



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра хімії природних сполук і нутриціології



**«Сучасні підходи до створення фітопрепаратів»**

**Лекція 2**

**ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО  
ПОХОДЖЕННЯ (ЛЗРП): СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ**



# План лекції

- Місце ЛЗРП на національному і провідних ринках світу.
- Методи аналізу сучасного стану забезпечення якості ЛЗРП та окреслення проблем, що потребують дослідження й опрацювання.
- Наявні у світі підходи до забезпечення якості ЛЗРП.
- Практика країн ЄС.
- Світові підходи до стандартизації ЛРС.
- Система забезпечення якості ЛЗРП, прийнята в Україні.

# Список літературних джерел

1. Мудрак І. Г. Аналіз динаміки доказових даних про лікарські рослинні засоби у базі Кокрана / І. Г. Мудрак, О. М. Заліська // Фармацевт. часоп. – 2011. – № 3. – С. 75–78.
2. Sahoo N. Herbal drugs: Standards and regulation / N. Sahoo, P. Manchikanti, S. Dey // Fitoterapia. – 2010. – Vol. 81. – P. 462–471.
3. Наукове обґрунтування доцільності подальшого включення лікарських засобів рослинного походження до державного формуляру лікарських засобів / Х. І. Макух, Т. Б. Ривак, А. Б. Зіменковський [та ін.] // Фармацевт. журн. – 2010. – № 1. – С. 31–35.
4. Гудзенко А. В. Вітчизняний ринок багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження: аналіз стану, структура та перспективи розвитку / А. В. Гудзенко, О. О. Цуркан, Т. В. Ковальчук // Фармацевт. журн. – 2012. – № 1. – С. 8–12.
5. Overview on External Contamination Sources in Traditional Chinese Medicines / J. Xue, D. J. Liu, Sh. Chen [et al.] // Mode. Tradit. Chin. Med. Mater. Med. – 2008. – Vol. 10, No1. – P. 91–96.
6. Державний реєстр лікарських засобів. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.
7. Сметаніна К. І. Рослинні ліки. Проблеми розробки лікарських засобів рослинного походження / К. І. Сметаніна // Фармацевт. часоп. – 2011. – № 2. – С. 95–98.
8. Kunle O. F. Standardization of herbal medicines - A review / O. F. Kunle, H. O. Egharevba, P. O. Ahmadu // Int. J. Biodivers. Conserv. – 2012. – Vol. 4, No. 3. – P. 101–112.
9. World Health Organization. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues; 2007. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.
10. Functional foods and dietary supplements: Products at the interface between pharma and nutrition / S.R. Eussen, H. Verhagen, O.H. Klungel, [et al.] // Euro. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 668. – P. S2–S9.
11. Use of botanicals in food supplements. Regulatory scope, scientific risk assessment and claim substantiation / P. Coppens, L. Delmulle, O. Gulati [et al.] // Ann. Nutr. Metab. – 2005. – Vol. 50. – P. 538–554.
12. Yadav P. Quality Control Parameters for Medicinal Plants, an Overview / P. Yadav, P. K. Prajapati // Asian J. Biomed. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 1, No. 5. – P. 12–16.
13. Choudhary N. An overview of advances in the standardization of herbal drugs / N. Choudhary, B. Singh Sekhon // J. Pharm. Educ. Res. – 2011. – Vol. 2, No. 2. – P. 55–70.
14. Kaushik D. Current issues in Authentication and Quality control of Natural Products / D. Kaushik, M.K. Pandey, A. Sharma // Res. Plant. Biol. – 2014. – Vol. 4, No. 5. – P. 57–64.
15. Державна фармакопея України 2.0: в 3-х 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.1 – 1127 с.
16. Деркач Т. М. Реалізація проблемного підходу у навчанні аналітичній хімії майбутніх фахівців для фармацевтичної галузі / Т. М. Деркач // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : зб. наук. пр. – Харків : Вид-во НФаУ, 2016. – С. 194-197.
17. Настанова СТ-НМОЗУ 42-3.9: 2014 «Лікарські засоби. Домішки в нових лікарських речовинах та нових лікарських препаратах». – К. : МОЗ України. – 2014. – 27 с.
18. Изменение подходов к нормированию содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах (обзор) / Н. Е. Кузьмина, В. М. Щукин, Е. Ю. Северинова [та ін.] // Хим.-фармац. журн. – 2015. – Т. 49, № 7. – С. 52–56.
19. Future Trends in Standardization of Herbal Drugs / P.H. Nikam, J. Kareparamban, A. Jadhav, V. Kadam // J. Appl. Pharm. Sci. – 2012. – Vol. 2, No. 6. – P. 38–44.
20. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012. Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження
21. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика – К. : МОЗ України. – 2016. – 335 с.
22. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 Лікарські засоби. Належна практика зберігання – К. : МОЗ України. – 2011. – 19 с.
23. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції – К. : МОЗ України. – 2014. – 41 с.

