



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Analýza nákladů na zavedení ochranných
prvků na obaly léčivých přípravků**

**Cost analysis for the introduction of
protective elements for the packaging of
medicinal products**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Jana Metelcová
Vedoucí diplomové práce: Ing. Veronika Burianová

Kladno 2018

Zadání diplomové práce

Student:	Jana Metelcová
Studijní obor:	Systemová integrace procesů ve zdravotnictví
Téma:	Analýza nákladů na zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků
Téma anglicky:	Cost analysis for the introduction of protective elements for the packaging of medicinal products

Zásady pro vypracování:


Cílem diplomové práce je analýza a zhodnocení nákladů na zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků. Na základě současného stavu problematiky analyzujte stav ochrany proti podělkům u humánních léčiv. Na základě získaných informací z připravovaného nařízení 2016/161/EU o označení léčiv popište chystané změny a zaměřte se na dopady tohoto nařízení pro konkrétního výrobce. Popište systém zavedení léčivého přípravku na White list. Analyzujte náklady na ukládání záznamu každého úkonu s UI a ATD a náklady na technické změny. Pomocí procesních map popište současný stav označování léčivých přípravků ochrannými prvky a identifikujte změny, které jsou požadovány pro zavedení zařízení do praxe.

Seznam odborné literatury:

- [1] World Health Organisation, Counterfeit drugs - guidelines for development of measures to combat counterfeit drugs, 1999, <http://apps.who.int/iris/handle/10665/65892>
- [2] Popesko, B., Moderní metody řízení nákladů, ed. 1, Praha: Grada Publishing, 2009, ISBN 978-80-247-2974-9

Vedoucí: Ing. Veronika Burianová

Zadání platné do: 20.09.2019


vedoucí katedry / pracoviště


děkan

V Kladně dne 14.05.2018

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Analýza nákladů na zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně 18. 5. 2018

.....

Bc. Jana Metelcová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala Ing. Veronice Burianové za cenné připomínky, trpělivost a ochotu při vedení diplomové práce. Rovněž děkuji konzultantce z farmaceutické firmy za odborné rady, které mi pomohly při zpracování diplomové práce.

ABSTRAKT

Analýza nákladů na zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků

Diplomová práce se zabývá analýzou nákladů na zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků. V teoretické části jsou detailně rozebrány legislativní akty stanovující zavedení ochranných prvků a technologie, které se v dnešní době používají k ochraně léčivých přípravků před paděláním. Na základě teoretických poznatků je v praktické části vypracována analýza nákladů pro konkrétní farmaceutickou firmu. Zjištěno bylo, že výrobce ponese náklady na vybavení vlastní provozovny, ale i na zřízení systému úložišť ochranných prvků. Náklady na vybavení výroby léčiv dosahují pro středně velkého výrobce 16 468 144 Kč během prvního roku od zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků. Náklady se projeví v ceně léků.

Klíčová slova

Padělání, ochranný prvek, identifikátor, léčivý přípravek

ABSTRACT

Cost analysis for the introduction of protective elements for the packaging of medicinal products

The thesis deals with the cost analysis for introduction of safety features for the packaging of medicinal products. The theoretical part analyses legislative acts, that establish the introduction of safety features, and technologies, which are used for protection of pharmaceuticals from counterfeiting. Theoretical knowledge is applied in practical part of the thesis. Cost analyses for a specific pharmaceutical firm is elaborated in practical part. It was found that pharmaceutical firm must invest into own facilities and participate in the establishment of repository system of the safety features. The costs of introducing safety features for medium-sized pharmaceutical firm reach 16 468 144 Kč during the first year of the implementing safety features on the packages of pharmaceutical products. The costs are likely to be reflected in the price of medicine.

Keywords

Counterfeiting, safety feature, identifier, medicine

Obsah

Seznam symbolů a zkratek.....	9
1 Úvod.....	10
2 Přehled současného stavu.....	12
2.1 Padělání léčivých přípravků.....	12
2.2 Rizikovost padělaných léčivých přípravků.....	15
2.3 Organizace podílející se v boji proti padělkům	16
2.4 Trestní postih za padělání léčivých přípravků v zahraničí a v České republice .	19
2.5 Metody a techniky ochrany léčivých přípravků.....	20
2.5.1 Indikace porušení obalu (snížení pravděpodobnosti záměny obsahu)	21
2.5.2 Ověření produktu (autentizace, deklarace původu)	21
2.5.3 Systém dohledu a sledování	22
2.6 Legislativní opatření o ochranných prvcích v zahraničí.....	24
2.7 Legislativa Evropské unie a ČR.....	24
2.7.1 Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů.....	25
2.7.2 Směrnice Evropského parlamentu a rady 2011/62/EU	26
2.7.3 Nařízení komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161	27
2.8 Cíle práce	30
3 Metody	31
3.1 Analýza procesů	31
3.2 Nákladová analýza	31
3.3 Citlivostní analýza.....	33
4 Výsledky.....	34
4.1 Balení a označování léčivých přípravků.....	34
4.2 Náklady na technické vybavení, lidské zdroje a zřízení systému úložišť	42
4.2.1 Náklady na technické vybavení	42
4.2.2 Náklady na lidské zdroje	48
4.2.3 Náklady na zřízení a funkci systému úložišť.....	48
4.2.4 Náklady rozpočítané na balení léčivého přípravku.....	52
4.3 Změna ceny léčivých přípravků	55
5 Diskuse	59

6 Závěr	64
Seznam použité literatury	65
Seznam obrázků	70
Seznam tabulek.....	71
Seznam příloh	72
Příloha A: Obsah přiloženého CD	73

Seznam symbolů a zkratek

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
AEDL	Asociace evropských distributorů léčiv
AIDS	Syndrom získaného selhání imunity (<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
AIFP	Asociace inovativního farmaceutického průmyslu
AVEL	Asociace velkodistributorů léčiv
ATD	Prvek proti manipulaci s obalem (<i>Anti tampere device</i>)
CFDA	China Food and Drug Administratory
ČAFF	Česká asociace farmaceutických firem
ČnLK	Česká lékárnická komora
EAN	Mezinárodní číslo obchodní položky (<i>European article number</i>)
EMA	Evropská léková agentura (<i>European medicines agency</i>)
EMVO	Evropská organizace pro ověřování léčiv (<i>European Medicines Verification Organization</i>)
EMVS	Evropský systém pro ověřování léčiv (<i>European Medicines Verification System</i>)
EU	Evropská unie
FDA	U. S. Food and Drug Administratory
GSI	Global Standards one
IMPACT	International Medical Products Anticounterfeiting Taskforce
MAH	Držitel rozhodnutí o registraci (<i>Marketing authorization holder</i>)
NOOL	Národní organizace pro ověřování léčiv, z.s.
NSOL	Národní systém pro ověřování pravosti léčiv
RFID	Radiofrekvenční identifikační štítek (<i>Radio Frequency Identification</i>)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
UI	Jedinečný identifikátor (<i>unique identifier</i>)
WHO	Světová zdravotnická organizace (<i>World health organization</i>)

