізніше була встановлена обов'язковість надання даних про склад нової ЛЗ Медичній раді, яка на підставі хімічних досліджень мала оцінити його корисність і сферу застосування. Також були визначені критерії дозволу медичного застосування нових ЛЗ: оригінальність, перевага та ефективність дії та ціна. Наприкінці XIX – на початку XX ст. в Росії з розвитком промислового виробництва ЛЗ були розроблені та затверджені «Правила про умови, порядок дозволу та про влаштування фабрик, лабораторій та спеціальних відділень хімічних заводів для виготовлення складних фармацевтичних препаратів».

За роки існування Радянської Росії вийшло 5 видань фармакопеї. До 1971 р. якість ЛЗ регламентувалося міжреспубліканськими технічними умовами, Тимчасовими міжреспубліканськими технічними умовами та монографіями ГФ. Потім галузевим стандартом були введені в дію

тимчасові фармакопейні статті (ФФ), фармакопейні статті (ФС) та загальні фармакопейні статті (ФС) ГФ.

Міжнародні фармакопеї (МФ)

У зв'язку з розвитком широкого обміну між країнами товарами, у тому числі і ЛЗ, виникла потреба розробки Стандартів на міжнародному рівні. Однією з основних міжнародних стандартів є МФ, яка встановлює прийнятні стандарти чистоти та якості фармацевтичних товарів, що надходять міжнародний ринок. Ці стандарти доступні для прийняття країнами-членами ВООЗ відповідно до статуту ВООЗ. Національні фармакопеї ґрунтуються на складних методах аналізу, які потребують дорогого обладнання та висококваліфікованого персоналу. Однак ці методи неприйнятні у країнах із нерозвинутою економікою. Методи МФ більш прості та низьковитратні. Таким чином, МФ значною мірою є альтернативою деяким широко застосовуваним національним і регіональним фармакопеям.

Основна мета МФ — пристосуватися до потреб країн, що розвиваються, пропонуючи надійні стандарти якості на основі класичних методик, тим самим забезпечуючи державні гарантії якості ЛП.

Європейська фармакопея (ЄФ) введена в дію у 1964 р. під егідою Ради Європи. Директива ЄС від 20.05.1975 р. визначила монографії ЄФ обов'язковими при складанні досьє на отримання торгової ліцензії (тобто під час реєстрації ЛЗ). ЄФ є одним із механізмів функціонування інтегрованої системи контролю якості ЛП.

Мета ЄФ – сприяння збереженню суспільного здоров'я за допомогою забезпечення громадських стандартів, що регламентують якість ЛП. Ці стандарти повинні забезпечувати безпеку застосування ЛП та усувати бар'єри в міжнародній торгівлі.

Основні функції ЄФ. Монографії ЄФ та інші положення розроблені для того, щоб відповідати потребам:

- 1) органів контролю ЛП;
- 2) органів контролю якості ЛП;
- 3) виробників вихідних речовин та ЛП.

Крім цього, є додаткові функції ЄФ. Наприклад, створення процедури сертифікації відповідності монографії ЄФ, що підтверджує, що, наприклад, для даного способу синтезу речовини монографія ЄФ забезпечує задовільний контроль за домішками.

ЄФ містить монографії щодо таких продуктів, як активні інгредієнти, допоміжні речовини, радіофармацевтичні препарати, вакцини та препарати, до складу яких входять компоненти рослинного походження. При поданні заявки на отримання торгової ліцензії на ЛП

частина документів, що підтверджують якість цих продуктів, може бути замінена посиланнями на відповідну монографію

Таким чином, завдяки посиланням на монографії ЄФ обом сторонам, що подає заявку та ліцензійному органу, не потрібно витратити додаткових зусиль.

ЄФ зазнала певних змін та її вдосконалення поряд з роботою, яку проводить Європейський департамент якості лікарських препаратів, формує комплексну систему, мета якої полягає у забезпеченні якості вихідних речовин та ЛП. Ця система надає:

- монографії для здійснення контролю якості вихідних речовин та ЛП;
- довідкові матеріали та всю іншу інформацію, необхідну для проведення тестування;
- систему для сертифікації відповідності даної субстанції монографії ЄФ;
- інформацію про принципи, що використовуються у процесі розробки монографій (технічний посібник);
- інформацію про проекти монографій, перегляд їх або про інші питання, що становлять інтерес у контексті ЄФ («Pharmeuropa»);
- мережа європейських офіційних контрольних лабораторій.

Державна фармакопея України

Державна фармакопея України, або ДФУ – правовий акт, що містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів.

Україна єдина серед країн колишнього СРСР має свою національну Фармакопею – ДФУ 1-го видання (ДФУ 1), яку введено в дію з 1 жовтня 2001 р. Розробником ДФУ є Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» під керівництвом доктора хімічних наук Олександра Гризодуба. У розробці, рецензуванні й доопрацюванні загальних статей і монографій ДФУ взяли участь провідні спеціалісти вищої школи, академічних і галузевих інститутів, контролюючих органів, фармацевтичних підприємств, фармацевтична громадськість.

ДФУ гармонізована з Європейською Фармакопеею, що відповідає курсу України на інтеграцію до ЄС та її статусу спостерігача у Європейській Фармакопеї (з 1998). Тому загальні статті та монографії ДФУ складаються із двох взаємозалежних частин – європейської, ідентичної відповідній статті Європейської Фармакопеї, і національної, що враховує специфіку сучасного стану фармацевтичного виробництва України. Національна частина не суперечить європейській, а містить додаткові вимоги до ЛП, які не випускаються за умовами належної

виробничої практики (GMP), встановленими у ЄС. У національну частину включені також додаткові інформаційні матеріали та альтернативні методики. ДФУ містить такі розділи: «Загальні зауваження», «Методи аналізу», «Реактиви», «Загальні тексти», «Загальні статті на лікарські форми», «Загальні монографії», «Монографії», «Гомеопатичні лікарські засоби» тощо. Для збереження гармонізації з Європейською Фармакопеею, яка щорічно доповнюється, проводиться доповнення ДФУ.

На даний момент є 4 доповнення ДФУ 1-го видання (2001-2011 рр.) та 5 доповнень ДФУ 2-го видання (2014-2021 рр.).

Таким чином, монографії та загальні статті ДФУ містять вимоги ЄФ та національні вимоги. Ця схема побудови обумовлена тим, що обов'язковою вимогою ЄФ є виробництво ЛЗ в умовах GMP, що передбачають досить високий рівень вимог до якості ЛЗ та валідації виробництва. У зв'язку з цим ці вимоги не дублюються в ЄФ. Просте застосування ЄФ без GMP означає у багатьох випадках значне ослаблення вимог до якості ЛЗ навіть у порівнянні з вимогами ГФ ХІ видання. Введення додаткових національних вимог до якості ЛЗ компенсує відсутність СМР на підприємствах. Ці вимоги не суперечать європейській частині, а лише доповнюють їх чи є жорсткішими. Зокрема, встановлюються вимоги до допусків для всіх лікарських форм, альтернативні методики контролю якості. Особливо застережено, що національні вимоги не застосовуються до ЛЗ, що випускається в умовах GMP ЄС.

ДФУ видання не містить монографій на готові лікарські форми, як і ЄФ.

Особливістю монографій ДФУ є використання стандартних зразків, без яких її існування неможливе. Розробка ДФУ вимагає створення в Україні системи СО — фармакопейних СО (ФСО) та робочих СО (РСО) підприємств.

Створення національних фармакопей у всіх державах СНД є складною проблемою, оскільки потрібен штат висококваліфікованих фахівців у різних галузях фармацевтичної науки, наявність високотехнологічних лабораторій, а також наявність засобів, необхідних для проведення експериментальної апробації методів оцінки якості Тому питання про підготовку Фармакопеї країн СНД своєчасне та актуальне. На засіданні Міждержавної комісії зі стандартизації, реєстрації та контролю якості лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичної техніки держав-учасниць (травень 2002 р.) прийнято рішення про організацію роботи зі створення Фармакопеї СНД. На прохання низки країн СНД підготовлено ДФ України російською мовою. Оскільки всі статті ДФУ ґрунтуються на ЕФ, то ДФУ суттєво відрізняється від ГФ ХІ.

ДП НЕФЦ розроблено схему складання статті ДФУ (основного тексту статті або перекладної монографії ЕФ та додаткової частини), де знаходяться всі необхідні додаткові тести, інформаційні матеріали.

У ДФУ використовуються відмінні від ГФ XI зразки кольоровості, системи назв титрованих розчинів та ін. Тому в текстах всіх АНД необхідно наводити посилання лише на ДФУ. Паралельні посилання ГФ XI неприпустимі.

Контрольні запитання

1. Державний контроль якості ЛЗ
2. Органи державного контролю
3. Основні вимоги GPCCL
4. Адміністративна структура лабораторії якості ЛЗ
5. Європейські стандарти атестації та акредитації лабораторій
6. Фармакопеї: міжнародна, європейська
7. Державна фармакопея України

Тема 9 Належна регуляторна практика (Good Regulatory Practice) – GRP

9.1 Основні принципи належної регуляторної практики

У більшості країн світу вимоги належних практик застосовують як регуляторні вимоги, які є обов'язковими для суб'єктів фармацевтичного сектора на етапах розроблення, дослідження, виробництва, зберігання, реалізації ЛЗ. Однак, належні практики мають бути застосовані не тільки до суб'єктів, але і до уповноважених органів, які здійснюють експертні, наглядові та контрольні функції за діяльністю, пов'язаною з обігом ЛЗ на всіх етапах життєвого циклу. У другій редакції керівництва ВООЗ «Видача дозволів на маркетинг лікарських засобів з акцентом на багатоджерельні (генеричні) продукти» опубліковано принципи та правила належної регуляторної практики, яких повинні дотримуватися національні регуляторні органи у сфері регулювання обігу лікарських засобів.

При здійсненні регуляторних функцій мають реалізовуватися підходи належної регуляторної практики, що базуються на принципах відкритості, прозорості, гнучкості, узгодженості діяльності уповноважених органів та експертних організацій, що здійснюють регуляторні функції, з використанням сучасних стратегій менеджменту

На сучасному етапі від суб'єктів фармацевтичного сектора вимагається узгодженість вимог виконання принципів та правил GXP з організацією роботи регуляторних органів відповідно до належної регуляторної практики (GRP) на основі міжнародних підходів, зокрема з документами Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для застосування людиною (ICH) – Q8 (Фармацевтична розробка), Q9 (Управління ризиками для якості) і Q10 (Фармацевтична системи якості).

Належна регуляторна практика (GRP) – принципи та правила щодо регуляторної діяльності, які застосовуються Міністерством, уповноваженими органами та експертними установами з метою забезпечення ефективності, безпеки, якості та доступності лікарських засобів.

Державне регулювання обігу лікарських засобів є одним з пріоритетних завдань держави, що спрямоване насамперед, на забезпечення права громадян на охорону здоров'я та сприяння розвитку фармацевтичного сектору як невід'ємної складової економіки країни.

Законом України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності» закріплено шість принципів, на яких

повинна ґрунтуватися вся регуляторна діяльність будь-якого регуляторного органу, а саме:

- доцільність – обґрунтована необхідність державного регулювання господарських відносин з метою вирішення існуючої проблеми;

- адекватність – відповідність форм та рівня державного регулювання господарських відносин потребі у вирішенні існуючої проблеми та ринковим вимогам з урахуванням усіх прийнятних альтернатив;

- ефективність – забезпечення досягнення внаслідок дії регуляторного акта максимально можливих позитивних результатів за рахунок мінімально необхідних витрат ресурсів суб'єктів господарювання, громадян та держави;

- збалансованість – забезпечення у регуляторній діяльності балансу інтересів суб'єктів господарювання, громадян та держави;

- передбачуваність – послідовність регуляторної діяльності, відповідність її цілям державної політики, а також планам з підготовки проектів регуляторних актів, що дозволяє суб'єктам господарювання здійснювати планування їхньої діяльності;

- прозорість та врахування громадської думки – відкритість для фізичних та юридичних осіб, їх об'єднань дій регуляторних органів на всіх етапах їх регуляторної діяльності, обов'язковий розгляд регуляторними органами ініціатив, зауважень та пропозицій, наданих у встановленому законом порядку фізичними та юридичними особами, їх об'єднаннями, обов'язковість і своєчасність доведення прийнятих регуляторних актів до відома фізичних та юридичних осіб, їх об'єднань, інформування громадськості про здійснення регуляторної діяльності.

Місія державного регулювання обігу лікарських засобів полягає у створенні і запровадженні системи нормативно-правових, адміністративних, технічних заходів, які стосуються розробки, досліджень, виробництва, контролю якості, зберігання, оптової, роздрібною реалізації та застосування лікарських засобів, що спрямовані на забезпечення населення доступними, якісними, безпечними та ефективними лікарськими засобами. Однак, засоби, що використовуються для реалізації цієї місії, не повинні ставати перешкодою на шляху розвитку фармацевтичної промисловості та реалізації лікарських засобів.

Концепція державного регулювання обігу лікарських засобів визначає напрямки та завдання фармацевтичної галузі в системі охорони здоров'я та спрямована на створення відповідної нормативно-правової бази, що регулює фармацевтичну діяльність, розробку національної політики в фармацевтичній сфері при визначенні соціальних пріоритетів у

забезпеченні населення лікарськими засобами з метою створення умов для доступної та ефективної фармакотерапії і профілактики захворювань.

Державна політика у сфері регулювання обігу лікарських засобів формується та координується Міністерством, яке визначає адміністративні елементи щодо законодавства, фінансування, інфраструктури, розробки технічних процедур, керівництв, стандартів, та організує і запроваджує на відповідних рівнях основні регуляторні функції.