# Аналіз сучасного стану забезпечення якості ЛЗРП та окреслення проблем, що потребують дослідження й опрацювання та перспективних шляхів

- методи системного підходу,
- бібліографічний,
- інформаційного пошуку,
- статистичний,
- узагальнення та аналізу.

Для одержання даних щодо ЛЗРП використовували Державний реєстр лікарських засобів України станом на квітень 2020 року.

# Порівняння характеристик лікарських засобів рослинного та синтетичного походження

Властивості	ЛЗРП	ЛЗСП
<b>Фізико-хімічні</b>		
АФІ	Часто невідомі	Відомі
Наявність чистих АФІ	Рідко	Присутній
Наявність сировини	Обмежена	Наявна
Стабільність складу	Невизначена	Добра
Якість сировини	Може бути нестабільною	Добре відтворювана
Наявність елементних домішок	Широкий спектр присутніх елементів, деякі з них обов'язково присутні	Кількість домішок обмежена, концентрація максимально низька
Основні джерела домішок	Біологічне забруднення, ґрунт та навколишнє середовище	Сировина та побічні продукти синтезу та каталізу на всіх етапах виробництва
Ідентифікація аналітичними методами	Ускладнена з причини складності об'єкта	Стандартизована
Стандартні зразки	Як правило, відсутні	Наявні
<b>Біомедичні</b>		
Механізм дії	Зазвичай невідомий	Зазвичай відомий
Токсикологічні тести	Не проведені на тваринах	Обов'язкові
Емпіричні дані	Дуже важливі	Часто не мають сенсу
Специфічні побічні ефекти	Зрідка завдяки багаторічному досвіду	Часті
Взаємодія з іншими лікарськими засобами	Зазвичай добра	Обмежена
Доцільність постійного використання	Часто добре вивчена	Невизначена для нових ліків
Контроль плацебо	Важко досягнути	Можливо досягнути
Клінічні випробування	Зазвичай відсутні	Обов'язкові

# ПРАКТИКА КРАЇН ЄС

З 1995 р. за наукову оцінку та моніторинг безпеки та ефективності лікарських засобів відповідає Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА). Більшість нових лікарських засобів регулюється через ЕМА. Проте більшість вже існуючих препаратів регулюються на національному рівні. Значну увагу ЕМА приділяє ЛЗРП шляхом регулювання через свій підрозділ Комітет з лікарських засобів рослинного походження (НМРС). НМРС ввів спрощену процедуру реєстрації

ЛЗРП в країнах-членах ЄС, яка дозволяє подати матеріали реєстраційного досьє без відомостей та документів щодо доклінічних досліджень та клінічних випробувань стосовно ефективності та безпеки за умови, що є достатні докази використання ЛЗРП у медичній практиці протягом періоду, щонайменше, 30 років, в тому числі, 15 років в ЄС.

# Практика США

Обіг ЛЗРП регулюється відповідно до Акту від 1994 р. Щодо добавок здорового раціону. Регулювання здійснює Адміністрація продуктів та ліків США (USFDA). В рамках цього органу діють Центр дослідження та оцінки ліків (CDER) та Центр оцінки та дослідження біопрепаратів (CBER). Перед тим, як будь-який новий синтетичний або рослинний препарат буде схвалений USFDA, необхідно провести ґрунтовні дослідження стосовно того, що лікарський засіб є одночасно безпечним і ефективним. Як результат, ЛЗРП частіше отримують статус харчових добавок, що не вимагає проведення доклінічних досліджень та клінічних випробувань за заздалегідь затвердженим протоколом. Тому фактично всі ЛЗРП можуть реалізовуватись у США як харчові або біологічно активні добавки за умови, що АФІ препарату внесено до відповідної монографії Фармакопеї. Упаковки з харчовими добавками не можуть містити надписи з рекомендаціями до медичного застосування, а також з попередженнями щодо потенційних ризиків. USFDA застосовує регулювання обігу ЛЗРП у випадках, коли існують значні ризики щодо безпеки, або коли вони мають вагомні покази до медичного застосування. Таким чином, на відміну від лікарських засобів, які повинні пройти усі фази клінічних випробувань для того, щоби довести свою безпеку та ефективність, більшість рослин та препаратів з них продають фактично без доказових досліджень