1 Úvod

Padělání je problém, jehož incidence v posledních letech neustále stoupá, a to i přestože se jedná o zločinné jednání. Padělá se celé spektrum produktů od bankovek, přes umělecké zboží, značkové oblečení a kabelky, elektroniku až po léčivé přípravky. U produktů běžné spotřeby padělateli dochází k porušení autorských práv, v případě zdravotnických produktů je zločin padělání mnohem závažnější. Padělatel nejen, že porušuje duševní vlastnictví, ale zejména ohrožuje zdraví veřejnosti. Padělané léčivé přípravky bývají vyráběny za velmi primitivních podmínek, neodpovídají receptuře originálního přípravku. Obsah účinných látek může být překročen až několikanásobně, nebo v nich naopak účinná látka chybí a je nahrazena látkami jinými, často toxickými. Rizika takto padělaných léčiv jsou vysoká a mají dopad na jednotlivce, ale i společnost. Padělky mohou ohrozit či vážně poškodit zdraví pacienta, který takoveto léky požil. Neúčinnost léčiv může způsobit šíření nemoci mezi veřejností a ohrozit veřejné zdraví. Jde o celosvětový problém, padělky léčiv se dostávají jak do rozvojových zemí, které nemají dostatečnou právní ochranu, ale i do rozvinutých zemí, kde distribuci padělaných léčiv usnadňuje jejich prodej přes internet přímo spotřebiteli. Světová zdravotnická organizace odhaduje, že více než 50 % léčivých přípravků prodávaných přes internet jsou padělky originálních produktů.

Farmaceutické firmy a státní orgány jsou si problému padělání vědomy. V souvislosti s nárůstem padělaných léčivých přípravků se snaží státní orgány i výrobci léčivých přípravků přijímat různá opatření, aby tomuto jevu zamezily. Farmaceutičtí výrobci své zboží chrání ochrannými prvky, státní autority regulují činnosti výrobců, distributorů, ale i prodejců léčivých přípravků. Vznikají organizace, které se snaží zvýšit spolupráci na mezinárodní i vnitrostátní úrovni nebo za cílem zvýšit povědomí veřejnosti o rizicích léčivých přípravků.

Evropské unii není problém padělání léčiv lhostejný. Vstupu padělaných léčivých přípravků na evropský trh se snaží zabránit vydáním legislativního nařízení o ochranných prvcích. Od roku 2019 musí všichni výrobci v EU léčivé přípravky opatřit ochrannými prvky podle předepsaných pravidel, jinak nesmí být v EU distribuovány. Jedná se o prvek manipulace s obalem a jedinečný identifikátor, díky kterému bude možné ověřit identitu každého balení léčivého přípravku. Ochranné prvky mají zamezit vstupu nelegálních výrobků do legálního dodavatelského řetězce a tím ochránit konzumenty daných léčiv.

Předložená práce se zabývá problematikou ochrany léčivých přípravků pomocí ochranných prvků stanovených EU. Práce je členěna do dvou celků. Cílem teoretické části je charakterizovat současný stav problematiky padělání léčiv ve světě i v České republice. Dále je cílem popsat strategie v boji proti padělkům, ať už se jedná o legislativní akty či zakládání organizací pro varování veřejnosti a kontrolu léčiv.

Detailně je rozebrána legislativa České republiky týkající se bezpečnosti a distribuce léčivých přípravků a nařízení EU o ochranných prvcích. Z rozboru legislativy EU, konkrétně z nařízení o ochranných prvcích, vychází praktická část, která se zabývá analýzou nákladů na zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků pro konkrétního výrobce.

2 Přehled současného stavu

Kapitola poskytuje přehled současného stavu problematiky padělání léčiv ve světě i v České republice. Popsána je závažnost padělání léčivých přípravků a strategie v boji proti padělkům, ať už se jedná o legislativní nařízení, různé technologie a metody označování a ochrany léků nebo zakládání organizací pro varování veřejnosti a kontrolu léčiv. Rozebrána je mimo jiné i legislativa České republiky, týkající se bezpečnosti a distribuce léčivých přípravků a Nařízení komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161 ze dne 2. října 2015, které stanovuje podrobná pravidla pro ochranné prvky na obalech humánních léčivých přípravků.

2.1 Padělání léčivých přípravků

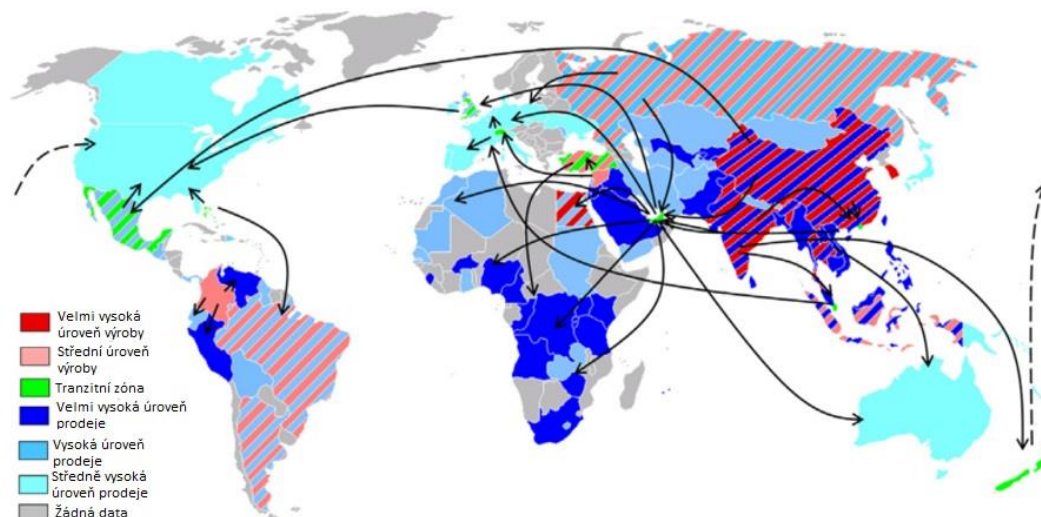
Padělání léčivých přípravků je zločin, který významně ohrožuje veřejné zdraví. Jedná se o celosvětový problém, jehož incidence v současné době výrazně narůstá, každý den jsou hlášeny desítky nových případů po celém světě. [1, 2] Podle Institutu farmaceutické bezpečnosti, který shromažďuje údaje o padělání, nezákonném zneužívání a krádežích léčivých přípravků, vzrostly případy zjištěných padělaných léčivých přípravků během období 2011 až 2016 o 56 %. [3] Světová zdravotnická organizace (WHO) odhaduje, že přibližně 10 % celosvětového prodeje léků je padělaných. V evropských lékárnách se prodává přibližně 1 % léků, které jsou padělky. [1] V rozvojových zemích je to dokonce až 70 % všech prodaných léků. [4]