Державна політика у сфері регулювання обігу лікарських засобів спрямовується на:

- визначення основних принципів та напрямів державного регулювання;
- впровадження законодавчих та нормативно-правових вимог до регулювання обігу лікарських засобів;
- встановлення регуляторних функцій та їх раціональний розподіл між уповноваженими органами та експертними установами;
- координацію діяльності уповноважених органів та експертних установ, задіяних у виконанні регуляторних функцій;
- створення умов для проведення наукових досліджень, впровадження нових технологій у сфері розробки, досліджень, виробництва лікарських засобів;
- впровадження заходів щодо державного контролю за якістю, безпекою, просуванням (промоцією) лікарських засобів та їх рекламою;
- розвиток процесів гармонізації та міжнародного співробітництва.

При здійсненні державного регулювання обігу лікарських засобів запроваджуються такі основні регуляторні функції:

- ліцензування виробництва, оптової та роздрібною торгівлі, імпорту;
- сертифікація виробництва лікарських засобів;
- інспектування виробництва;
- проведення аудитів установ та організацій, які проводять до клінічні дослідження та клінічні випробування, та аудитів системи фармаконагляду ;
- державну реєстрацію лікарських засобів, в тому числі експертизу матеріалів на ці лікарські засоби;
- державний контроль якості лікарських засобів;
- контроль за просуванням (промоцією) лікарських засобів на ринку;
- контроль за рекламою лікарських засобів;
- фармаконагляд за безпекою лікарських засобів.

Шляхом впровадження основних регуляторних функцій через нормативне врегулювання процедур ліцензування, сертифікацію, інспектування, державну реєстрацію, контроль якості, фармаконагляд, у яких задіяні всі підприємства та організації фармацевтичного сектору, забезпечується реалізація міжнародних стандартів системи забезпечення якості лікарських засобів, таких як належна виробнича практика (GMP), належна клінічна практика (GCP), належна лабораторна практика (GLP), належна дистрибуторська практика (GDP), належна аптечна практика (GPP), належна практика з фармаконагляду (GPvP).

Діяльність уповноважених органів та експертних установ у сфері обігу лікарських засобів має здійснюватись відповідно до чинного законодавства України та системи управління якістю згідно стандартів ISO або аналогічних.

9.2 Настанова «Належна регуляторна практика»

На підставі рекомендацій ВООЗ в Україні було розроблено і затверджено наказом МОЗ України № 247 від 28.05.2013 р. Настанову «Належна регуляторна практика» (СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013), де відображені місія, погляди, функції уповноважених органів та експертних організацій.

Сфера застосування

Регуляторна діяльність у сфері обігу лікарських засобів – напрям діяльності, спрямований на вдосконалення правового регулювання господарських відносин, а також адміністративних відносин між центральним органом виконавчої влади у сфері охорони здоров'я (далі – Міністерство) або іншими уповноваженими органами, експертними установами (експертними організаціями) та суб'єктами господарювання (заявниками, виробниками, лікарями, пацієнтами, споживачами), недопущення прийняття економічно недоцільних та неефективних регуляторних актів, зменшення втручання Міністерства у діяльність суб'єктів господарювання та усунення перешкод для розвитку господарської діяльності, яка здійснюється у межах, у порядку та у спосіб, що встановлені Конституцією та законами України.

Впровадження належної регуляторної практики є невід'ємною частиною системи державного регулювання обігу лікарських засобів. Основна мета належної регуляторної практики полягає у підвищенні ефективності, узгодженості та прозорості діяльності Міністерства, уповноважених органів та експертних установ, які здійснюють регуляторні функції.

Настанова призначена для забезпечення належних, гармонізованих з законодавством ЄС, підходів до нормативно-правового

регулювання у сфері обігу лікарських засобів та використання у прийнятті ефективних механізмів регулювання.

Ця настанова рекомендується для застосування Міністерством при розробці нормативно-правової бази з метою створення системи, яка дозволяє забезпечити ефективне регулювання обігу лікарських засобів, гарантувати доступність на ринку якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів та сприяти зміцненню довіри споживачів.

Правовою основою прийняття цієї настанови є Конституція України, Основи законодавства про охорону здоров'я, Закон України «Про лікарські засоби», Закон України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності», Закон України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності», інші акти законодавства України.

Визначення місії, концепції і функцій державного регулювання обігу лікарських засобів

Державне регулювання обігу лікарських засобів є одним з пріоритетних завдань держави, що спрямоване насамперед, на забезпечення права громадян на охорону здоров'я та сприяння розвитку фармацевтичного сектору як невід'ємної складової економіки країни.

Законом України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності» закріплено шість принципів, на яких повинна ґрунтуватися вся регуляторна діяльність будь-якого регуляторного органу, а саме:

1) **доцільність** – обґрунтована необхідність державного регулювання господарських відносин з метою вирішення існуючої проблеми;

2) **адекватність** – відповідність форм та рівня державного регулювання

господарських відносин потребі у вирішенні існуючої проблеми та ринковим вимогам з урахуванням усіх прийнятних альтернатив;

3) **ефективність** – забезпечення досягнення внаслідок дії регуляторного акта максимально можливих позитивних результатів за рахунок мінімально необхідних витрат ресурсів суб'єктів господарювання, громадян та держави;

4) **збалансованість** – забезпечення у регуляторній діяльності балансу інтересів суб'єктів господарювання, громадян та держави;

5) **передбачуваність** – послідовність регуляторної діяльності, відповідність її цілям державної політики, а також планам з підготовки проектів регуляторних актів, що дозволяє суб'єктам господарювання здійснювати планування їхньої діяльності;

б) прозорість та врахування громадської думки – відкритість для фізичних та юридичних осіб, їх об'єднань дій регуляторних органів на всіх етапах їх регуляторної діяльності, обов'язковий розгляд регуляторними органами ініціатив, зауважень та пропозицій, наданих у встановленому законом порядку фізичними та юридичними особами, їх об'єднаннями, обов'язковість і своєчасність доведення прийнятих регуляторних актів до відома фізичних та юридичних осіб, їх об'єднань, інформування громадськості про здійснення регуляторної діяльності.

Місія державного регулювання обігу лікарських засобів полягає у створенні і запровадженні системи нормативно-правових, адміністративних, технічних заходів, які стосуються розробки, досліджень, виробництва, контролю якості, зберігання, оптової, роздрібною реалізації та застосування лікарських засобів, що спрямовані на забезпечення населення доступними, якісними, безпечними та ефективними лікарськими засобами. Однак, засоби, що використовуються для реалізації цієї місії, не повинні ставати перешкодою на шляху розвитку фармацевтичної промисловості та реалізації лікарських засобів.

Концепція державного регулювання обігу лікарських засобів визначає напрямки та завдання фармацевтичної галузі в системі охорони здоров'я та спрямована на створення відповідної нормативно-правової бази, що регулює фармацевтичну діяльність, розробку національної політики в фармацевтичній сфері при визначенні соціальних пріоритетів у забезпеченні населення лікарськими засобами з метою створення умов для доступної та ефективної фармакотерапії і профілактики захворювань.

Державна політика у сфері регулювання обігу лікарських засобів формується та координується Міністерством, яке визначає адміністративні елементи щодо законодавства, фінансування, інфраструктури, розробки технічних процедур, керівництв, стандартів, та організує і запроваджує на відповідних рівнях основні регуляторні функції.

Державна політика у сфері регулювання обігу лікарських засобів спрямовується на:

- визначення основних принципів та напрямів державного регулювання;
- впровадження законодавчих та нормативно-правових вимог до регулювання обігу лікарських засобів;
- встановлення регуляторних функцій та їх раціональний розподіл між уповноваженими органами та експертними установами;
- координацію діяльності уповноважених органів та експертних установ, задіяних у виконанні регуляторних функцій;

- створення умов для проведення наукових досліджень, впровадження нових технологій у сфері розробки, досліджень, виробництва лікарських засобів;
- впровадження заходів щодо державного контролю за якістю, безпекою, просуванням (промоцією) лікарських засобів та їх рекламою;
- розвиток процесів гармонізації та міжнародного співробітництва.

При здійсненні державного регулювання обігу лікарських засобів запроваджуються такі основні регуляторні функції:

- ліцензування виробництва, оптової та роздрібною торгівлі, імпорту;
- сертифікація виробництва лікарських засобів;
- інспектування виробництва;
- проведення аудитів установ та організацій, які проводять до клінічні дослідження та клінічні випробування, та аудитів системи фармаконагляду ;
- державну реєстрацію лікарських засобів, в тому числі експертизу матеріалів на ці лікарські засоби;
- державний контроль якості лікарських засобів;
- контроль за просуванням (промоцією) лікарських засобів на ринку;
- контроль за рекламою лікарських засобів;
- фармаконагляд за безпекою лікарських засобів.

Шляхом впровадження основних регуляторних функцій через нормативне врегулювання процедур ліцензування, сертифікацію, інспектування, державну реєстрацію, контроль якості, фармаконагляд, у яких задіяні всі підприємства та організації фармацевтичного сектору, забезпечується реалізація міжнародних стандартів системи забезпечення якості лікарських засобів, таких як належна виробнича практика (GMP), належна клінічна практика (GCP), належна лабораторна практика (GLP), належна дистриб'юторська практика (GDP), належна аптечна практика (GPP), належна практика з фармаконагляду (GPvP).

Діяльність уповноважених органів та експертних установ у сфері обігу лікарських засобів має здійснюватись відповідно до чинного законодавства України та системи управління якістю згідно стандартів ISO або аналогічних.

Підзвітність

Міністерство як центральний орган виконавчої влади, що формує державну політику у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів, медичних імунобіологічних препаратів і медичних виробів, звітує про свої дії перед Урядом, шляхом надання

звітів про діяльність за визначений період, за відповідними запитами – перед Верховною Радою України, Комітетом Верховної Ради України з питань охорони здоров'я та народними депутатами України шляхом участі у відповідних парламентських слуханнях та надання відповідей на звернення з питань, що належать до його компетенції, і завжди – перед громадськістю шляхом надання відповідей на звернення та запити щодо публічної інформації, оприлюднення прийнятих рішень, процесів, політики та інформації щодо своєї діяльності у сфері обігу лікарських засобів на офіційних сайтах Міністерства, уповноважених органів та експертних установ, участі у публічних виступах, засіданнях професійних громадських організацій, семінарах та розміщення публікацій у засобах масової інформації.

Підзвітними є керівники як Міністерства і відповідних структурних підрозділів, так і уповноважених органів та експертних установ.

Підзвітність забезпечується наступними механізмами:

- надання керівництву Міністерства звітів (щоквартально, щорічно);
- оприлюднення на офіційних сайтах Міністерства, уповноважених органів та експертних установ прийнятих рішень, процесів та політики;
- регламентація нормативно-правовими актами механізму оскарження рішень, що прийняті Міністерством;
- затвердження стандартних операційних процедур щодо подачі скарг на дії Міністерства, уповноважених органів та експертних установ, а також окремих його співробітників;
- затвердження кодексу поведінки, що описує дії, які очікуються від представників Міністерства, уповноважених органів та експертних установ в частині регулювання обігу лікарських засобів;
- регулярне проведення керівництвом Міністерства презентацій (виступів з доповіддю) на урядових слуханнях з питань, що відносяться до компетенції Міністерства;
- затвердження стандартних операційних процедур та механізмів залучення незалежних інспекторів та експертів для консультацій;
- функціонування офіційного сайту Міністерства та офіційних сайтів уповноважених органів та експертних установ або іншої інформаційної бази, що містить всебічну інформацію про регуляторну діяльність у сфері обігу лікарських засобів та результати роботи.

Діяльність уповноважених органів оцінюється з точки зору виконання покладених на них функцій. Заходи контролю виконання включають:

- визначення термінів для виконання різних функцій, зокрема розгляду заявок на ліцензування, сертифікацію, реєстрацію тощо;
- забезпечення регулярного оприлюднення актуальної інформації про лікарський засіб, зокрема наказів Міністерства про державну реєстрацію, перереєстрацію та внесення змін у реєстраційні матеріали на лікарський засіб протягом дії реєстраційного посвідчення, розміщення у вільному доступі Державного реєстру лікарських засобів України, в якому відображено затверджену інформацію про лікарські засоби, відповідно до законодавства України;
- затвердження порядку здійснення перевірок (інспекцій) кожної виробничої дільниці на предмет виконання затверджених умов здійснення діяльності з виробництва лікарських засобів та оприлюднення результатів цих перевірок;
- затвердження порядку розгляду скарг про невідповідні якість, безпеку та ефективність зареєстрованих лікарських засобів, що забезпечує належний розгляд скарг, та надання звітів про прийняті рішення в обґрунтовані строки;
- забезпечення проведення фармако-економічної оцінки лікарських засобів з метою визначення їх прийнятності та відносної цінності для включення в схеми відшкодування вартості, та додаткової інформації про терапевтичне значення нового лікарського засобу лікарям, які його призначають.

Показники виконання повинні бути:

- обґрунтовані та здійсненні за допомогою наявних ресурсів,
- значимі та корисні в контексті концепції, місії та обов'язків уповноважених органів та експертних установ.

Цільові терміни не повинні бути неадекватно перебільшеними, але повинні бути достатніми для підтвердження якості, безпеки та ефективності призначених для обігу лікарських засобів з урахуванням наявних ресурсів.

Прозорість

Міністерством прийнято політику прозорості, що передбачає розробку стратегій і процедур у друкованому вигляді та публікацію друкованої документації, а також доведення обґрунтування прийнятих рішень до відома зацікавлених сторін.

Пацієнти, організації пацієнтів, спеціалісти-медики як споживачі мають право на об'єктивну, актуальну та зрозумілу інформацію про лікарські засоби, що зареєстровані в Україні.

З огляду на це наявність офіційного сайту Міністерства і офіційних сайтів уповноважених органів та експертних установ є найважливішим елементом прозорості. Офіційні сайти повинні забезпечувати доступ до всієї інформації, що обговорюється нижче.