# Світові підходи до стандартизації ЛРС

Етапи стандартизації ЛРС згідно з рекомендаціями ВООЗ

Відповідно до міжнародних принципів процес стандартизації ЛРС має спиратися на результати досліджень, стосується трьох основних фармакопейних дефініцій та має відповідати на три питання щодо:

- 1) ідентичності – чи є рослина тою, якою вона повинна бути?
- 2) чистоти – чи наявні забруднення (ботанічні, мікробіологічні або хімічні забруднення) та чи не перевищують вони визначені ліміти?
- 3) вмісту – чи присутні АФІ у визначених концентраційних межах?



# Система забезпечення якості ЛЗРП, прийнята в Україні

На даний час немає офіційних загально визнаних строгих підходів до створення системи забезпечення якості, що має охоплювати усі елементи, які впливають на якість, ефективність та безпеку ЛЗРП від вирощування ЛРС, розробки лікарських засобів до їх виробництва, контролю якості, зберігання та використання. Ті виробники ЛЗРП, які застосовують на виробництві власні підходи до забезпечення якості, у більшості випадків використовують свій досвід, дані наукових досліджень, документи, що мають рекомендаційний характер.

Такий висновок підкріплює аналіз даних щодо складу ЛЗРП, що наведені в Державному реєстрі лікарських засобів України. Тільки приблизно 25 % виробників ЛЗРП наводять в реєстраційних документах дані стосовно вмісту АФІ. Більшість обмежується назвою рослини. Відомості щодо можливих домішок та інших складових речовин відсутні у відкритих реєстраційних даних

# Якість ЛРС:

- внутрішні (генетика) та зовнішні (середовище та маніпуляції) фактори  
Контамінація під час обробки
- Зміна складу та властивостей АФІ під час обробки
- Неправильне пакування, зберігання, транспортування

# Фактори безпеки та якості. Контроль якості

- ЛРС : вміст АФІ, хімічний, біологічний склад, зовнішні ознаки
- Продукція (контамінанти та домішки)
- Протоколювання, порядок отримання та видачі ЛЗРП
- Умови зберігання та транспортування
- Здійснення виробництва за GMP:
  - А) чистота зон виробництва і зберігання,
  - Б) чистота та калібрування обладнання,
  - В) дії персоналу,
  - Г) документування ,
  - Д) пакування та маркування.

# Етапи виробництва

- **ОТРИМАННЯ ЛРС – ВИРОЩУВАННЯ ТА ЗБІР ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН**

згідно Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2012. Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження – К. : МОЗ України. – 2016. – 335 с.

- **ВИРОБНИЦТВО ЛЗРП ІЗ ВИХІДНОЇ ЛРС**

Згідно ч.І та/або ч.ІІ Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика – К. : МОЗ України. – 2016. – 335 с.

- **ЗБЕРІГАННЯ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ ЛЗРП**

Згідно Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 Лікарські засоби. Належна практика зберігання – К. : МОЗ України. – 2011. –19 с.

- **ТРАНСПОРТУВАННЯ ТА ДИСТРИБУЦІЯ**

Згідно Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції – К. : МОЗ України. – 2014. – 41 с.

# Найбільш важливі проблеми регулювання обігу ЛЗРП

- створення єдиної класифікації продуктів, що містять ЛРС;
- стандартизація ЛРС (розробка нових методів дослідження вихідної ЛРС та забезпечення вмісту у ній АФІ визначеної концентрації);
- відсутність узгоджених підходів до створення системи забезпечення якості ЛЗРП, що мають охоплювати усі елементи, які впливають на якість, ефективність та безпеку.

Побудовано схему, що ілюструє взаємозв'язок між факторами безпеки та якості і заходами щодо контролю якості та етапами виробництва лікарських засобів рослинного походження

**ДЯКУЮ  
ЗА  
УВАГУ!**