Definice WHO z roku 1992 říká, že „padělané léky jsou úmyslně a podvodně špatně označené ve vztahu k identitě či původu“. Padělání se může týkat značkových i generických produktů, tzn. léků, které obsahují stejné léčivo ve stejném množství jako původní originální lék, mají stejnou biologickou účinnost a lékovou formu, ale na trh mohou být uvedeny až po vypršení lhůty patentové ochrany originálních léků. [5, 6] Dne 29. května 2017 WHO přijala nový termín označující padělané léčivé přípravky, konkrétně „nestandardní a falsifikované léčivé přípravky“. [7] Pod „nestandardním léčivým přípravkem“ se rozumí léky, které jsou povoleny vnitrostátními regulačními orgány, ale nesplňují vnitrostátní nebo mezinárodní normy kvality. [8] Vznikají neúmyslnými nebo nedbalými chybami při výrobě, které způsobí, že léčivý přípravek obsahuje nepřesné množství léčivé látky. [9] Pojem „falsifikovaný“ označuje produkty, u nichž je „úmyslně nebo podvodně zkreslena jejich totožnost, složení nebo zdroj“. [8] Podle legislativy ČR se rozumí padělanými léčivými přípravky ty, na nichž jsou uvedeny nepravdivé údaje o jejich totožnosti, včetně obalu, označení na obalu, názvu a složení z hlediska kterékoliv jejich složky nebo obsahují falešné údaje o jejich historii, držiteli o rozhodnutí registrace. [10] Padělané přípravky mohou být také legálně označovány jako porušování duševního vlastnictví držené vlastníky autorských práv, patentů a ochranných známek.

Z definic padělaného léčivého přípravku je patrné, že padělky se liší typem a kvalitou. O jaký padělek se jedná, často závisí na tom, v jaké zemi byl vyroben. [11] Kopie mohou obsahovat stejnou aktivní látku jako legální produkty, někdy dokonce v tom samém poměru. Velmi dobré kopie jsou dostupné v rozvinutých průmyslových oblastech, prodávané jsou přes internet. Další padělaná léčiva neobsahují léčivou látku nebo ji obsahují v jiném než správném množství. [12] Kopie bez účinné látky tvoří zhruba 43 % padělaných léčivých přípravků, a ty s nedostatečným množstvím aktivní látky 21 %. Časté je také použití jiné léčivé látky (7 %), což je typické pro rozvojové země. Do padělaných léčiv se řadí i léčiva, jimž vypršela expirační lhůta a tato léčiva byla opětovně zabalena do obalů se zfalšovaným datem expirace. [11, 13]

Analýzy ze zjištěných případů padělaných léčivých přípravků ukazují, že cílem padělatelů jsou léky různých terapeutických kategorií a lékových forem. V největší míře jsou padělány léky proti infekci a léky pro léčbu genitourinárního traktu, dále léky pro kardiovaskulární a nervový systém. [11, 13, 14] V návaznosti na rozvoj určitých medicínských oblastí se rozšířilo i padělání léků proti rakovině a antivirotik. [15] Nicméně nejčastějšími padělanými léčivy jsou stále antibiotika, která představují 28 % celosvětových padělaných léčiv. Ve vyspělých zemích jsou padělky antibiotik poměrně vzácné, ale trh v rozvojových zemích, kde je vysoká poptávka antibiotik, je pro padělatele velice atraktivní. Nejvíce (77 %) se padělají přípravky podávané orálně (kapsle, tablety, sirup), injekčně podávané přípravky představují 15–17 % a oční kapky a masti 6 % padělků. [1, 13] Tato čísla jsou pravděpodobně podhodnocena, vzhledem k tomu, že obchod s padělanými léčivy je nezákonný, proto není možné zjistit přesný počet padělaných léčiv. [11]

Problém padělání se týká celého světa. Padělání se stalo strukturovaným odvětvím s výrobcí, velkoobchodníky, distributory a místními prodejci. Hlavním motivem pro takovéto jednání je vysoký zisk. Výroba se soustředí převážně ve státech s levnou pracovní silou, převládají státy jako Čína a Indie, ale také státy Latinské Ameriky. [11] Globální přerozdělování padělaných léčivých přípravků ve světě je zobrazeno na obrázku č. 2.1.



Obrázek 2.1: Globální přerozdělování padělaných léčivých přípravků ve světě – od výrobce k prodeji [11]

Ústřední roli pro distribuci hrají Spojené arabské emiráty. Nejvíce padělaných léčivých přípravků se skrz distributory dostává do rozvojových zemí v Africe, ale také do států v Asii a střední Americe. [11] Do rozvojových zemí se dováží padělané život zachraňující léky, např. léky proti malárii, tuberkulóze a AIDS. Do vyspělých zemí jsou distribuovány převážně padělané léčivé přípravky a doplňky stravy pro snížení váhy, léčbu erektilní dysfunkce a čím dál častěji také inzulín. [4, 15] V malém množství jsou farmaceutické padělky zákazníkům zasílány přímo od výrobce přes služby společností letecké pošty. [16] Padělané farmaceutické produkty ve velkých objemech jsou dodávány prostřednictvím lodních nákladních společností. Léčiva vyvážená z Číny v kontejnerech se přes celníci dostávají pomocí korupce. V roce 2000 se tímto způsobem 43 tun antibiotik z Číny dostalo přes Nigérii do Belgie, kde byly zabaveny. [1] Padělané léčivé přípravky jsou většinou pašovány ukryté v jiném zboží. Příkladem je případ z roku 2013, kdy bylo 1,4 milionu padělaných balení léku proti malárii přepravováno v reproduktorech. Tento náklad mířil z Číny do Angoly. Po objevení celníky byl padělek testován v laboratořích, kde bylo zjištěno, že neobsahuje žádnou účinnou látku. Skládal se z fosforečnanu vápenatého, mastných kyselin a žlutých pigmentů. [17] Ke spotřebitelům se padělané léčivé přípravky dostávají přes místní prodejce na ulici nebo skrz legální dodavatelský řetězec, kam se snaží padělatelé čím dál více proniknout. Ve vyspělých státech se většina padělaných léčivých přípravků prodá přes internet. Světová zdravotnická organizace odhaduje, že více než polovina léků prodaných v roce 2008 přes internet, byly padělky. [11] Nákup léků online láká spotřebitele svými výhodami, jako jsou rychlost, důvěrnost, pohodlnost, ale často také nižší cenou. [16]

Velkým problémem usnadňujícím výrobu padělků a jejich distribuci je absence mezinárodního právního rámce a odlišnosti práv jednotlivých států v regulaci výroby,

distribuci a prodeji léčivých přípravků. Podle studie Bate R. a Hess K. má Čína sice nejvíce schválených výrobců léčivých přípravků, avšak při testování kvality léčivých přípravků, bylo zjištěno, že nejvyšší množství nekvalitních léčivých přípravků pochází právě z Číny. Tento problém zřejmě souvisí s neúčinnými licenčními systémy a absencí pravidelných kontrol ve farmaceutických firmách v Číně. Nejnižší míra selhání kvality byla zjištěna u léků vyrobených v USA a EU. [18] Mezi další faktory, které usnadňují výskyt padělaných léčiv, patří nízké trestní sankce, absence či nedostatečná síla regulačních orgánů, nepravidelné dodávky léčiv, vysoká cena léků, nedostatečná informovanost kupujících, nedostatečná kontrola léčiv určených pro export, korupce a konflikt zájmů. [11]