Серед іншого, передбачається відкритість усіх процесів підготовки проектів регуляторних актів та їх обговорення. У процесі здійснення регуляторної діяльності обов'язковому оприлюдненню підлягають такі документи:

- план діяльності з підготовки проектів регуляторних актів та зміни до нього;
- повідомлення про оприлюднення проекту регуляторного акта;
- проект регуляторного акта;
- аналіз регуляторного впливу;
- офіційне оприлюднення прийнятого регуляторного акта;
- звіт про відстеження результативності;
- інформація про здійснення регуляторної діяльності.

Враховуючи кращий світовий досвід проведення регуляторних реформ у світі слід зазначити, що одним із обов'язкових елементів успішної регуляторної політики є наявність особливої процедури прийняття регуляторних актів, що передбачає обов'язкове завчасне планування розробки проекту регуляторного акта, підготовку аналізу регуляторного впливу до проекту регуляторного акта, проведення громадського обговорення проекту регуляторного акта та аналізу регуляторного впливу до нього, а також систематичне проведення оцінки результативності регуляторного акта.

Відповідно до вимог Закону України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності» процедура прийняття регуляторного акта складається з таких етапів:

- 1) підготовка, затвердження та оприлюднення плану діяльності регуляторного органу з підготовки проектів регуляторних актів;
- 2) підготовка проекту регуляторного акта;
- 3) підготовка аналізу регуляторного впливу;
- 4) підготовка та оприлюднення повідомлення про оприлюднення проекту регуляторного акта з метою одержання зауважень та пропозицій;
- 5) оприлюднення проекту регуляторного акта з відповідним аналізом регуляторного впливу з метою одержання зауважень та пропозицій;
- 6) отримання від громадян, юридичних осіб та їх об'єднань зауважень і пропозицій, їх обробка та систематизація;
- 7) урахування або мотивоване відхилення зауважень і пропозицій від громадян, юридичних осіб та їх об'єднань;

8) надання відповідей про врахування або про відхилення зауважень і пропозицій від громадян, юридичних осіб та їх об'єднань;

9) проведення базового відстеження результативності регуляторного акта;

10) оприлюднення звіту про результати базового відстеження результативності регуляторного акта;

11) прийняття регуляторного акта;

12) офіційне оприлюднення прийнятого регуляторного акта.

Прозорість також означає та забезпечує всебічне обґрунтування прийнятих рішень.

Впровадження принципу прозорості звичайно включає публікацію основних документів, у тому числі:

- нормативно-правових актів, стратегій, керівництв, проектів нормативно-правових актів, що готуються до затвердження, положень, зокрема, щодо подання скарг і апеляцій зацікавленими сторонами, про звітність тощо, стандартних операційних процедур, рішень, форм заявок тощо;

- даних щодо переліку ліцензіатів, які отримали ліцензії на виробництво, оптову та роздрібну торгівлю лікарськими засобами, а також результатів контролю за додержанням Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами;

- даних щодо реєстрації, перереєстрації та внесення змін, експертних та інших звітів. Відповідні звіти публікуються на офіційному сайті Міністерства або офіційних сайтах уповноважених органів та експертних установ;

- даних щодо державного контролю якості лікарських засобів, що перебувають на ринку, із зазначенням неякісних та фальсифікованих лікарських засобів;

- даних з фармаконагляду та прийняття регуляторних рішень щодо безпеки лікарських засобів;

- інформацію про діяльність Міністерства, уповноважених органів та експертних установ у вигляді опублікованих запланованих заходів;

- процедур наймання персоналу, у тому числі опублікування пропозиції вакансій та критерії наймання;

- статистичних даних щодо виконання передбачених заходів та інші статистичні дані.

Неупередженість

Міністерство при здійсненні розробки нормативно правових документів дотримується таких принципів:

Неупередженість – це важливий принцип суспільних відносин, який полягає в об'єктивному та безсторонньому відношенні до всіх людей та організацій.

Усі положення регулювання повинні бути прийняті для суспільної вигоди та зацікавленості, а також Міністерство зберігає нейтралітет при запровадженні у дію нормативно-правових актів. Якщо національні регуляторні акти визначають різне ставлення, наприклад до національних та іноземних компаній, та рішення щодо цього питання було прийняте публічно, й тому Міністерство повинно виконувати прийняті нормативно-правові вимоги. Але самі посадові особи не повинні робити жодних додаткових виключень для осіб та компаній, з якими вони співпрацюють.

Ясність і простота – положення нормативно-правових актів повинні бути викладені чіткою мовою та термінологією, доступною для всіх без упередженості та, за можливості, максимально деталізованими для уникнення непорозумінь у тлумаченні цих положень.

Справедливість - зобов'язання та санкції, що наводяться у нормативно-правових актах, повинні бути викладені таким чином, щоб їх застосування було неупередженим і послідовним. При розгляді подібних (однакових) випадків, які вимагають застосування зобов'язань та санкцій, їх розгляд та висновки повинні бути також подібними (однаковими). При запровадженні регулювання службовці не повинні діяти в інтересах або проти інтересів будь-якої сторони, порівняно з іншими, в однакових обставинах.

Скарги та апеляції

Рішення Міністерства, уповноважених органів та експертних установ можуть бути оскаржені зацікавленими сторонами в установленому порядку, шляхом подання скарги на відповідне рішення, або у судовому порядку.

Міністерство, уповноважені органи та експертні установи розглядають скаргу щодо рішення колегіальним органом в установленому порядку. При розгляді скарг передбачається можливість участі представників зацікавлених сторін.

За результатами розгляду скарги Міністерство приймає рішення про задоволення скарги або про відмову у її задоволенні.

У разі задоволення скарги Міністерство, уповноважені органи та експертні установи скасовують своє рішення, яке було оскаржено.

Зацікавлена сторона має повідомити Міністерство, уповноважені органи та експертні установи про свій намір оскаржити рішення.

Необхідно передбачити можливість перед подачею скарги для зацікавлених сторін проведення консультацій з представниками

Міністерства, уповноважених органів та експертних установ для прояснення позицій сторін і вирішення спірних питань.

У разі можливості вирішення спірних питань за принципами професійного арбітражу розгляд таких питань у судовому порядку не є необхідним.

Персонал

Компетентність та відповідальне відношення персоналу до виконання своїх обов'язків є визначальними факторами дієздатності і ефективності системи регулювання обігу лікарських засобів. Структура та функціонування Міністерства, уповноважених органів та експертних установ повинні плануватися так, щоб урахувати необхідність постійно підвищувати професійну компетенцію кадрів. Керівництво Міністерства, уповноважених органів та експертних установ, а також весь персонал не повинні мати фінансового або іншого інтересу у фармацевтичній промисловості, що може вплинути на їх об'єктивність.

Навички

Персонал, який задіяний у сфері регулювання обігу лікарських засобів, повинен мати кваліфікацію та досвід, що відповідають його посадовим обов'язкам.

Рішення щодо питань ліцензування, інспектування, сертифікації, реєстрації, контролю якості, фармаконагляду, контролю за просуванням та рекламою лікарських засобів повинні приймати особи з достатнім рівнем знань та практичного досвіду у проблемах, що розглядаються. Промислове виробництво та контроль якості лікарських засобів вимагає знань в області фармації, хімії та фармацевтичної технології. Оцінка терапевтичної еквівалентності, інформації про медичне застосування лікарського засобу та його безпеку вимагає знань у області медицини. Фахівці з оцінки терапевтичної еквівалентності й інформації про лікарський засіб (наприклад, що міститься в інструкції для медичного застосування) повинні мати кваліфікацію, як мінімум, у фармації, клінічній фармакології, медицині або однієї із суміжних дисциплін, а також мати практичний досвід, принаймні, в одній із цих дисциплін. Крім того, бажано, щоб фахівці з оцінки терапевтичної еквівалентності мали практичний досвід роботи з біологічними лікарськими засобами.

У сфері регулювання обігу лікарських засобів мають право працювати фахівці з повною вищою фармацевтичною, медичною, хімічною, біологічною або біотехнологічною освітою та стажем роботи за фахом не менше 2-х років у сфері розробки, доклінічних досліджень та клінічних випробувань, виробництва, контролю якості, реалізації та медичного застосування лікарських засобів.

На керівні посади уповноважених органів та експертних установ повинні призначатись особи, які відповідають вищезазначеним вимогам, та мають стаж роботи у регуляторній сфері не менше 3-х років.

Поряд з необхідністю залучення зовнішніх експертів, штатні співробітники Міністерства, уповноважених органів та експертних установ повинні бути здатні до розуміння і впровадження рекомендацій та вживання заходів на підставі інформації, наданої ВООЗ або іншими органами по регулюванню лікарських засобів відносно таких аспектів, як безпека, ефективність та якість, самостійного вживання відповідних заходів.

Міністерству, уповноваженим органам та експертним установам необхідні кадрові ресурси для виявлення можливих порушень законодавства та, за необхідності, порушення судової справи у співробітництві із правозахисниками. Для цього не обов'язково наймати штатного юриста, але слід мати доступ до отримання кваліфікованої юридичної допомоги в межах його функцій.

Міністерство, уповноважені органи та експертні установи повинні мати адміністративний персонал у достатній кількості, у тому числі фахівців в області інформаційних технологій (або доступом до них), а також співробітників, що мають досвід роботи зі значними обсягами документації та щоденної кореспонденції.

Кількість персоналу

Кількість персоналу, що залучений до процесу регулювання обігу лікарських засобів, повинна визначатися покладеними обов'язками та робочим навантаженням. Основними критеріями для визначення кількості персоналу є:

- обсяг фармацевтичного ринку України;
- кількість вітчизняних виробників, дистриб'юторів, аптечних закладів, що потребують ліцензування та інспектування;
- кількість іноземних виробників, що потребують проведення підтвердження відповідності GMP або сертифікації на відповідність GMP;
- кількість заявок, що подаються на розгляд для проведення клінічних випробувань та державної реєстрації, перереєстрації та внесення змін у реєстраційні документи.

Кодекси поведінки для посадових осіб

Посадові особи Міністерства, уповноважених органів та експертних установ мають дотримуватися найвищих стандартів сумлінності та етики та проявляти у своїх діях чесність та порядність. Їх особиста та професійна поведінка за будь-яких обставин повинна викликати повагу та довіру до них як до посадових осіб, які приймають рішення, що стосуються життя та здоров'я населення України, та сприяти

належному виконанню основних засад державної регуляторної практики у сфері обігу лікарських засобів.

Посадові особи, діяльність яких пов'язана з виконанням регуляторних функцій, повинні виконувати свої службові обов'язки так, щоб це сприяло збереженню та укріпленню суспільної довіри до них та організацій, у яких вони працюють.

У своїх відношеннях з колегами та співробітниками посадові особи мають зберігати повагу та терпимість. Вони мають утримуватися від тиску та уникати поведінки, яка може бути негативно сприйнята оточуючими.

Посадовим особам слід уникати будь-яких ситуацій, у яких присутній або може бути передбачений конфлікт інтересів. Зіткнувшись з такою ситуацією, посадові особи повинні відмовитися від участі у розгляді відповідного питання. При виникненні сумнівів, посадові особи мають звертатися до особи, відповідальної за корпоративну етику.

Навчання й безперервне професійне вдосконалення

Знання й наукові навички посадових осіб Міністерства, персоналу уповноважених органів та експертних установ підлягають постійному удосконаленню для забезпечення відповідності рівню досліджень і розробок лікарських засобів, у тому числі розробки нових фармацевтичних технологій, сучасних методів контролю якості лікарських засобів, доказових методів медичного застосування препаратів. Особлива увага має приділятися новим підходам до регулювання лікарських засобів, які запроваджуються у міжнародній практиці.

Необхідно регулярно проводити навчання та забезпечувати отримання практичного досвіду відповідними співробітниками, а також заохочувати їх до цього.

Персонал іншого профілю (наприклад фахівці з комп'ютерних операцій або діловодства) також повинен проходити постійне навчання.

Публічна пропозиція вакансій

З метою залучення до роботи найкращих співробітників і дотримання прозорості слід розміщувати на офіційних сайтах Міністерства, уповноважених органів та експертних установ оголошення про набір співробітників з описом посадових обов'язків і критеріїв для відбору кандидатів.

Доступ до джерел інформації

Увесь персонал, який задіяний у процесі регулювання обігу лікарських засобів, повинен мати доступ до відповідних джерел інформації, у тому числі системи пошуку літературних даних, та доступ до інформаційних баз (прикладі інформаційних джерел наведені нижче).

Перелік усіх корисних джерел інформації повинен бути доступним на офіційних сайтах Міністерства, уповноважених органів та експертних установ.

Також Міністерство, уповноважені органи та експертні установи повинні вести відповідну бібліотеку для щоденного використання. __

Регуляторна культура

Професійна етика посадових осіб Міністерства, персоналу уповноважених органів та експертних установ ґрунтується на принципах законності, компетентності, об'єктивності та чесності, партнерства та незалежності, конфіденційності. Це має сприяти формуванню довіри до професійної діяльності, підвищенню статусу та іміджу професій у суспільстві.

Кожен співробітник у своїй діяльності з регулювання обігу лікарських засобів повинен дотримуватися норм законодавства України у цій сфері.

Міністерство, уповноважені органи та експертні установи повинні культивувати серед персоналу такі якості, як здатність до незалежного мислення, неупередженість і гордість за свою працю.

Кожний співробітник організації повинен бути зацікавленим у забезпеченні доступності для населення ефективних, безпечних та якісних лікарських засобів та їх раціональному застосуванні.

Співробітник будь-якого рівня, що спокусився на одержання благ зі сторонніх джерел, завдає шкоди репутації Міністерства, уповноважених органів та експертних установ, а також репутації своїх колег.