Světová zdravotnická organizace vypracovala dokument, který vymezuje oblasti, na které je potřeba se zaměřit v boji proti padělání léčiv ze strany státních autorit. Vlády jednotlivých států by měly:

- zřídit instituce pro kontrolu léčiv s příslušnými pravomocemi zakotvenými v právních předpisech;
- posílit politická rozhodnutí zavedením právních předpisů ohledně výrobních a distribučních postupů (výrobci, distributoři a prodejci musí svou činnost provádět na základě zvláštních licencí vydaných státní autoritou, léky prodávané a národních trzích by měly podléhat registraci státní autority atp.);
- zvýšit trestní sankce za padělání, distribuci a prodej padělaných léčiv;
- podporovat mezinárodní spolupráci v oblasti kontroly léčiv a uzavírat dohody s jinými vládami a organizacemi jako jsou WHO, Interpol atd.;
- podporovat spolupráci na vnitrostátní úrovni mezi institucí pro kontrolu léčiv, policií, farmaceutickým průmyslem, organizacemi zdravotníků a pacientů. [6]

Padělání je v současnosti obrovský problém, týkající se zboží různých kategorií. Chápáno je jako trestná činnost porušení duševního vlastnictví, ale v případě léčivých přípravků je závažnost padělání mnohem větší. Padělané léčivé přípravky významně ohrožují zdraví veřejnosti.

2.2 Rizikovost padělaných léčivých přípravků

Nebezpečí padělaných léků spočívá v jejich rizikovosti jednak pro veřejnost, ale i pro samotného pacienta. Nejvýznamnějšími důsledky padělaných léčivých přípravků pro pacienty jsou rizika z přímého užití a ztráta důvěry v zdravotnický systém. [2] Z klinického hlediska mají kopie originálních léčiv různé následky, které mohou být pouhými nepříjemnostmi či mohou vést až k vážnému ohrožení zdraví či smrti pacienta. Například v případech, kdy pacienti požili padělaný přípravek slibující léčit erektilní dysfunkci, který neobsahoval žádnou léčivou látku, nedošlo

k požadovanému efektu a pacienti byli pouze znepokojeni a nespokojeni s produktem. Naopak v zemích subsaharské Afriky v roce 2013 zemřelo 122 350 dětí do 5 let věku po požití padělaných léků proti malárii, což představuje 4 % všech úmrtí dětí do 5 let věku v těchto zemích. [2] WHO uvádí, že přibližně 450 tisíc úmrtí za rok v Africe je spojeno s padělanými léčivými přípravky a organizace International Policy Network se sídlem v Londýně odhaduje, že následkem požití falešných léčiv proti malárii je způsobeno dokonce až 700 tisíc úmrtí každý rok. [17, 19] Zdraví pacientů může být také vážně ohroženo padělkami, které obsahují toxické látky či patogenní nečistoty. Je známo mnoho případů úmrtí na základě požití padělaného léčiva, které obsahovalo diethyl glykol jako náhražku za propylen glykol, poslední případ hlásí Panama. V roce 2006 zde zemřelo přes 30 lidí po požití léků kontaminovaných diethyl glykolem. [20]

Léčba nemocných neúčinnými léky ohrožuje nejen zdraví pacienta, ale i zdraví jedinců ve společnosti. Terapeutické selhání prodlužuje dobu nakažlivosti a zvyšuje počet nakažených jedinců, kromě toho také trvá déle, než se jedinec znovu stane produktivním členem společnosti, což má důsledky jak pro něj samotného, tak i pro rodinu a zaměstnavatele. [2] Léčení infekce antibiotiky s nízkou dávkou aktivní látky není dostatečně účinné, neumožňuje zcela eliminovat bakterie zodpovědné za onemocnění, ale podporuje rozvoj rezistence bakterií vůči aktivní látce. Pokud infekce na terapii antibiotiky první linie nereaguje, volí lékař antibiotika často dražší a toxičtější. Pacient tak vynakládá své peníze zbytečně za léky, které mu často od nemoci nepomohou a mohou jeho zdravotní stav ještě zhoršit. [1]

Farmaceutické společnosti jsou paděláním poškozeny hlavně z ekonomického hlediska, ale i poškozením dobrého jména značky. Podle WHO představuje světový trh s padělanými a nestandardními léky trh s hodnotou cca 431 miliard dolarů. [17] Firmy se paděláním výrobků snaží bránit tím, že vynakládají stále vyšší náklady na zavedení a neustálou aktualizaci technologií, které mají ochránit legální léčiva. Mnoho velkých farmaceutických výrobců platí také personál, který ve spolupráci s policejními silami a vládními orgány provádí vyšetřování a odhalování paděláních. [20] Prodej léků firmy může být ovlivněn ztrátou důvěry v značku a může být substituován jiným výrobkem od konkurenčního výrobce. [11]

2.3 Organizace podílející se v boji proti padělkům

Vládní orgány a farmaceutické společnosti si problém paděláních a jeho rizika uvědomují a snaží se veřejnost chránit před hrozbami padělaných léčivých přípravků. Nicméně legislativa v některých zemích není v takové šíři, aby tomuto fenoménu zamezila. Nevýhodou je také chybějící mezinárodní legislativní rámec. Farmaceutické firmy zakládají organizace, které se věnují vydávání ohlášení o výskytu padělaných léčiv a často také pomáhají při odhalování padělatelských výroben a distributorských řetězců. Interpol, policie a vládní instituce podnikají kroky pro vypátrání padělatelů. [11]

Velkou měrou se proti padělkům podílí WHO, která zahájila globální systém sledování a monitorování padělaných léčivých přípravků, který má motivovat státy k systematickému hlášení a sdílení zjištěných případů padělání. Světová zdravotnická organizace také pravidelně pořádá konference pro školení odborníků z členských států v prevenci a regulaci padělání léčivých přípravků. [21] Mimo jiné v roce 2006 vytvořila skupinu IMPACT (International Medical Products Anticounterfeiting Taskforce). [1] Jedná se o partnerství mezi všemi hlavními organizacemi zapojenými do prevence padělání léčivých přípravků, sdružuje mezinárodní organizace, regulační orgány a sdružení zdravotníků a pacientů z rozvojových i rozvinutých zemí. Cílem skupiny IMPACT je zabránit výrobě a prodeji padělaných léčiv a usnadnit komunikaci a spolupráci mezi všemi partnery. [22] IMPACT vytvořila 5 pracovních skupin pro 5 oblastí, které jsou vytipovány pro snížení a zabránění padělání léčivých přípravků. Tyto skupiny jsou:

- Pracovní skupina pro legislativu a regulaci infrastruktury,
- Pracovní skupina pro regulaci implementace,
- Pracovní skupina pro prosazování,
- Pracovní skupina pro technologie,
- Pracovní skupina pro komunikaci.