Контрольні запитання

1. Принципи, які закріплено Законом України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності»
2. Ланки належної регуляторної практики
3. Основні принципи належної регуляторної практики
4. Сфера застосування настанови «Належна регуляторна практика»
5. Визначення місії, концепції і функцій державного регулювання обігу лікарських засобів
6. Підзвітність та прозорість. Неупередженість
7. Ясність і простота. Справедливість. Скарги та апеляції
8. Персонал. Навички. Кількість персоналу. Кодекси поведінки для посадових осіб. Навчання й безперервне професійне вдосконалення
9. Публічна пропозиція вакансій. Доступ до джерел інформації
10. Регуляторна культура

Тема 10 Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження (Good Agricultural and Collection Practice) – GACP

10.1 Міжнародні настанови та керівництва належної практики

Передмова. Дедалі ширше використовується народна медицина, зокрема фітотерапія у всьому світі протягом останніх двох десятиліть. На жаль, кількість повідомлень про негативні наслідки для здоров'я пацієнтів, спричинені використанням лікарських трав, також зростає. Аналіз і дослідження виявили різні причини таких проблем. Однією з основних причин зареєстрованих побічних ефектів є прямий зв'язок із низькою якістю рослинних ліків, у тому числі сировини лікарських рослин. Таким чином, було визнано, що недостатньо уваги приділено забезпеченню якості та контролю рослинних лікарських засобів.

У резолюції WHA56.31 про традиційну медицину держави-члени звернулися до ВООЗ з проханням «надати технічну підтримку для розробки методології моніторингу або забезпечення безпеки, ефективності та якості продукції, підготовки настанов та сприяння обміну інформацією». ВООЗ розробила серію технічних настанов, що стосуються контролю якості рослинних лікарських засобів, останніми з яких є настанови ВООЗ щодо належної практики сільського господарства та збору лікарських рослин (GACP). Наставови містять детальний опис методів і заходів, необхідних для належного вирощування та збору лікарських рослин, а також для запису та документування необхідних даних та інформації під час їх обробки.

Незважаючи на такі вказівки, все ще існує значна різниця між знаннями та впровадженням. Наприклад, це складне завдання – навчити фермерів та інших відповідних осіб як виробників, обробників і переробників лікарських рослинних матеріалів. Незважаючи на те, що фармацевтичні та інші компанії прагнуть відповідати вимогам щодо контролю якості рослинних лікарських засобів, вони не можуть змусити фермерів, виробників, обробників і переробників дотримуватися належної практики ведення сільського господарства та збору лікарських рослин. Таким чином, навчання фермерів та інших відповідних осіб є одним із багатьох важливих заходів, які необхідно вжити для того, щоб забезпечити застосування належної сільськогосподарської практики та практики збору з метою отримання лікарських рослинних матеріалів високої якості.

Контроль якості безпосередньо впливає на безпеку та ефективність рослинних лікарських засобів.

Належна сільськогосподарська практика та практика збору лікарських рослин – це лише перший крок забезпечення якості, від якого безпосередньо залежить безпека та ефективність рослинних лікарських засобів, а також відіграватиме важливу роль у захисті природних ресурсів лікарських рослин для сталого використання. До цього часу лише Європейський Союз і кілька країн, таких як Китай і Японія, розробили регіональні та національні рекомендації щодо належної сільськогосподарської практики та практики збору лікарських рослин.

Ми віримо, що більше країн розроблять власні вказівки щодо контролю якості лікарських рослин на основі рекомендацій, розроблених ВООЗ. Однак попереду ще довгий шлях, перш ніж такі керівні принципи будуть запроваджені в усьому світі та на основі співпраці зусилля з боку національних органів влади, включаючи охорону здоров'я, сільське господарство, торгівлю та нам знадобляться науково-дослідні інститути та неурядові організації досягти нашої мети.

За останні десятиліття суттєво зріс як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються, інтерес до традиційних систем медицини і, зокрема, фітотерапії. Світовий і національний ринки лікарських трав швидко зростають, і досягаються значні економічні здобутки. За даними Секретаріату Конвенції про біологічне різноманіття, вже у 2000 році обсяг продажів продуктів рослинного походження у всьому світі склав приблизно 60 000 мільйонів доларів США. А за два десятиріччя ще в двічі. Як наслідок, безпека та якість лікарських засобів рослинного походження стають все більш важливими питаннями для органів охорони здоров'я та громадськості.

Деякі зареєстровані побічні ефекти після використання певних рослинних лікарських засобів пов'язували з різними можливими поясненнями, включаючи ненавмисне використання неправильних видів рослин, фальсифікацію незаявленими іншими ліками та/або сильнодіючими речовинами, забруднення незаявленими токсичними та/або небезпечними речовинами, передозування, неналежне використання постачальниками медичних послуг або споживачами та взаємодія з іншими лікарськими засобами, що призводить до несприятливої взаємодії ліків. Серед тих, які можна віднести до низької якості готової продукції, деякі явно є наслідком використання лікарської рослинної сировини, яка не відповідає достатньо високому стандарту якості.

Безпека та якість лікарської рослинної сировини та готової продукції залежить від факторів, які можна класифікувати як внутрішні (генетичні) або зовнішні (навколишнє середовище, методи збору, культивування, збирання, післязбиральна обробка, транспортування та

практика зберігання). Ненавмисне забруднення мікроорганізмами або хімічними агентами на будь-якій стадії виробництва також може призвести до погіршення безпеки та якості. Лікарські рослини, зібрані з дикої популяції, можуть бути заражені іншими видами або частинами рослин через неправильну ідентифікацію, випадкове зараження або навмисну фальсифікацію, що може мати небезпечні наслідки.

Збір лікарських рослин з диких популяцій може породити додаткові проблеми, пов'язані з глобальним, регіональним та/або місцевим надмірним виловом і захистом вимираючих видів.

Вплив вирощування та збору на навколишнє середовище та екологічні процеси та добробут місцевих громад.

Всі права інтелектуальної власності щодо вихідних матеріалів повинні поважатися. ВООЗ співпрацює з іншими спеціалізованими установами ООН та міжнародними організаціями у вирішенні вищезазначених питань. Така співпраця буде подальшого посилення шляхом розробки та оновлення відповідних технічних керівних принципів у цих сферах.

Цілі. У загальному контексті забезпечення якості настанови ВООЗ щодо належної сільськогосподарської та збиральної практики (GACP) для лікарських рослин в першу чергу призначені для надання загальних технічних рекомендацій щодо отримання лікарських рослинних матеріалів належної якості для сталого виробництва продуктів рослинного походження, класифікованих як ліки. Вони поширюються на вирощування та збір лікарських рослин, у тому числі на окремі післязбиральні операції.

Сировина лікарських рослин повинна відповідати всім діючим національним та/або регіональним стандартам якості. Таким чином, інструкції можуть бути скориговані відповідно до ситуації в кожній країні.

Основними цілями цих настанов є:

- сприяння забезпеченню якості лікарських рослинних матеріалів, що використовуються як джерело для фітопрепаратів, що спрямоване на підвищення якості, безпечності та ефективності готової продукції.
- керівництво для формулювання національних та/або регіональних настанов GACP та монографій GACP для лікарських рослин та відповідних стандартних операційних процедур;
- заохочувати та підтримувати стійке вирощування та збір лікарських рослин належної якості таким чином, щоб поважати та підтримувати збереження лікарських рослин та навколишнього середовища в цілому.

Ці вказівки слід розглядати в комплексі з існуючими документами та публікаціями, що стосуються забезпечення якості фітопрепаратів і збереження лікарських рослин, наприклад:

- Належна виробнича практика для фармацевтичних продуктів: основні принципи

- Належна виробнича практика: додаткові рекомендації щодо виробництва трав з лікарських засобів

- Методи контролю якості лікарської рослинної сировини

- Посібник із належної практики зберігання фармацевтичних препаратів

- Належна практика торгівлі та дистрибуції (GTDP) для вихідних фармацевтичних матеріалів

- Загальні вказівки щодо методології дослідження та оцінки традиційної медицини

- Настанови щодо оцінки рослинних лікарських засобів

- Монографії ВООЗ про окремі лікарські рослини

- Рекомендації ВООЗ/МСОП/WWF щодо збереження лікарських рослин.

Крім того, ці настанови слід розглядати в контексті відповідних настанов і кодексів практик, розроблених Спільним Кодексом Аліментаріус ФАО/ВООЗ Комісія, зокрема тому, що на лікарські рослини можуть поширюватися загальні вимоги до харчових продуктів відповідно до деяких національних та/або регіональних законодавств. Приклади текстів Codex Alimentarius, які можуть бути застосовані до лікарських рослин, включають:

- Кодекс практики Codex Alimentarius – Загальні принципи харчової гігієни

- Рекомендації Codex Alimentarius щодо виробництва, обробки, маркування та маркетингу органічних продуктів харчування

- Codex Alimentarius Кодекс гігієнічної практики для спецій і сушених ароматичних рослин.

Рекомендації ВООЗ щодо належної сільськогосподарської та збиральної практики (GACP) для лікарських рослин не містять достатніх вказівок щодо виробництва органічних рослинних ліків, тому слід ознайомитися з іншими національними, регіональними та/або міжнародними рекомендаціями.

Належна сільськогосподарська практика для лікарських рослин

У цьому розділі представлені загальні вказівки щодо належної сільськогосподарської практики для лікарських засобів

рослини. Він описує загальні принципи та надає технічні відомості щодо вирощування лікарських рослин. У ньому також описуються заходи контролю якості, де це можливо.

Ідентифікація/автентифікація культивованих лікарських рослин

Підбір лікарських рослин

У відповідних випадках вид або ботанічний сорт, обраний для культивування, має бути таким самим, як той, що зазначений у національній фармакопеї або рекомендований іншими офіційними національними документами країни кінцевого користувача. За відсутності таких національних документів слід розглянути вибір видів або ботанічних сортів, зазначених у фармакопеї чи інших офіційних документах інших країн. У випадку нововведених лікарських рослин вид або ботанічний сорт, обраний для культивування, слід ідентифікувати та задокументувати як вихідний матеріал, який використовується або описується в традиційній медицині країни походження.

10.2 Настанова з належної практики культивування та збирання (GACP) вихідної сировини рослинного походження». СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом «Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin» («Настанова з належної практики культивування та збирання (GACP) вихідної сировини рослинного походження») (далі – Настанова з GACP EC), на яку є пряме посилання у додатку 7 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Ця настанова доповнює правила GMP і містить докладні вимоги та рекомендації у специфічній галузі діяльності – культивуванні та збиранні вихідної сировини рослинного походження.

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить вимоги, що відповідають чинному законодавству.

Цю настанову введено вперше.

Ця настанова придатна для організації виробництва вихідної сировини рослинного походження (лікарських рослин / рослинної сировини) та оптової торгівлі нею згідно з правилами GACP, а також для використання з метою аудиту, інспектування та сертифікації.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться в Настанову з GACP EC.

Сфера застосування

Ця настанова установлює правила (вимоги та рекомендації) належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження (лікарських рослин / рослинної сировини) та є основою для створення належної системи забезпечення якості у цій сфері.

Цю настанову мають застосовувати виробники рослинної сировини, оптові торговці та підприємства з обробки, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також відповідні підприємства, продукція яких імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на специфічні питання вирощування, збирання та первинної обробки лікарських рослин / рослинної сировини, призначених для застосування у медицині. В цій настанові викладено конкретні правила, пов'язані із сільськогосподарським виробництвом лікарських рослин / рослинної сировини, а також їх збиранням у дикій природі. Ці правила необхідно розглядати разом із правилами GMP для АФП та застосовувати до всіх методів виробництва, включаючи органічне виробництво відповідно до регіональних та/або національних вимог. Ці правила передбачають додаткові стандарти щодо виробництва та обробки лікарських рослин / рослинної сировини, оскільки присвячені встановленню критичних етапів виробництва, що є необхідними для гарантування належної якості.

Ця настанова застосовна до лікарських рослин / рослинної сировини, що виробляється в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до лікарських рослин / рослинної сировини, що імпортується до України.

Ця настанова не поширюється на питання охорони праці та промислової безпеки, а також екологічної безпеки, які визначаються іншими нормативними документами та чинним законодавством України.

Ця настанова придатна для організації виробництва вихідної сировини рослинного походження (лікарських рослин / рослинної сировини) та оптової торгівлі нею згідно з правилами GACP, а також для використання з метою аудиту, інспектування та сертифікації.

10.2.1 Основні положення настанови належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження

Вступ

З метою забезпечення належної і постійної якості лікарських рослин / рослинної сировини (medicinal plant / herbal substances) необхідне запровадження належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження (Good Agricultural and Collection Practice – GACP). До лікарських рослин / рослинної сировини застосовна

також і концепція належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice) щодо виробництва, обробки, пакування і зберігання активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

У випадку рослинних препаратів виробництво і первинна обробка лікарських рослин / рослинної сировини мають прямий вплив на якість АФІ.

Через багатокomпонентний хімічний склад природних лікарських рослин / рослинної сировини та обмежену спроможність аналітичних методик характеризувати компоненти виключно хімічними і біологічними способами для забезпечення відтворюваної якості вихідної сировини рослинного походження необхідна належна система забезпечення якості стосовно збирання та/або культивування, збору урожаю і первинної обробки.

При збиранні дикорослих рослин часто виникають особливі проблеми, головним чином пов'язані з переплутуванням з іншими зовні схожими рослинами, заподіянням шкоди довкіллю, відсутністю контролю і низькою кваліфікацією персоналу.

Ця настанова з належної практики культивування та збирання не може розглядатися безпосередньо як правила GMP у традиційному значенні. Проте, ці положення слід застосовувати як основу для створення належної системи забезпечення якості.

Загальні положення

Цей документ призначений, щоб розглянути специфічні питання вирощування, збирання та первинної обробки лікарських рослин / рослинної сировини, призначених для застосування у медицині. В ньому розглядаються конкретні правила, пов'язані із сільськогосподарським виробництвом лікарських рослин / рослинної сировини, а також їх збиранням у дикій природі. Ці правила необхідно розглядати разом із правилами GMP для АФІ та застосовувати до всіх методів виробництва, включаючи органічне виробництво відповідно до регіональних та/або національних вимог. Вони передбачають додаткові стандарти щодо виробництва та обробки лікарських рослин / рослинної сировини, оскільки головним чином присвячені встановленню тих критичних етапів виробництва, що є необхідними для гарантування належної якості.