Pracovní skupina pro legislativu a regulaci infrastruktury vypracovala dokument „Zásady a prvky pro vnitrostátní právní předpisy proti padělaným zdravotnickým výrobkům“, který popisuje principy a prvky, které by měly být zahrnuté do vnitrostátních právních předpisů proti padělání s cílem pomoci členským zemím při tvorbě nebo úpravě národních předpisů. Tento dokument byl schválen na plenárním zasedání WHO v Lisabonu dne 12. prosince 2007. Skupina pro regulaci implementace vytváří doporučení pro vnitrostátní orgány, které radí zlepšit kontroly a nástroje pro vnitrostátní hodnocení a modely postupů pro boj s paděláním léčiv. Další skupina IMPACT se zabývá technologiemi pro ochranu léčivých přípravků, jejich nákladovostí, vývojem a proveditelností. Skupina pro komunikaci je zodpovědná za informační kampaně pro zdravotníky a pacienty. Skupina pro prosazování trénuje úředníky vymáhající právo ve spolupráci s různými orgány jednotlivých zemí. [23] Díky působení této skupiny se podařilo vytvořit spolupráci mezi policií, celními úřady, orgány regulujícími farmaceutický průmysl a soukromým sektorem např. při operaci Storm II (2009), která byla koordinována Interpolem a West-Pacific Regional Office WHO. Tato operace vedla k zabavení 12 milionů padělaných léků, 30 zatčeným a zavření 100 nelegálních lékáren a prodejních míst. V současnosti poslední podobnou akcí byla operace Pangea VIII probíhající v červnu 2015. Zúčastnilo se jí 115 států a 236 agentur. Zabaveno bylo 20,7 milionů padělků léků k léčbě erektilní dysfunkce, vysokého krevního tlaku a potravinových doplňků. Zatčeno bylo 156 osob, u dalších 429 bylo zahájeno vyšetřování a bylo zrušeno více než 2410 webových stránek. [24]

Ve spojených státech se v boji proti padělání podílí agentura Food and Drug Administration (FDA), která zajišťuje bezpečnost lidských i veterinárních léčiv, biologických přípravků a zdravotnických prostředků. Na svých webových stránkách publikuje legislativní dokumenty zabývající se dodavatelským řetězcem v USA. FDA také vydává varování pro lékaře a pacienty o léčivých přípravcích, u nichž bylo zjištěno, že jsou padělané. [25] V Číně vykonává podobné aktivity jako FDA v USA China Food and Drug Administration (CFDA). CFDA se podílí na tvorbě legislativních dokumentů týkajících se správy a dohledu nad léčivy a na komunikaci s veřejností a mezinárodní spolupráci. [26]

V Evropě působí na mezinárodní úrovni Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA). EMA úzce spolupracuje se skupinou IMPACT, Evropskou komisí, vnitrostátními agenturami z jednotlivých členských států EU a podílí se v mezinárodních obchodních dohodách v boji proti padělání. Odpovídá za vědecké hodnocení vyvíjených léčivých přípravků určených k používání v EU, za dozor nad nimi a sledování jejich bezpečnosti. Zajišťuje tak, že všechny léčivé přípravky dostupné v EU jsou bezpečné, účinné a vysoce kvalitní. Na webových stránkách zveřejňuje legislativní dokumenty EU a informuje veřejnost o bezpečnosti léčivých přípravků. [27]

V jednotlivých členských státech EU zabezpečují dozor nad léčivými přípravky vnitrostátní agentury, v České republice Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Státní ústav pro kontrolu léčiv sleduje jakost, účinnost a bezpečnost humánních léčiv ve všech oblastech, kde se s nimi zachází. Vykonává tyto činnosti:

- vydává povolení k výrobě a udílí souhlas k dovozu léčiv,
- zabývá se namátkovou kontrolou jakosti léčiv a kontrolní činností u osob zacházejících s léčivy,
- projednává správní delikty v oblasti humánních léčiv,
- zajišťuje monitorování nežádoucích účinků léčivých přípravků,
- vede evidenci registrovaných léčivých přípravků, provozovatelů, kterým byl udělen certifikát, provedených kontrol a etických komisí v ČR. [10]

V boji proti padělkům SÚKL spolupracuje s evropskými agenturami, Radou Evropy, světovými institucemi, ale také policií ČR, Celní správou a Státní zemědělskou a potravinářskou inspekcí. [28] Na konci roku 2014 rozkryla kriminální policie ČR v rámci operace s krycím názvem „DOBÍRKA“ trestnou činnost v oblasti nelegálního obchodu s anabolickými steroidy a přípravky na potenci. Zadrženo bylo 5 osob a zajištěno bylo zhruba 20 000 tablet, více než 500 kusů 1 ml ampulí a 100 vialek o objemu 2 až 10 ml. Státní ústav pro kontrolu léčiv provedl laboratorní analýzu zadržených padělaných léčivých přípravků a potvrdil, že produkty obsahují jiné než deklarované množství účinné látky. V některých případech přípravky obsahovaly jiné účinné látky, toxické látky, případně mikrobiologické znečištění. Podle etiket většina padělků pocházela z jihovýchodní Asie a do České republiky je pachatelé dováželi

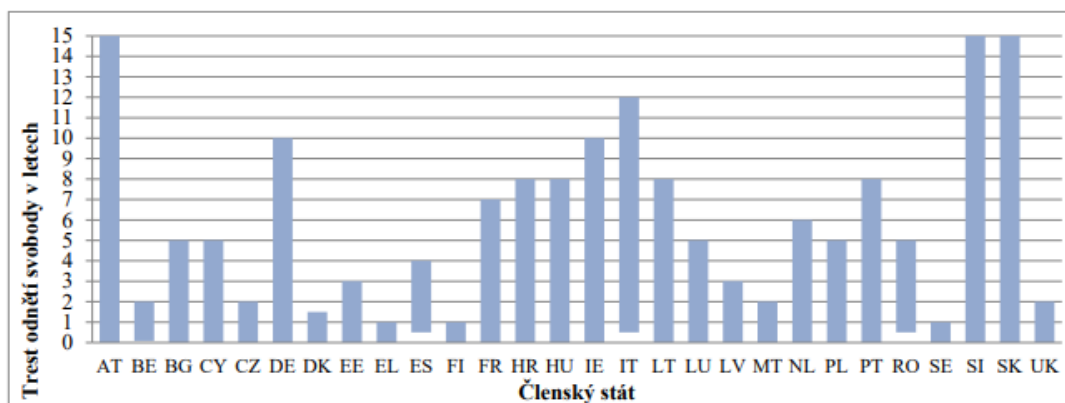
ze Slovenska. Pachatelé padělané léčivé přípravky nabízeli na diskuzních internetových fórech. Nakupující sportovci netušili, že se jedná o padělky. [29]

Na svých webových stránkách SÚKL zveřejňuje upozornění na padělky, nelegální přípravky a internetové stránky s nelegálními nabídkami neschválených přípravků. [30] Během roku 2017 bylo zveřejněno 39 upozornění na nelegální a padělané léčivé přípravky. Jednalo se převážně o anabolika, cytostatika, psychostimulancia a vazodilatancia k léčbě erektilní dysfunkce. [31]