Основною метою є гарантування безпеки споживача шляхом встановлення належних стандартів якості для лікарських рослин / рослинної сировини. Найбільш важливо, щоб лікарські рослини / рослинну сировину:

- виробляли у гігієнічних умовах з метою мінімізації мікробіологічного навантаження;

- обережно обробляли, щоб під час збирання, культивування, обробки та зберігання лікарські рослини / рослинна сировина не зазнавали негативного впливу.

У ході виробничого процесу лікарські рослини / рослинна сировина і рослинні препарати зазнають впливу великої кількості мікробіологічних та інших забруднювачів (контамінантів). У цій настанові виробникам надаються рекомендації щодо зведення контамінації до мінімуму.

Положення і рекомендації, наведені в цій настанові, призначені для всіх учасників від виробників сировини до оптових торговців і підприємств з обробки.

Таким чином, всі особи, зайняті у виробництві, торгівлі й обробці лікарських рослин / рослинної сировини, мають виконувати ці положення, документувати всі відповідні види діяльності в документації на серію і вимагати таких же дій від своїх партнерів, якщо не обґрунтовано інший підхід.

Особи, зайняті вирощуванням і збиранням лікарських рослин / рослинної сировини, мають гарантувати, що вони не чинять шкоди існуючим дикорослим популяціям. Необхідно виконувати умови CITES (Конвенції з міжнародної торгівлі видами дикої фауни і флори, що знаходяться під загрозою зникнення).

Забезпечення якості

Угоди між виробниками і покупцями лікарських рослин / рослинної сировини в тій частині, що стосується якості, а саме вмісту активних складових, зовнішніх ознак, запаху, припустимих рівнів мікробної контамінації, залишкових кількостей хімічних речовин та важких металів тощо, мають базуватися на чинних регіональних і/або національних нормативах та викладатися у письмовій формі.

Персонал і навчання

Всі процедури первинної обробки слід здійснювати у повній відповідності з регіональними та/або національними нормативними документами щодо гігієнічних вимог до харчових продуктів, а персонал, який проводить обробку лікарських рослин / рослинної сировини, має суворо дотримуватися вимог до особистої гігієни (у тому числі і персонал, який працює в полях) і пройти відповідну підготовку стосовно своїх обов'язків у дотриманні вимог щодо гігієни.

Необхідно створити належні умови для всього персоналу, залученого до вирощування та обробки.

Персонал має бути захищений від контакту з токсичними або потенційно алергенними лікарськими рослинами / рослинною сировиною за допомогою відповідного захисного одягу.

Осіб, що страждають на відомі інфекційні захворювання, які передаються через харчові продукти, у тому числі на діарею, або є носіями збудників таких захворювань, не слід допускати в зони, де вони можуть контактувати із лікарськими рослинами / рослинною сировиною, відповідно до регіональних та/або національних регуляторних документів.

Особи з відкритими ранами, запаленнями та інфекційними хворобами шкіри мають бути відсторонені від робіт у зонах обробки рослин або повинні носити відповідний захисний одяг/рукавички до свого повного одужання.

Персонал має пройти відповідне навчання з ботаніки перед виконанням робіт, що потребують таких знань.

Збирачі повинні мати достатні знання про рослину, яку їм слід збирати.

Такі знання включають відомості щодо її ідентифікації, характеристик і місця зростання. Збирачі повинні уміти відрізнити вид, який збирають, від ботанічно-родинних та/або морфологічно подібних видів, щоб запобігти будь-якому ризику для здоров'я людей. Вони повинні мати достатні знання про оптимальний період та технологію збору, а також про важливість первинної обробки для гарантування найкращої якості.

Якщо збирачі не мають достатніх знань, місцевий керівник має забезпечити навчання, нагляд і документування.

Бажано проводити навчання всього персоналу, який працює з лікарськими рослинами / рослинною сировиною, а також персоналу, залученого до культивування щодо технології культивування, у тому числі правильного застосування гербіцидів та пестицидів.

Збирачі лікарських рослин / рослинної сировини мають отримати інструкції щодо всіх аспектів охорони довкілля і збереження видового різноманіття рослин. Ці інструкції мають містити інформацію про регуляторні вимоги стосовно видів рослин, що знаходяться під охороною.

Будівлі і приміщення

Будівлі, що використовують для обробки зібраних лікарських рослин / рослинної сировини, мають бути чистими та достатньо вентильованими; їх ніколи не слід використовувати для утримання худоби.

У будівлях слід забезпечити належний захист зібраних лікарських рослин / рослинної сировини від птахів, комах, гризунів і домашніх тварин. Всі зони зберігання й обробки слід забезпечити відповідними засобами для захисту від шкідників, такими як пастки та електричні прилади для знищення комах; ці засоби мають обслуговувати кваліфіковані працівники або підрядчики.

Упаковані лікарські рослини / рослинну сировину рекомендується зберігати:

- у будівлях із бетонними або подібними підлогами, зручними для очищення;
- на піддонах;
- на достатній відстані від стін;
- добре відокремленими від іншої рослинної сировини, щоб запобігти перехресній контамінації.

Органічну продукцію необхідно зберігати окремо.

У будівлях, де здійснюється обробка рослин, мають бути місця для переодягання, а також туалетні кімнати з приладдям для миття рук відповідно до регіональних та/або національних регуляторних документів.

Обладнання

Необхідно виконувати наступні правила стосовно обладнання, що використовується для культивування і переробки рослин:

- обладнання слід утримувати в чистоті, регулярно обслуговувати та змазувати мастилом для забезпечення належного робочого стану, а також монтувати, при необхідності, у легкий зручний спосіб. Крім того, обладнання, що використовується для внесення добрив і пестицидів, необхідно регулярно калібрувати.

- ті частини обладнання, що при збиранні безпосередньо контактують з лікарськими рослинами / рослинною сировиною, необхідно чистити після використання, щоб уникнути наступної перехресної контамінації частинами рослин, що залишилися на них.

- обладнання має бути виготовлене з відповідних матеріалів, що виключають перехресну контамінацію лікарських рослин / рослинної сировини хімічними й іншими небажаними речовинами.

Документація

Мають бути задокументовані всі процеси та процедури, що можуть вплинути на якість продукції.

Необхідно документувати надзвичайні обставини під час періоду росту, що можуть вплинути на хімічний склад лікарських рослин / рослинної сировини, такі як екстремальні погодні умови й інвазії шкідників, особливо у період збору урожаю.

Щодо культивованих лікарських рослин / рослинної сировини мають бути задокументовані всі стадії обробки, а також місця культивування. Всі особи, залучені до вирощування рослин, мають вести польові протоколи із зазначенням попередніх сільськогосподарських культур і застосованих засобів захисту рослин.

Для культивованих лікарських рослин / рослинної сировини вкрай важливо документувати тип, кількість і дату збору урожаю, а також

хімічні й інші речовини, що використані при вирощуванні, зокрема, добрива, пестициди, гербіциди та стимулятори росту.

Необхідно документувати застосування фумігантів.

Слід як можна точніше описати географічне положення місця збору і період збору урожаю.

Слід мати можливість однозначно та безпомилково простежити всі серії лікарських рослинних матеріалів щодо місць їх походження. Тому якомога раніше слід здійснювати відповідне маркування і присвоєння номера серії. Дикорослим та культивованим лікарським рослинам / рослинній сировині слід надавати різні номери серій.

Серії з різних географічних зон можна змішувати тільки за умови гарантування того, що суміш буде однорідною. Такі процеси необхідно належним чином документувати.

Всі угоди (технологічні інструкції, контракти тощо) між виробником або збирачем та покупцем мають бути укладені в письмовій формі. Має бути задокументовано, що культивування, збір урожаю і виробництво здійснювали відповідно до цих угод. В документації, як мінімум, має міститися інформація про географічне місце розташування, країну походження і відповідального виробника.

Результати аудиту мають бути задокументовані в аудиторському звіті.

Копії всіх документів, аудиторські звіти і протоколи аналізів необхідно зберігати не менше 10 років.

Насіння та посадковий матеріал

Насіння має походити від рослин, які точно ідентифіковані стосовно роду, виду, різновиду/сорту/хемотипу та походження, і бути простежуваним. Це стосується також лікарських рослин, що розмножуються вегетативним способом.

Насіння та/або лікарські рослини, що розмножуються вегетативним способом, у разі їх використання в органічному виробництві, мають бути сертифіковані як органічні. З метою забезпечення нормального росту рослин вихідний матеріал для вирощування має бути вільним, наскільки це можливо, від шкідників і хвороб. За можливості необхідно використовувати переважно ті види, що природно стійкі або толерантні до хвороби.

Протягом усього виробничого процесу необхідно контролювати наявність інших видів, сортів або інших частин рослин; слід запобігати такому домішуванню. Використання генетично модифікованих лікарських рослин або насіння має відповідати регіональним та/або національним регуляторним вимогам.

Культивування

Залежно від того, застосовуються звичайні або органічні методи культивування, можуть використовуватися різні постійні робочі процедури.

Однак, слід приділяти увагу запобіганню будь-якого впливу на довкілля.

Необхідно дотримуватися належної практики землеробства, включаючи відповідну систему сівозмін (ротації культур).

Ґрунт і внесення добрив

Лікарські рослини не можна вирощувати на ґрунті, що забруднений стічними водами, важкими металами, відходами, засобами захисту рослин або іншими хімічними речовинами тощо. Використання будь-яких хімічних речовин для стимуляції росту або захисту сільськогосподарських культур необхідно звести до мінімуму.

Використовуваний гній має бути належним чином компостований; він не має містити людських фекалій.

Всі інші добрива необхідно застосовувати обережно та відповідно до потреб конкретного виду рослин. Добрива слід застосовувати таким чином, щоб не відбувалося їх вимивання.

Зрошування (іригація)

Зрошування необхідно контролювати і проводити відповідно до потреб лікарської рослини.

Вода, що використовується для зрошування, має відповідати регіональним/національним стандартам якості.

Догляд за рослинами та їх захист

Обробка ґрунту має бути адаптованою до росту рослин та їх потреб.

Наскільки можливо, необхідно уникати застосування пестицидів і гербіцидів. При необхідності допускається застосовувати дозволені засоби захисту рослин у мінімально ефективних кількостях відповідно до рекомендацій виробника і компетентних органів. Застосування таких засобів має здійснювати тільки кваліфікований персонал при використанні відповідного обладнання.

Мінімальний період між проведенням такої обробки і збором урожаю має бути узгоджений з покущем або відповідати рекомендаціям виробника засобу захисту рослин. Регіональні та/або національні вимоги стосовно максимально припустимого рівня залишкових кількостей мають відповідати вимогам Європейської фармакопеї та/або Державної Фармакопеї України^N.

При відсутності в Державній Фармакопеї України будь-яких відповідних вимог рекомендується користуватися положеннями, що

встановлені в зазначених документах, до прийняття в Україні відповідних нормативів.

Збирання

Необхідно призначити осіб, відповідальних за ідентифікацію та перевірку зібраних лікарських рослин / рослинної сировини і за нагляд за збирачами

Збирання дикорослих лікарських рослин слід здійснювати відповідно до чинного регіонального та/або національного законодавства щодо збереження видового різноманіття рослин. Необхідно, щоб методи збору не завдавали шкоди довкіллю, забезпечували оптимальні умови для поновлення лікарських рослин / рослинної сировини у місцях збору.

Не можна збирати ті види лікарських рослин / рослинної сировини, що перебувають під загрозою зникнення (занесені до переліку Конвенції з міжнародної торгівлі видами дикої фауни і флори, що знаходяться під загрозою зникнення – CITES), якщо відповідний компетентний орган не надав свого дозволу.

Збір урожаю

Урожай лікарських рослин необхідно збирати у той період, коли вони досягають найкращої якості відповідно до свого призначення.

Ушкоджені рослини чи частини рослин слід вилучати або обмежувати їх вміст відповідно до конкретної монографії фармакопеї, якщо така є.

Урожай лікарських рослин / рослинної сировини необхідно збирати за найкращих можливих умов при відсутності мокрого ґрунту, роси, дощу або винятково високої вологості повітря. При зборі урожаю в умовах підвищеної вологості необхідно застосувати заходи для запобігання можливих несприятливих наслідків для лікарських рослин / рослинної сировини.

Різальні інструменти та комбайни мають бути відрегульовані таким чином, щоб забруднення частками ґрунту було мінімальним.

Необхідно, щоб зібрані лікарські рослини / рослинна сировина безпосередньо не контактували з ґрунтом. Їх слід негайно збирати і транспортувати в умовах сухості та чистоти.

Під час збору урожаю необхідно приділяти увагу тому, щоб у лікарські рослини / рослинну сировину не потрапили токсичні види бур'янів.

Усі контейнери, що використовуються при зборі урожаю, мають бути чистими, без залишків попередніх урожаїв. У перервах між використанням контейнери слід зберігати в сухих місцях, що не містять шкідливих комах і не доступні для мишей/гризунів, худоби та домашніх тварин.

Необхідно запобігати механічному ушкодженню і здавлюванню зібраних лікарських рослин / рослинної сировини, що можуть привести до негативних змін якості. З огляду на це слід приділити увагу запобіганню:

- надмірному наповненню мішків;
- навалюванню мішків один на одного.

Тільки що зібрані лікарські рослини / рослинну сировину слід якомога швидше доставити до засобів обробки для запобігання деструкції під впливом температури.

Необхідно захистити зібраний урожай від шкідливих комах, мишей/гризунів, худоби і домашніх тварин. Будь-які вжиті заходи захисту від шкідників слід документувати.

Первинна обробка

До первинної обробки відносять миття, різання перед сушінням, фумігацію, заморожування, дистиляцію, сушіння тощо. Всі ці процеси слід проводити відповідно до регіональних та/або національних регуляторних документів (якщо вони застосовні) і здійснювати якомога скоріше після збору.

Після доставки до засобів обробки лікарські рослини / рослинну сировину необхідно швидко розвантажити і розпакувати. Необхідно, щоб перед початком обробки матеріал не знаходився під впливом прямих сонячних променів за винятком тих випадків, коли це є необхідним спеціально; його слід захищати від дощу, ураження шкідливими комахами тощо.

У випадку сушіння на відкритому повітрі лікарські рослини / рослинну сировину необхідно розкладати тонким шаром. Для забезпечення адекватної циркуляції повітря сушильні рами слід розташовувати на достатній відстані від підлоги. Необхідно уникати сушіння безпосередньо на підлозі або під прямими сонячними променями, за винятком випадків, коли це є необхідним спеціально.

Слід докладати зусиль для досягнення рівномірного висушування лікарських рослин / рослинної сировини і тим самим запобігати утворенню цвілі.

За винятком сушіння на відкритому повітрі, умови сушіння, такі як температура, тривалість, циркуляція повітря тощо, мають бути обрані з урахуванням особливостей використовуваних частин лікарських рослин, таких як коріння, листя або квіти, а також природи їх активних компонентів, таких як ефірні олії. Мають бути докладно задокументовані умови для кожного окремого випадку.

Весь матеріал слід перевіряти і, при необхідності, просіювати для видалення сторонніх предметів і продукції, що не відповідає вимогам.

Сита необхідно тримати в чистоті і регулярно проводити їх обслуговування.

Мають бути в наявності чітко марковані контейнери для сміття, які необхідно щодня спорожняти і очистити.

Контрольні запитання

1. Міжнародні настанови та керівництва належної практики
2. Вплив вирощування та збору на навколишнє середовище та екологічні процеси та добробут місцевих громад.
3. Настанова з належної практики культивування та збирання (GACP) вихідної сировини рослинного походження». Сфера застосування
4. Вимоги настанови щодо культивування, ґрунту і внесення добрив, зрошування (іригація), догляду за рослинами та їх захисту
5. Вимоги настанови щодо збору урожаю лікарських рослин
6. Вимоги настанови щодо первинної обробки рослинної сировини
7. Вимоги настанови до персоналу, залученого для вирощування та обробки рослинної сировини
8. Вимоги настанови щодо будівель і приміщень, обладнання
9. Правила та вимоги настанови щодо застосування, оформлення зберігання документації.

Тема 11 Належні практики фармакодогляду (Guideline on good pharmacovigilance practices) – GPrP

11.1 Історія створення фармаконагляду в світі та Україні

Фармаконагляд – наука та практична діяльність, пов'язана з виявленням, оцінкою, вивченням та запобіганням побічних ефектів та інших проблем, пов'язаних з лікарськими засобами (ВООЗ).

Як відомо, поява фармаконагляду як науки та сфери діяльності була зумовлена людськими трагедіями, спричиненими лікарськими засобами. Так, наприклад, у США перші пагони фармаконагляду з'явилися з прийняттям у 1938 р. Федерального закону про харчові продукти, лікарські засоби та косметичні вироби (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act). Це була реакція на масове отруєння (понад 100 летальних випадків) так званим еліксиром сульфаніламідів, у якому як розчинник використовувався етиленгліколь. А у 60-ті роки минулого століття світ приголомшила талідомідова трагедія. За період з 1956 р. до 1962 р. в деяких країнах народилося за різними підрахунками від 8 тис. до 12 тис. дітей з вродженими вадами кінцівок, обумовленими тим, що їх матері застосовували талідомід під час вагітності. Саме з часу талідомідової трагедії здійснення нагляду за безпекою препаратів під час їх медичного застосування стало одним з основних напрямків реалізації національної політики у сфері обігу лікарських засобів у переважній більшості країн світу. Міжнародний і національний регуляторний механізм нагляду за безпекою лікарських засобів отримав назву фармаконагляд.

З плином часу фармаконагляд розвивався, посилювався, вдосконалювалися методи його здійснення. Нещодавно ця сфера діяльності значно розширилася. Вона більше не обмежується лише побічними реакціями, що виникли в результаті застосування лікарських засобів згідно з їх інструкціями для медичного застосування, а включає в себе також медичні помилки, застосування препаратів не за показаннями (у тому числі й зловживання та передозування), що призвели до розвитку побічних реакцій, а також випадки застосування неякісних, фальсифікованих, контрафактних ліків, внаслідок чого виникли такі реакції.

Донедавна підходи, що застосовуються у світі до виявлення раніше невідомих небезпечних реакцій на лікарські засоби після їх впровадження в клінічну практику, в основному базувалися на зборі власниками реєстраційних посвідчень повідомлень про підозрювані побічні реакції, виявлення ними нових сигналів та інформування компетентних органів, що приймали регуляторні рішення. При цьому регуляторні органи в основному зосереджувалися на нагляді за діяльністю

з безпеки власників реєстраційних посвідчень, обмежуючись значною мірою оцінкою відповідності запроваджених ними процедур для виконання юридичних зобов'язань, і значно менше – на ідентифікації та мінімізації ризиків. Однак з розвитком інформаційних технологій та появою нових методів збору й аналізу інформації з різних джерел з'явилася можливість перетворення такої реактивної системи нагляду за безпекою лікарських засобів у більш сучасну, надійну, базовану на управлінні ризиками, проактивну систему.

Основні вимоги фармогляду до ЛЗ приведено на рис. 11.1



Рисунок 11.2 – Основні вимоги фармогляду до ЛЗ

В Україні державна система фармаконагляду існує з 1996 р. На сьогодні вона представлена такими ланками:

- центральною (Департамент післяреєстраційного нагляду складі ДП «Державний експертний центр МОЗ України», далі – Центр);
- регіональною (регіональні відділення Центру, що функціонують в усіх областях України та Києві);
- локальною (особи, відповідальні за здійснення фармаконагляду в закладах охорони здоров'я).

Система фармаконагляду в Україні представлена на рис. 11.2.



Рисунок 11.2 – Діюча система фармаконагляду в Україні

Фармаконагляд лікарських препаратів включає 2 фази:

1) На передреєстраційній стадії вивчення нового лікарського препарату джерелами інформації про його безпеку є повідомлення про розвиток серйозних непередбачених небажаних реакцій та явищ у ході проведення клінічних досліджень, щорічних звітів з безпеки та заключних звітів клінічних досліджень. Важливим завданням фармаконагляду є збирання значущої інформації з безпеки під час клінічних досліджень, а також методів реагування неї;

2) На постреєстраційній стадії обігу лікарських засобів джерела інформації – спонтанні повідомлення про лікарсько-обумовлені проблеми від працівників охорони здоров'я, виробників лікарських засобів та інших суб'єктів обігу ЛЗ, періодичні звіти з безпеки лікарських засобів, а також дані постмаркетингових досліджень IV фази та фармакоепідеміологічних досліджень.

Крім державної системи фармаконагляду, кожен заявник на державну реєстрацію лікарського засобу в Україні має створити та підтримувати власну систему фармаконагляду з системою якості. Без виконання цієї умови препарат не дозволитиметься до медичного

застосування в Україні. Адже здійснення основної місії фармаконагляду – покращення лікування пацієнтів та їх безпеки під час застосування ліків – стає можливим лише за наявності вичерпної, достовірної, якісної та об'єктивної інформації щодо безпеки та ефективності застосування лікарських засобів, джерелами якої є у першу чергу власники реєстраційних посвідчень на препарати, а також – медичні працівники, пацієнти та їх представники.

Слід зазначити, що Україна має досвід використання пасивних та активних методів збору інформації про несприятливі наслідки застосування лікарських засобів. Так, за допомогою активного фармаконагляду минулого року успішно було вирішено кризове питання доцільності використання Креазиму для лікування муковісцидозу у дітей.

Особливого значення фармаконагляд набуває під час реалізації державних програм охорони здоров'я, метою яких є успішне лікування соціально небезпечних захворювань, тяжких недугів та запобігання виникненню керованих інфекцій.

Завдання системи фармаконагляду на постреєстраційній стадії:

- вивчення безпеки зареєстрованих лікарських засобів в умовах масового клінічного їх застосування;
- інформування про безпеку зареєстрованих лікарських засобів через спеціалізовані засоби масової інформації;
- виявлення несприятливих взаємодій ліків із хімічними речовинами, іншими лікарськими засобами та харчовими продуктами;
- виявлення фальсифікованих та недоброякісних лікарських засобів та ін;
- виявлення використання лікарських засобів за невивченими та невіршеними показанням;
- виявлення нераціонального застосування лікарських засобів;
- виявлення медичних помилок;
- виявлення впливу лікарських засобів на якість життя.

Одним із завдань фармаконагляду, як зазначалося вище, є виявлення медичних помилок, що призвели до розвитку побічних реакцій, та розробка заходів з їх мінімізації. Адже медичні помилки можуть суттєво вплинути на лікування, його результати та оцінку лікарських засобів. Приклади таких помилок, виявлених у результаті аналізу повідомлень про відсутність ефективності препаратів в останній час, включають порушення у підходах до лікування гіпертонічної хвороби та ВІЛ.

Повідомлення про випадки побічних реакцій та відсутності ефективності ліків, що надходять від вітчизняних лікарів, стають підґрунтям для внесення змін та доповнень до інструкції для медичного

застосування препаратів не лише в Україні, а іноді й у світі, тимчасового чи повного припинення їх застосування.

Основним результатом діяльності державної системи фармаконагляду є наявність на фармацевтичному ринку України лікарських засобів з прийнятним співвідношенням користь/ризик, тобто користь від застосування яких переважає над ризиком.

Система фармаконагляду України була позитивно оцінена експертами ВООЗ та визнана дієвою ще в 2002 р. Саме тоді нашу державу була прийнято дійсним членом Програми ВООЗ з міжнародного моніторингу лікарських засобів.

За результатами аудиту систему фармаконагляду України було визнано найкращою серед 40 країн, де проводили аналогічні перевірки.

Слід зазначити, що протягом останніх 3 років рівень активності закладів охорони здоров'я та лікарів у здійсненні фармаконагляду має тенденцію до зростання. Цей факт свідчить про стійкість системи фармаконагляду, на яку не вплинули події, що відбуваються цього року на півдні та сході країни. Проте слід зазначити, що повідомлення про побічні реакції на препарати надходять лише з 57 % закладів охорони здоров'я. Не всі регіони однаково активні в наданні інформації про несприятливі наслідки застосування ліків. Є й такі, звідки надходить невинуватно мізерна кількість повідомлень.

Така ситуація значною мірою залежить від позиції керівного складу системи охорони здоров'я в регіонах та його розуміння й прихильності до здійснення фармаконагляду. Значною прогалиною є відсутність у більшості закладів охорони здоров'я спеціалістів – клінічних провізорів. Крім того, у значній частині таких закладів робота відповідальних за фармаконагляд здійснюється формально. Тому необхідно розробити більш чіткі вимоги до фармаконагляду в системі охорони здоров'я та дієві інструменти для його здійснення.

Станом на сьогодні наказом МОЗ України № 898 від 27.12.2006 р. (в редакції 2017 р. на підставі наказу МОЗ України від 26.09.2016 р. № 996) передбачено, що в кризових ситуаціях, коли підозрювані побічні реакції мають летальні наслідки, у закладі охорони здоров'я необхідно проводити аналіз таких випадків. Однак цей ресурс система охорони здоров'я використовує недостатньо. Досить часто прослідковується формальний підхід до проведення аналізу таких ситуацій, а не прагнення реально розібратися та вжити заходів, спрямованих на запобігання виникненню аналогічних проблем у майбутньому. При цьому аналіз випадків виникнення несприятливих наслідків застосування ліків та їх причин на локальному рівні (у закладах охорони здоров'я та в міських і обласних управліннях) не може бути замінений на прийняття

загальнодержавних рішень стосовно безпеки та ефективності ліків. Ці процеси мають відбуватися паралельно та постійно.

На окрему увагу заслуговує питання безпеки вакцин та його регулювання на рівні країни. Слід зазначити, що сучасні підходи до нагляду за безпекою цих препаратів не відрізняються від загальноприйнятих механізмів нагляду за безпекою звичайних лікарських засобів, хоча й існують певні особливості у встановленні причинно-наслідкового зв'язку між несприятливою подією після імунізації та застосуванням вакцин.

На думку експертів ВООЗ, основною проблемою низької прихильності до вакцинації є більш активне інформування медичної громадськості та пересічних громадян з питань несприятливих наслідків використання вакцин та низький рівень обізнаності щодо позитивних результатів вакцинації через ЗМІ та спеціалізовані медичні видання. Зважаючи на вищезазначене, існує необхідність проведення навчання медичних працівників та їх подальшого широкого інформування з питань безпеки ліків та здійснення фармаконагляду.

Безпека застосування лікарського засобу оцінюється за допомогою аналізу всіх наявних даних: спонтанні повідомлення про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності, повідомлення про випадки побічних реакцій з досліджень, літературних джерел, узагальнені дані, представлені в регулярно оновлюваних звітах, інформації з безпеки інших регуляторних органів тощо. На підставі комплексної оцінки співвідношення користь/ризик робиться висновок щодо необхідності внесення змін до інструкції для медичного застосування, обмеження застосування (наприклад вилучення окремих показань для застосування чи внесення протипоказань для окремої популяції пацієнтів), відкликання препарату з вітчизняного фармацевтичного ринку, тимчасова чи повна заборона дії реєстраційного посвідчення.

Однак такі екстрені регуляторні рішення, як відкликання лікарського засобу з ринку, тимчасова або повна заборона застосування можливі лише за умови, коли співвідношення користь/ризик є неприйнятним або ризики стають некерованими. Адже виявлені ризики препарату можуть стосуватися, наприклад, лише окремих підгруп цільової популяції (діти, вагітні, хворі літнього віку, пацієнти з нирковою недостатністю тощо). Прикладом може бути все той же талідомід. Зараз він зареєстрований у багатьох країнах світу (у тому числі й Україні) як імуносупресант та застосовується для лікування множинної мієломи. Проте він протипоказаний для застосування жінкам репродуктивного віку, які не застосовують або не здатні застосовувати адекватні

протизаплідні засоби. Тому сьогодні акценти здійснення фармаконагляду переміщені з рутинного аналізу побічних реакцій на впровадження системи управління ризиками.