Od roku 2010 SÚKL vede pro veřejnost informační kampaň „Nebezpečné léky“ zaměřenou na nebezpečnost padělaných léčivých přípravků a rizika spojená s léčivými přípravky dodávanými nelegálním zásilkovým výdejem s využitím elektronických prostředků. Na portálu www.nebezpecneleky.cz lze najít manuál správného nakupování léků po internetu, odkaz na databázi schválených lékáren pro prodej léků přes internet, informační plakáty, spoty, poslední zjištěné padělané nebo nelegální léčivé přípravky a co dělat v případě podezření na nelegální nabídku léčivého přípravku. [32]

2.4 Trestní postih za padělání léčivých přípravků v zahraničí a v České republice

Na padělání léčiv se nahlíží jako na trestnou činnost, ale v mnoha zemích je tento problém nedostatečně legislativně regulován. Není dána jednoznačná definice padělání léčiv, chybí vhodné mezinárodní smlouvy, které by zabránily ukrývání a chránění padělatelů v určitých státech a usnadnily tak práci policie. [11] Chybí také předpisy, které umožňují rozlišování padělání zdravotnických produktů od ostatních produktů spotřeby (obuv, oblečení, kabelky, elektronika atp.), s čím souvisí i nízké tresty za padělání. [1] Například ve Francii za držení padělaného léčivého přípravku bez legitimního původu byla do roku 2013 maximálním trestem pokuta 75 000 € a až 3 roky odnětí svobody (firma nemůže být uvězněna, bude čelit pouze pokutě). V Norsku bylo za výrobu padělaného léku maximálním trestem odnětí svobody na 4 měsíce, v Nizozemsku se dokonce nejednalo o zločin vůbec. [33] Evropská unie si je problému nedostatečných trestů vědoma, proto pomocí směrnice 2011/62/EU vyžadovala po členských státech uvalení přiměřených sankcí na subjekty zapojené do výroby a distribuce padělaných léčivých přípravků. Trestní sankce odnětí svobody v jednotlivých státech zobrazuje obrázek č. 2.2.



Obrázek 2.2: Trest odnětí svobody za padělání léčivých přípravků v EU [34]

V současnosti se v EU trest odnětí svobody za padělání léčivých přípravků pohybuje v rozmezí od 1 roku do 15 let. V České republice jsou to maximálně 2 roky odnětí svobody, 15letý postih hrozí v Rakousku, Slovinsku a Slovensku. Maximální výše pokut se pohybuje v rozmezí od 4 300 € v Litvě do 1 milionu € ve Španělsku. V České republice hrozí pokuta maximálně 775 000 €. [34]

V souvislosti s chybějícími mezinárodními smlouvami a předpisy Rada Evropy vypracovala první mezinárodní dokument v boji proti padělání zdravotnických produktů pomocí zavedení minimálních norem trestního práva. Tímto dokumentem je úmluva MEDICRIME Convention. [35] Úmluva klasifikuje jako trestný čin výrobu a distribuci padělaných léčivých přípravků, padělání dokumentů, neoprávněnou výrobu nebo dodání léčivých přípravků na trh, které nesplňují požadavky shody. Dále stanovuje rámec pro vnitrostátní i mezinárodní spolupráci mezi příslušnými zdravotnickými, policejními, celními orgány a soukromým sektorem na účinném stíhání trestné činnosti týkající se padělání léčivých přípravků a na ochraně obětí a svědků. [36, 37] Na základě úmluvy MEDICRIME některé státy EU provedly výše popsané změny ve svých trestních zákonících. [34]

2.5 Metody a techniky ochrany léčivých přípravků

Výrobci léčivých přípravků během posledních let zavádí nové metody, techniky, nanomateriály a zařízení na ochranu svých produktů. [38] Používají se metody neviditelného tisku, hologramy, dvoudimenzionální (2D) čárové kódy a standardizované číselné kódy, ale i radiofrekvenční identifikační štítky (RFID). [39] Ideální technologie ochrany léčivých přípravků by měla mít vysokou úroveň zabezpečení, snadnou aplikaci na produkt, vysokou rychlost ověření a snadnou kontrolu. Také by měla vyhovovat osvědčeným standardům, být použitelná i pro spotřebitele a právně vyhovovat v rámci farmaceutického průmyslu. Postupy proti padělání jsou vzájemně závislé z hlediska efektivity, jejich kombinace poskytuje odolnější systém ochrany, nevýhodou jsou vyšší náklady.

Ochranné prvky léčivých přípravků lze rozdělit do několika kategorií: indikace porušení obalu, ověření produktu a systém dohledu a sledování.

2.5.1 Indikace porušení obalu (snížení pravděpodobnosti záměny obsahu)

Obal léčivého přípravku má indikátor nebo bariéry vstupu, které, jsou-li porušeny nebo chybí, poskytují optický nebo akustický důkaz pro spotřebitele o tom, že došlo k zásahu. [38] Prvky manipulace s obalem jsou např. přelepení etiketou, smršťovací návleky, praskací nebo odlamovací uzávěry, přebalení fólií, speciální tvar skládačky nebo zalepení lepidlem a další. [40, 41] Příklady prvků manipulace s obalem jsou uvedeny na obrázku č. 2.3.



Obrázek 2.3: Prvky manipulace s obalem [31]

2.5.2 Ověření produktu (autentizace, deklaráce původu)

Jedná se o zjevné/ skryté/ forenzní prvky na balení léčivých přípravků nebo přímo na léčivém přípravku. Tabulka č. 2.1 zobrazuje příklady prvků, které se v současnosti používají k ověření produktu, a shrnuje výhody a nevýhody jejich použití. Často používaným zjevným prvkem jsou hologramy a jiné barevné potisky, jejichž trend je dnes takový, že dochází ke kombinaci ověření se sledovatelností např. kombinace hologramu s 2D DataMatrix a monitorováním teploty. [38]

Tabulka 2.1: Prvky ověření produktu a jejich výhody a nevýhody [38]

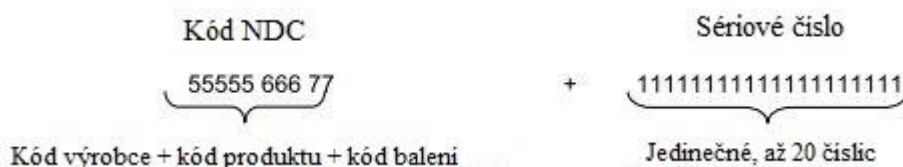
	Zjevné prvky	Skryté prvky	Forenzní prvky
Prvek	Hologramy, barevné potisky	Digitální vodoznaky, neviditelný potisk, obrázky	Chemická a biologická označení
Výhoda	Ověření uživatelem léčiva, dekorativní vzhled, nízká cena	Nízká cena, snadné přidání či změna	Vysoká úroveň zabezpečení
Nevýhoda	Snadná nápodoba	Potřeba utajení bezpečnosti při aplikaci	Vysoké náklady

2.5.3 Systém dohledu a sledování

Jedná se o proces zařazování jedinečné identity každému balení léčivého přípravku během výroby, která léčivu zůstává až do jeho spotřeby. Jedinečná identita jsou informace (obvykle název a síla produktu, číslo šarže a datum spotřeby) připojené v podobě unikátního kódu. [41] Tento kód umožňuje přístup k informacím o léčivém přípravku v zabezpečené databázi. Pro tato řešení je tudíž nutná podpora softwarových řešení. Jedinečná identita se produktům přiřazuje pomocí hromadné serializace nebo pomocí různých datových nosičů. [38]

Hromadná (masová) serializace

Serializace zahrnuje procesy generování náhodného kódu, aplikaci kódu a ověřování jedinečné identity jednotlivých fyzických věcí. [41] V kombinaci se systémem dohledu a sledování usnadňuje sledování výrobku v rámci dodavatelského řetězce a umožňuje cílenou identifikaci a stažení z prodeje. Příkladem serializace je serializované číslo globální obchodní položky (sGTIN) podle standardů GS1, což je nezisková organizace, která vyvíjí celosvětové standardy pro identifikaci farmaceutických výrobků v šedesáti státech po celém světě. Serializované číslo globální obchodní položky (sGTIN) umožňuje identifikovat určitou obchodní položku. Skládá se z předpony (čísla) firmy, čísla firmy, sériového čísla a kontrolní číslice. V USA využívají serializovaný číselný identifikátor (SNI), který se skládá se ze sériového čísla, kódu balení, kódu produktu a kódu výrobce. Příklad SNI je uveden na obrázku č. 2.4. [38]



Obrázek 2.4: Příklad kódu SNI využívaného v USA [38]

Datové nosiče

Datové nosiče jsou grafické systémy (známka, štítek nebo etiketa) používané ke zprostředkování identifikace produktů a souvisejících informací v počítači a/ nebo v čitelném formátu. Mezi počítačově čitelné formáty patří lineární (1D) a dvourozměrné (2D) kódy a RFID štítky. [38]

Lineární čárové kódy se v současné době používají v Číně, ale je předpokládán přechod na 2D DataMatrix. V Itálii využívají tzv. Bollino – etikety se sériovými čísly, které podléhají evidenci a jsou vydávány státní tiskárnou cenin. Etiketa Bollino je zobrazena na obrázku č. 2.5. V Srbsku je zaveden podobný systém jako v Itálii. Etikety „Control stamp“ nesou čárový kód s pořadovým číslem, ale jejich evidence je přísnější než v Itálii. [40]



Obrázek 2.5: Etiketa Bollino [40]

RFID je bezdrátové použití elektromagnetického pole k přenosu dat. Na obalu je umístěn štítek s integrovaným obvodem obsahujícím jedinečný identifikátor, který je přenášen prostřednictvím elektromagnetických vln. Přenášený signál je pomocí speciální čtečky a software zaznamenán. [41] Tato metoda byla poprvé použita v roce 1996 a nyní se používá k ochraně léčivých přípravků v některých státech USA, např. v Kalifornii. [11, 42] RFID štítek je zobrazen na obrázku č. 2.6.



Obrázek 2.6: RFID štítek [69]

Další metodou, která je implementována v některých afrických státech a Indii, je SMS systém. Na obalu léčivého přípravku je stírací pole a pod ním kód. Laická veřejnost odešle kód pomocí SMS na číslo uvedené na krabici, dojde k ověření kódu u výrobce a zaslání odpovědi přes SMS zpět. [40]

2.6 Legislativní opatření o ochranných prvcích v zahraničí

Mnoho států reaguje na zvýšený výskyt padělaných léčivých přípravků v legálním dodavatelském řetězci zavedením nových legislativních opatření nebo aktualizuje ta současná. Stejně jako EU i státy jako USA, Čína, Argentina nebo Brazílie zavádějí ochranné prvky, které mají zabránit vstupu nelegálních a padělaných léčivých přípravků na legální trh.

V USA byl v roce 2013 vydán zákon „Public Law 113–54, Title II, Drug Supply Chain security Act“. Tento zákon popisuje kroky k vytvoření elektronického, interoperabilního systému pro identifikaci a sledování léčivých přípravků, které jsou distribuovány v USA bez ohledu na to, odkud pocházejí. [43] Předpis se vztahuje na léčivé přípravky na lékařský předpis, které musí od roku 2023 být opatřeny kódem 2D Data Matrix. V tomto kódu budou nahrány standardizovaný numerický identifikátor (národní kód léčivého přípravku), sériové číslo, číslo šarže a datum spotřeby. Přesná pravidla pro databázi ještě nejsou stanovena.

Bezpečností dodavatelského řetězce se zabývala i Čína, která zavedla regulace pro sledovatelnost léčivých přípravků pro všechny léčivé přípravky. Zde je systém povinný od prosince 2015. Pro ochranu léčivých přípravků se zde využívá jednodimenzionální kód (Code 128), v němž jsou zapsány národní kód léčivého přípravku, dvaceti číselný farmaceutický kód produktu a sekvenční randomizované číslo předběžně přidělené státní autoritou China Food and Drug Administration. Tyto informace jsou nahrány do národní centralizované databáze spadající pod CFDA. [44] V blízké době se však i v Číně předpokládá přechod z jednodimenzionálních kódů na kódy dvojdimenzionální. [40]

Argentina bojuje proti padělkům léčivých přípravků zabezpečením dodavatelského řetězce zavedením systému dohledu a sledování pomocí volitelných kódů (1D, 2D nebo RFID) na sekundární balení léčivých přípravků. Od prosince 2016 zavádí ochranné prvky na obaly léčiv i Brazílie. Datovým nosičem informací byl v Brazílii zvolen dvoudimenzionální kód Data Matrix, kterým budou opatřeny veškeré léčivé přípravky na zdejším trhu. Podobný systém zavádí i Kolumbie. Legislativní akt o ochranných prvcích vydala v květnu 2015 také Indie. Zde budou lineárním nebo dvourozměrným kódem opatřeny léčivé přípravky definované legislativou. Systém dohledu a sledování zavádí také Turecko. Kódem 2D Data Matrix budou opatřeny veškeré léčivé přípravky a vybrané potravinové doplňky. Veřejnost bude moci pomocí speciální aplikace dostupné pro chytré telefony ověřit, zda byl daný léčivý přípravek povolen příslušnými tureckými orgány. [44]

2.7 Legislativa Evropské unie a ČR

Evropská unie neustále reaguje na vzrůstající problém výskytu padělaných léčivých přípravků a snaží se uživatele léčivých přípravků chránit vydáváním nových legislativních opatření. Posledním vydaným právním předpisem je nařízení, které

stanovuje pravidla pro ochranné prvky, kterými musí být léčivé přípravky od roku 2019 opatřeny. V následujícím textu je toto nařízení detailně rozebráno. Pro potřeby diplomové práce jsou analyzovány i směrnice a zákon o léčivech, které definují důležité pojmy a podmínky pro výrobu, distribuci a zacházení s léčivými přípravky, které souvisí s bezpečností léčiv.