Як уже зазначалося вище, фармаконагляд в Україні зобов'язані здійснювати й власники реєстраційних посвідчень. Вони мають надавати до Центру дані про досвід застосування їх препаратів не лише в Україні, а й інших країнах світу, де зареєстровані ці ліки. Далі представлені основні нормативно-правові вимоги до здійснення фармаконагляду власниками реєстраційних посвідчень в ЄС та Україні.

У 2010 р. із затвердженням Європарламентом та Радою директиви 2010/84/ЄС та регламенту (ЄС) 1235/2010 європейське законодавство з фармаконагляду зазнало значних перетворень. Більшість із внесених змін набули чинності з липня 2012 р., а деякі впроваджені 2015-2016 рр.

Оскільки законодавство України у сфері фармаконагляду гармонізоване з європейським, воно також змінилося. Наказом МОЗ України від 29.12.2011 р. №1005, а далі змінами до наказу МОЗ України № 898 від 27.12.2006 р. (в редакції 2017 р.) було внесені суттєві зміни та доповнення до наказу МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування».

Фундаментальними змінами європейського законодавства стало розширення понять «побічна реакція» та «фармаконагляд». Ці зміни своєчасно були відображені ще в наказі МОЗ України № 898.

До процесу інформування про підозрювані побічні реакції були включені, крім обов'язкових джерел (фармацевтичні компанії та компетентні органи країн ЄС), ще й споживачі лікарських засобів, лікарі, фармацевти, медичні сестри та ін.

У складі Європейської медичної агенції (ЄМА) створено комітет з оцінки ризиків (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC), у сферу діяльності якого входять усі аспекти управління ризиками лікарських засобів. Таким чином, в ЄС уперше узаконено концепцію виявлення сигналів та чітко розподілено функції і обов'язки ЄМА та держав-членів.

Згідно з оновленим законодавством проактивний фармаконагляд у ЄС включає процеси, які має здійснювати як кожен власник реєстраційного посвідчення, так і регуляторний орган:

- збір та аналіз даних з безпеки, отриманих з різних джерел;
- виявлення на основі цих даних сигналів з безпеки;
- оцінка проблем безпеки;
- оцінка співвідношення користь/ризик;
- регуляторні заходи та/або мінімізація ризику;

- комунікація з питань безпеки;
- аудит/інспекція.

Змінився вектор здійснення фармаконагляду й в Україні: переважна більшість зазначених вище положень представлена в наказі МОЗ України № 898 та змінах до нього.

З метою постійного нагляду за безпекою та ефективністю застосування власних лікарських засобів заявники та власники реєстраційних посвідчень мають створити та підтримувати системи фармаконагляду та їх системи якості, представлені у вигляді мастер-файлів системи фармаконагляду.

Такі вимоги висуваються до заявника і в Україні.

Вони передбачають створення, забезпечення та гарантування функціонування належної системи фармаконагляду в Україні. Це є обов'язковою умовою перебування лікарського засобу на вітчизняному ринку.

В Україні в усіх фармацевтичних компаніях призначено відповідальних за здійснення фармаконагляду (контактні особи). Це особа з медичною або фармацевтичною освітою, яка має базову підготовку у сфері фармаконагляду та несе відповідальність за ефективне здійснення збору, оцінки та надання експертному органу достовірної інформації про побічні реакції/відсутність ефективності лікарського засобу, а також будь-яких інших даних, необхідних для оцінки ризику і користі під час медичного застосування препарату.

В Україні, як і в ЄС, до складу всіх реєстраційних (перереєстраційних) документів входить короткий опис системи фармаконагляду та дані про особу, відповідальну за його здійснення.

Безперечно, застосування будь-якого препарату пов'язане з певними ризиками. Очевидно, що попередження виникнення несприятливих наслідків є більш результативним, ніж застосування заходів щодо їх усунення. Тому на сьогодні акценти здійснення фармаконагляду переміщені з рутинного аналізу побічних реакцій до впровадження системи управління ризиками.

Обов'язковою вимогою заяви на реєстрацію лікарського засобу в ЄС є наявність плану управління ризиками, що вимагається навіть для генериків (за винятком препаратів рослинного походження і гомеопатичних ліків, що реєструються за спрощеною процедурою). Власники реєстраційних посвідчень, ЄМА та компетентні органи країн – членів ЄС мають відслідковувати ефективність заходів з мінімізації ризиків.

Регуляторні органи країн ЄС можуть вимагати проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки під час реєстрації лікарського

засобу у разі, якщо виявлені проблеми, пов'язані з деякими аспектами його ефективності, можуть бути вирішені тільки після виходу препарату на ринок. Проведення таких досліджень може бути необхідним і після реєстрації. Їх може ініціювати й власник реєстраційного посвідчення. У таких випадках йому слід представити протокол і заключний звіт (протягом 12 міс після закінчення збору даних) компетентним органам країн, у яких проводиться дослідження. Власник реєстраційного посвідчення має повідомляти будь-яку нову інформацію, що може вплинути на оцінку співвідношення користь/ризик лікарського засобу, регуляторним органам держав – членів ЄС, у яких він отримав дозвіл на маркетинг.

Зазначені вище підходи ЄС до вирішення проблем з безпеки ліків активно використовуються в нашій країні. Щодо законодавчого врегулювання проведення такого типу досліджень, то це передбачено в розроблених наказах МОЗ.

Одним із завдань ЄМА є розробка та публікація переліку лікарських засобів, які підлягають прицільному моніторингу. На упаковку таких препаратів (містять нові активні субстанції, біологічні лікарські засоби та ін.) слід наносити чорний символ і напис з його поясненням. А всі листки-вкладиші для пацієнтів мають містити стандартизований текст з проханням повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції лікарю, фармацевту, іншому медичному фахівцю, власнику реєстраційного посвідчення або безпосередньо в регуляторний орган. Також слід представити різні способи рапортування про побічні реакції та контактну інформацію власника реєстраційного посвідчення та/або регуляторного органу.

Розробленими законодавчими актами та Настановою з належної практики фармаконагляду передбачено європейській підхід до моніторингу препаратів, що потребують особливої пильності.

Ще одним із аспектів фармаконагляду в ЄС є декларування політики прозорості та відкритості. Створено веб-сайти (Європейський медичний веб-портал і національні веб-портали), розраховані на споживача лікарських засобів, для:

- висвітлення інформації про препарати;
- висвітлення питань безпеки застосування ліків;
- публікації рекомендацій, експертних висновків;
- зручності надання пацієнтами інформації про випадки побічних реакцій за допомогою онлайн-форм;
- демонстрації прозорості нормативних процедур, пов'язаних з безпекою лікарських засобів;
- оголошення публічних слухань з питань безпеки препаратів.

Законодавчо введено так звану термінову процедуру (Urgent Union Procedure), що може проводитися для вирішення питань з безпеки, що включають:

- призупинення дії/анулювання реєстраційного посвідчення;
- заборона на поставку;
- відмова від поновлення реєстраційного посвідчення;
- нові протипоказання;
- зниження дози;
- обмеження показань для застосування.

На сайті Центру (www.dec.gov.ua/index.php/ua/farmakonaglyad) у рубриці «Фармаконагляд» оприлюднюється інформація з безпеки та ефективності лікарських засобів.

Усі термінові процедури, пов'язані з безпекою, проводяться у країнах ЄС відповідно до ст. 107 і Директиви 2001/83 ЄС та тривають 90 діб: перші 60 днів – для оцінки PRAC і наступні 30 діб – для прийняття рішення Комітетом з лікарських засобів для людини (CHMP) (для лікарських засобів, зареєстрованих за централізованою процедурою) або координаційною групою (для лікарських засобів, зареєстрованих за децентралізованою процедурою). При цьому немає «зупинки часу», тобто власник реєстраційного посвідчення не має права на повторну оцінку. Ще до завершення процедури можуть бути застосовані тимчасові заходи щодо лікарського засобу.

Інформація, що оприлюднюється на сайтах так званих строгих регуляторних агенцій, щоденно монітується Департаментом післяреєстраційного нагляду Центру. Як зазначено в наказі МОЗ України № 898, до таких належить не лише Європейська агенція лікарських засобів. Рішення та рекомендації суворих регуляторних агенцій беруться до уваги і зазвичай є підґрунтям для прийняття рішень в Україні. Останнім прикладом цього є рішення Науково-експертної ради Центру від 25.09.2014 р. щодо обмежень застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторів ангіотензинових рецепторів II, що ґрунтується на рекомендаціях Агенції з контролю за лікарськими засобами та виробами медичного призначення Японії від вересня 2014 р. Національні підходи до проведення термінових процедур, пов'язаних з безпекою препаратів, не відрізняються від європейських. Однак цей процес потребує врегулювання на рівні прийняття рішень МОЗ України.

Нове законодавство ЄС також передбачає публічні слухання, що будуть проводитися ЄМА у випадках серйозних проблем, пов'язаних з безпекою окремих лікарських засобів. Вони є інструментом для всіх зацікавлених у процесі наукового обговорення у відповідь на вимоги

більшої прозорості цього процесу, а акож для зміцнення довіри до регуляторних органів.

Зазначена вище норма ще не набула чинності у країнах ЄС. Щодо України, то всім відома активна позиція громадських організацій з ініціації кризових ситуацій, пов'язаних із застосуванням препаратів. Зважаючи на існуючі напрацювання Центру та пацієнтських організацій у сфері вирішення кризових ситуацій з безпеки ліків, існує необхідність використання в подальшому наявного потенціалу з метою вирішення гострих питань з безпеки лікарських засобів.

Оновлені вимоги законодавства ЄС з фармаконагляду знайшли своє подальше відображення в Настанові з належної практики фармаконагляду (Good Pharmacovigilance Practice – GVP), що складається із 16 модулів. Перші 7 модулів було затверджено в 2012 р.:

- модуль 1 – Системи фармаконагляду та їх системи якості;
- модуль 2 – Майстер-файл системи фармаконагляду;
- модуль 5 – Система управління ризиками;
- модуль 6 – Управління та повідомлення про побічні реакції лікарських засобів;
- модуль 7 – Періодично оновлюваний звіт з безпеки;
- модуль 8 – Післяреєстраційні дослідження з безпеки;
- модуль 9 – Управління сигналом.

У 2013 р. було затверджені модуль X – Додатковий моніторинг – та модуль XV – Комунікація з безпеки, а на початку 2014 р. – модуль XVI – Набір інструментів та індикаторів ефективності.

Станом на 2016 рр. затверджені ще 3 модулі: XI – Участь громадськості у фармаконагляді, модуль XII – Безперервний фармаконагляд, постійна оцінка співвідношення користь/ризик, регуляторні заходи та планування комунікації та модуль XIV – Міжнародне співробітництво.

В Україні ставлення до державного регулювання обігу препаратів характеризувалося суперечливими мотиваціями – від повного неприйняття до бажання знову все контролювати, створювати вже функціонуючі структури та процеси, особливо в разі виникнення складних проблем на шляху соціально-політичних перетворень.

3 листопада 2014 р. Президентом було підписано Закон України від 20.10.2014 р. № 1707-VII «Про внесення змін до Закону України «Про лікарські засоби» щодо обігу лікарських засобів та державного контролю якості введених на митну територію України лікарських засобів». Зміни, внесені до Закону України «Про лікарські засоби» (далі – Закон), слід розцінювати, як наступний крок з гармонізації вітчизняних підходів щодо обігу лікарських засобів з європейськими.

Зміни законодавства у сфері обігу ліків, що набули чинності, передбачають, що після закінчення строку, протягом якого було дозволено застосування лікарського засобу в Україні, його подальше застосування можливе за умови перереєстрації. Після перереєстрації строк застосування в Україні препарату не обмежується.

Лікарські засоби, випущені в обіг під час строку, протягом якого препарат було дозволено до застосування в Україні, можуть застосовуватися в Україні до закінчення їх терміну придатності, визначеного виробником та зазначеного на упаковці.

До набуття чинності зазначеними вище змінами до Закону обіг лікарських засобів в Україні був можливим за умови їх реєстрації та перереєстрації на регулярній основі (кожні 5 років). Після завершення терміну дії реєстраційного посвідчення препарати не могли знаходитися в обігу та застосовуватися в медичній практиці.

Тому державна перереєстрація лікарських засобів, розпочата до набрання чинності Законом, буде завершена видачею реєстраційного посвідчення терміном на 5 років відповідно до чинного на той час законодавства України.

Наступна безстрокова перереєстрація препаратів відповідно до зміненого законодавства є обов'язковою для всіх лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, незалежно від кількості попередніх перереєстрацій. За результатами такої перереєстрації заявнику буде видано оновлене реєстраційне посвідчення з безстроковою дією. Автоматичну заміну реєстраційного посвідчення, термін дії якого становить 5 років, на безстрокове чинним законодавством не передбачено.

Зміни, внесені до Закону, передбачають внесення змін до підзаконних актів, що регулюють обіг лікарських засобів: від постанов КМУ до наказів МОЗ.

Процес створення проектів наказів МОЗ України щодо процедурних процесів та фармаконагляду тривав паралельно з розробкою змін до Закону.

Підходи до перереєстрації, представлені в проектах, виключають автоматичне зіставлення методів контролю якості препарату в наявних та наданих на перереєстрацію матеріалах досє. В Україні, як і в ЄС, перереєстрація лікарського засобу здійснюватиметься за результатами оцінки співвідношення користь/ризик.

У цьому контексті доцільно поінформувати про інструменти, що використовуються на різних етапах життєвого циклу препарату у форматі здійснення фармаконагляду, про їх значення в процедурних процесах, реалії та перспективи їх створення та використання в Україні.

Серед усіх інструментів фармаконагляду особливе значення мають такі, як:

- РОЗБ (Periodic Safety Update Report PSUR);
- доповнення до клінічного огляду (ДКО) (Addendum to the clinical overview – ACO);
- план управління ризиками (ПУР) (Risk Management Plan – RMP).

Слід зазначити, що в РОЗБ робиться акцент на аналіз наявної інформації про безпеку та ефективність лікарського засобу та оцінку співвідношення користь/ризик. При цьому аналізуються всі наявні дані з безпеки препарату, включаючи випадки побічних реакцій, відсутності ефективності тощо, отримані з усіх доступних легітимних джерел інформації. У цьому документі мають бути представлені виявлені сигнали та їх оцінка, вплив препарату на пацієнта та його оцінка, встановлення та внесення відомих ризиків під час застосування речовини/комбінації в Основний профіль безпеки (Core Safety Profile) та оцінка співвідношення користь/ризик. Законодавчо визначено періодичність подання звітів з безпеки.

Станом на сьогодні в Україні надання РОЗБ у складі перереєстраційних документів для проведення процедури перереєстрації препарату є обов'язковим і цієї вимоги дотримуються всі заявники. Однак ситуація щодо періодичності надання РОЗБ та значення цього документа для процедурних процесів зміниться після внесення змін до підзаконних актів.

Періодичність надання РОЗБ визначатиметься оновлюваним національним переліком. Цей перелік відповідатиме європейському (за термінами складання та надання) та буде доповнений тими МНН і комбінованими ліками, що не зареєстровані в ЄС. Завдяки встановленій періодичності подачі звітів стає можливою їх єдина оцінка. Тобто експерти регуляторного органу ЄС проводять одночасну оцінку РОЗБ усіх зареєстрованих у ЄС лікарських засобів, що містять одну й ту ж саму діючу(і) речовину(и). Така оцінка в разі необхідності може призводити до регуляторних заходів: зміни до інструкції для медичного застосування, обмеження застосування, призупинення дії, анулювання реєстраційного посвідчення. Аналогічні підходи до оцінки РОЗБ передбачені й проектами наказів МОЗ України, однак РОЗБ не стосуватиметься безпосередньо процедури перереєстрації.

Щодо процедури реєстрації, то обов'язковими складовими першого модуля реєстраційного досьє мають стати ПУР та короткий опис системи фармаконагляду. Такі вимоги зумовлені тим, що вектор фармаконагляду змінився від реактивного управління ризиками до проактивного.

ПУР є документом, у якому має бути представлено планування діяльності з виявлення і мінімізації ризиків та оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків.

Отже, ПУР та РОЗБ – це 2 основні інструменти фармаконагляду, що застосовуються на різних етапах життєвого циклу лікарського засобу. Основна мета ПУР – збір даних, планування мінімізації ризиків, забезпечення заходів щодо чого та оцінка їх ефективності. А РОЗБ зосереджується на оцінці співвідношення користь/ризик препарату, тобто на тому, чи залишається позитивним співвідношення користь/ризик, на виявленні сигналів та їх оцінці, внесенні відомих ризиків в інформацію про лікарський засіб.

Щодо процедури перереєстрації, то проект наказу МОЗ передбачає, що у складі перереєстраційних документів має надаватися ДКО. У цьому документі слід представити критичний аналіз поточного співвідношення користь/ризик препарату на підставі:

- даних РОЗБ;
- результатів додаткових заходів з фармаконагляду та оцінки ефективності заходів з мінімізації ризику, що містяться в ПУР;
- посилань на будь-яку прийнятну нову інформацію, наприклад, на літературні джерела, клінічні дослідження й клінічний досвід, доступне нове лікування, які можуть змінити результати оцінки співвідношення користь/ризик.

При цьому в ДКО має міститися інформація як про позитивні, так і про негативні результати клінічних випробувань та інших досліджень для всіх показань і популяцій незалежно від того, вказані вони в інструкції для медичного застосування чи ні, а також про застосування препарату, яке не відповідає інструкції для застосування.

У ДКО також надається інформація про інспекції системи фармаконагляду, проведені за період до перереєстрації, а також аналіз впливу результатів інспекцій на співвідношення користь/ризик. Квінтесенцією цього документа має бути висновок стосовно оцінки співвідношення користь/ризик.

З описаного вище зрозуміло, що система фармаконагляду в Україні існує та подібна до європейської. Наявний політичний, економічний та соціальний потенціал країни передбачає адаптацію, а не копіювання європейських підходів, включаючи здійснення фармаконагляду, що передбачено Законом України «Про Загальнодержавну програму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу». Рациональне використання наявних ресурсів та еволюційний розвиток вітчизняної системи фармаконагляду є виправданими з огляду на її життєздатність та дієвість. Як і системи

фармаконагляду інших країн світу, у тому числі ЄС, вона згідно з вимогами часу поступово й динамічно розвивається та гармонізується з міжнародними та європейськими стандартами.

Абсолютно безпечних лікарських засобів не було, немає та не буде, ліки можуть бути прийнятно безпечними. Здійснення фармаконагляду спрямоване на забезпечення здоров'я та життя пацієнтів під час проведення фармакотерапії. Це виключає використання фармаконагляду як інструменту під час вирішення комерційних питань та його розгляд як адміністративного чи політичного важеля у прийнятті рішень щодо обігу препаратів.

11.2 Стандарт Настанова «Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду»

Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2015 року № 299 в Україні вперше введено стандарт "Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду"(СТ-Н МОЗУ 42-8.5:2015).

У 2018 році наказом МОЗУ від 5 квітня 2018 року № 620 внесені зміни до стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду", затвердженого наказом МОЗУ від 21 травня 2015 року № 299, виклавши його у новій редакції.

Здійснення нагляду за безпекою лікарських засобів при їх медичному застосуванні стало одним з основних напрямків у реалізації національної політики обігу лікарських засобів (ЛЗ) в переважній більшості країн світу. Міжнародний і національний регуляторний механізм нагляду за безпекою лікарських засобів отримав назву - фармаконагляд. Здійснення основної місії фармаконагляду - покращання лікування пацієнтів та їх безпеки при застосуванні ЛЗ - стає можливим лише за наявності вичерпної, достовірної, якісної та об'єктивної інформації щодо безпеки та ефективності застосування лікарських засобів, джерелами якої є, у першу чергу, власники реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, а також – працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою, пацієнти та/або їх представники, організації, що представляють чи захищають безпеку та права пацієнтів. У даному документі представлені підходи, які слід використовувати усім учасникам процесу фармаконагляду з метою успішної реалізації визначених законодавством вимог та повноважень у розрізі здійснення фармаконагляду.

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського Союзу (ЄС) "Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)" ("Настанова з належних практик

фармаконагляду"), де представлено технічні підходи до планування та здійснення належної практики фармаконагляду. Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до "Guideline on good pharmacovigilance practices" (GVP).

Створення та впровадження в Україні настанови з належних практик фармаконагляду, зумовлена потребою усіх зацікавлених сторін (таких як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) у наявності інструменту, який би дозволив належним чином здійснювати фармаконагляд. Положення вітчизняної настанови з належних практик фармаконагляду повинні бути гармонізовані з положеннями відповідної настанови ЄС, що відповідає абзацу другого пункту 1 розділу II Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом МОЗ України від 27 грудня 2006 року № 898 (у редакції наказу МОЗ України від 26.09.2016 року N 996), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 19 грудня 2016 року за № 1649/29779.

Структурно, настанова складається з окремих модулів. Ця настанова розроблена на підставі Модулів I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XV, XVI, Частини XIII Настанови з належних практик фармаконагляду (GVP), прийнятої в ЄС.

Ця настанова є рекомендаціями для планування та здійснення нагляду за лікарськими засобами при їх медичному застосуванні.

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідного керівництва в ЄС, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання рекомендацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу виконання положень, визначених фармацевтичним законодавством України. Це наукове керівництво пов'язане зі специфічними питаннями щодо здійснення нагляду за лікарськими засобами при їх медичному застосуванні. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС) підхід; вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного законодавства ця настанова не має сили нормативно-правового акта, її положення є рекомендаціями. Цю настанову слід розглядати як гармонізовану позицію європейського фармацевтичного сектора; дотримання її положень зацікавленими сторонами полегшить оцінку реєстраційних досьє, а також підвищить якість та безпеку лікарських засобів в Україні. Однак можуть бути

застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових керівництв викладений у документі Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 "Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005" (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005). Вказаний підхід відповідає позиції ВТО відносно застосування стандартів.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до "Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)" ("Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ)").

Зміст настанови:

Національний вступ.

Сфера застосування.

Нормативні посилання.

Терміни та визначення понять.

Позначки та скорочення.

Фармаконагляд та його система якості.

Майстер-файл системи фармаконагляду.

Інспекції системи фармаконагляду.

Аудит з фармаконагляду.

Бібліографія.

Контрольні запитання

1. Історія створення фармаконагляду в світі та Україні
2. Основні вимоги фармогляду до ЛЗ
3. Система фармаконагляду в Україні
4. Модулі настанови з належної практики фармаконагляду
5. Зміст настанови з належної практики фармаконагляду. Сфера застосування
6. Інспекції системи фармаконагляду та аудит з фармаконагляду.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Надлежащие практики в фармации: Учебник / И.Г. Левашова, А.Н. Мурашко, Ю.В. Подпружников. – К.: МОРИОН, 2006. – 256 с.
- 2 Надлежащая производственная практика ЛС / Под ред. Н. А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: Морион, 1999. – 896 с.
- 3 Коваленко С. М., Левашова І. Г. Коваленко С. М. та ін. Стандартизація і сертифікація у фармації. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2011. – 320 с.
- 4 Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>.
5. Про лікарські засоби [Електронний ресурс]: Закон України від 28.07.2022 р. № 2469. – 2022. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/643661>.
- 6 Гала Л.О., Немченко А.С., Пасічник М.Ф. Рекомендована структура та зміст «Керівництва з Належної аптечної практики» в Україні: метод. рек. Київ : НМУ імені О.О. Богомольця, 2019. 45 с.
- 7 Лікарські засоби. Належна лабораторна практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – К.: МОЗ України, 2009. – 27 с. – (Стандарт МОЗ України).
- 8 Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – К.: МОЗ України, 2009. – 67 с. – (Стандарт МОЗ України).
- 9 Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – К.: МОЗ України, 2020. – 338 с. – (Стандарт МОЗ України).
- 10 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020. – К.: МОЗ України, 2020. – 338 с. – (Стандарт МОЗ України).
- 11 Лікарські засоби. Належна практика зберігання: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. – К.: МОЗ України, 2011. – 19 с. – (Стандарт МОЗ України).
- 12 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008. – К.: МОЗ України, 2008. – 18 с. – (Стандарт МОЗ України).
- 13 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. – К.: МОЗ України, 2014. – 67 с. – (Стандарт МОЗ України).

14 Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс]: Міжнародний документ від 01.01.2011. – Режим доступу: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009.

15 Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012. – К.: МОЗ України, 2012. – 13 с.– (Стандарт МОЗ України).

16 Лікарські засоби. Належна регуляторна практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013. – К.: МОЗ України, 2013. – 24 с. – (Стандарт МОЗ України).

17 Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.5:2015. – К.: МОЗ України, 2015. – 105 с. – (Стандарт МОЗ України).

18 Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012. – К.: МОЗ України, 2012. – 13 с. – (Стандарт МОЗ України).

19 Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 506 с.

20 Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

21 Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

22 Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.

23 Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.

24 Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

25 Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

– 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

26 Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

27 Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.

28 Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.

29 Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 416 с.

30 Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.

31 Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 5. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. – 424 с.

32 Модленко Н. Запровадження в Україні Належних практик GxP як гарантія якості фармацевтичної продукції [Електронний ресурс] / Н. Модленко. – Режим доступу: <http://www.l-a.com.ua/ukr/press/2155/>.

37 Належні практики у фармації: практикум / Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк, С. Б. Білоус та ін. – Вінниця: Нова книга, 2013. – 368 с.

38 Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) [Електронний ресурс]

Постанова КМУ від 30 листопада 2016 року № 929. — Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>

39 Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : Наказ МОЗ України від 17 жовтня 2012 року № 812. — Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>.

40 Про ліцензування видів господарської діяльності: Закон України від 02.03.2015 № 222-VIII — Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/222-19>.

41 Ляпунов Н. А. Внедрение нормативной базы и правил GMP Европейского Союза на Украине // Фармация.— 2003. — №5.— С. 25–28.

42 Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів: навч. посіб. / К. І. Сметаніна. — Вінниця: Нова книга, 2010. — 420 с.

43 Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року [Електронний ресурс]: Постанова КМУ від 05.12.2018 р. № 1022. — Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF>.

44 Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубай, І. В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуешова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х.: НФаУ: Повий Світ-2000, 2019. — 526 с.

45 Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. — К.: Морион, 2005. — 848 с.

46.Належні практики у фармації : навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / В. О. Лебединець [та ін.] ; Нац. фармац. ун-т. — Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. — 295 с.

Навчальне видання

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ
з дисципліни
«НАЛЕЖНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРАКТИКИ»

*(для здобувачів вищої освіти спеціальності
226 «Фармація, промислова фармація» освітнього ступеню бакалавр)
(Електронне видання)*

Укладачі ШАПКІН Володимир Петрович
 ЗАХАРОВА Ольга Іванівна

Оригінал-макет В.П. Шапкін

Підписано до друку _____
Формат 60x84 1/8. Папір типограф. Гарнітура Times
Друк офсетний. Умов.друк.арк._____.Облік.видавн.арк._____
Тираж ____екз. Вид.№_____.Замовл._____.Ціна договірна

Видавництво Східноукраїнського національного університету імені
Володимира Даля
Адреса видавництва: м. Київ, вул. Іоанна Павла II, 17.
Телефон: +38 (050) 218 04 78, факс (06452) 4-03-42