2.7.1 Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů

Zákon vymezuje pojmy týkající se léčivých přípravků a upravuje pravidla pro zacházení s léčivými přípravky. Podle zákona o léčivech se pod pojmem léčivý přípravek rozumí látka nebo kombinace látek s léčebnými nebo preventivními vlastnostmi v případě onemocnění lidí a zvířat. Podává se za účelem obnovy, úpravy nebo ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, metabolického, imunologického účinku nebo za účelem stanovení diagnózy. Léčivý přípravek obsahuje léčivé látky (účinná složka léčiva) a pomocné látky (nejsou účinnou složkou ani obalovým materiálem). Rozlišují se humánní a veterinární léčivé přípravky. Humánní jsou určeny pro podání lidem, veterinární se používají u zvířat. Každý léčivý přípravek má svůj název, což je smyšlený název nezaměnitelný s běžným či vědeckým názvem doprovázený jménem nebo značkou označující držitele rozhodnutí o registraci. Název humánního přípravku se uvádí na vnějším obalu léku.

Zákon upravuje i zacházení s léčivy. Pojem zacházení zahrnuje výzkum, přípravu, úpravu, kontrolu, výrobu, distribuci, skladování a uchovávání, přepravu, nabízení za účelem prodeje, výdej, ale i odstraňování léčiv. Všechny tyto činnosti podléhají souboru pravidel, která zajišťují, aby se výroba, distribuce a lékárenská praxe uskutečňovaly v souladu s požadavky na jejich jakost, se zamýšleným použitím a příslušnou dokumentací.

Vyrábět léčivé přípravky může pouze výrobce, který má svou činnost povolenou SÚKL, a to pouze léčivé přípravky, které jsou registrované. Všechny přípravky vyrábí za přísných podmínek, které stanovují směrnice označované jako Správná výrobní praxe. SÚKL provádí pravidelné kontroly ve farmaceutických firmách a kontroluje dodržování stanovených podmínek. Právě přísnost kontrol a dodržování výrobních podmínek liší výrobce od padělatelů.

Distributor musí mít stejně jako výrobce svou činnost povolenou SÚKL. Pokud se distributor (nebo výrobce) dozví, že léčivé přípravky, které je oprávněn distribuovat (resp. vyrábět) jsou padělané či u nich existuje podezření, musí neprodleně informovat SÚKL a držitele rozhodnutí o registraci.

Určité podmínky jsou stanoveny i pro prodejce léčivých přípravků. Prodejce musí prodávat pouze vyhrazené léčivé přípravky, dodržovat pravidla správné praxe prodejců, nakupovat přípravky pouze od distributorů či výrobců léčivých přípravků a vyřadit z prodeje léčivé přípravky, pokud by upozorněn na jejich závadu, uplynula doba jejich

použitelnosti, byla porušena celistvost vnějšího nebo vnitřního obalu nebo chybí označení.

V souvislosti s rozvojem internetu a rozšířením nákupu léčiv online národní legislativa zapracovává i podmínky pro regulaci nákupu zásilkovým způsobem tzv. zásilkový výdej. Zásilkový výdej může zajišťovat pouze provozovatel lékárny, který tuto skutečnost nahlásil SÚKL. SÚKL na svých webových stránkách zveřejňuje seznam lékáren, které nabízejí humánní léčivé přípravky na dálku a adresy jejich internetových stránek. Lékárna zajišťující zásilkový výdej musí zveřejnit informace o zásilkovém výdeji, nabídce léčivých přípravků a jejich ceně. Z hlediska bezpečnosti je povinna zajistit balení a dopravu k objednateli způsobem, který zajistí zachování jakosti léčivých přípravků a informační službu poskytovanou farmaceutem nebo farmaceutickým asistentem po vymezenou provozní dobu. [10]

2.7.2 Směrnice Evropského parlamentu a rady 2011/62/EU

Směrnice představuje důležitý krok k dosažení cíle, kterým je zabránění vstupu padělaných léčivých přípravků do legálního dodavatelského řetězce. Stanovuje nové pojmy, zpřísňuje a sjednocuje mezinárodní pravidla pro zacházení s léčivými přípravky, požaduje po členských státech EU stanovení účinných, přiměřených a odrazujících trestů a ukládá státům EU povinnost provádět a finančně podporovat informační kampaně pro veřejnost týkající se rizik padělaných léků.

Novým pojmem, který směrnice zavádí, je padělaný léčivý přípravek. Jedná se o „jakýkoliv léčivý přípravek s nepravdivým uvedením údajů o jeho totožnosti, včetně obalu a označení na obalu, názvu nebo složení; původu, včetně výrobce, země výroby, země původu nebo držitele rozhodnutí o registraci nebo historie, včetně záznamů a dokumentů týkajících se využitých distribučních cest“.

Zpřísňují se pravidla pro výrobu, distribuci, výdej, ale i pro kontroly zacházení s léčivými přípravky. Např. z hlediska výdeje jsou stanovena pravidla pro zásilkový výdej. Internetové lékárny, které mají svou činnost povolenou státní autoritou, musí mít na webových stránkách vyvěšené logo rozpoznatelné v celé EU, které pomůže veřejnosti identifikovat internetové stránky, které nabízejí léčivé přípravky legálně.

Směrnice také stanovuje prvky, které musí být na obalech léčivých přípravků a v příbalové informaci, která musí být součástí každého balení (výjimkou jsou případy, kdy jsou veškeré informace uvedeny na obalu léčivého přípravku). Na obalech a v příbalové informaci musí být uvedeny:

- název léčivého přípravku;
- léková forma, hmotnost nebo objem, způsob cesty podání;
- vyjádřený obsah účinných látek a seznam pomocných látek;
- srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti a číslo výrobní šarže;
- jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci, číslo registrace;
- zvláštní upozornění, zvláštní opatření pro skladování, návod k použití.

Vnější obal léčivých přípravků bude nově navíc opatřen ochrannými prvky. Ochranné prvky umožní identifikaci každého balení a ověření pravosti léčivých přípravků. Musí jimi být opatřeny léčivé přípravky podléhající omezení výdeje na lékařský předpis a léčivé přípravky, na které členské státy rozšířily oblast působnosti jedinečného identifikátoru. Naopak léčivé přípravky nepodléhající omezení výdeje na předpis nesmí být těmito prvky opatřeny. [45]

2.7.3 Nařízení komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161

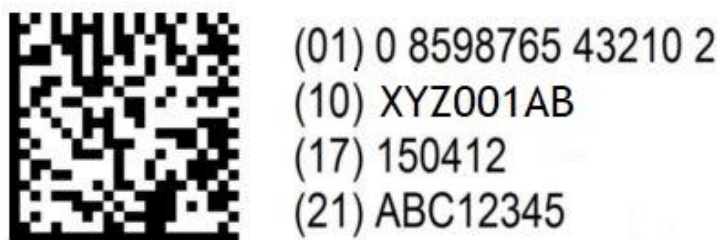
Nové nařízení komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161 ze dne 2. října 2015 doplňuje směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES stanovením podrobných charakteristik a technických specifikací pro ochranné prvky uvedené na obalech humánních léčivých přípravků a zřízení a správu systému úložišť obsahujícího informace o ochranných prvcích. Ochranné prvky tvoří jedinečný identifikátor a prostředek k ověření manipulace s obalem.

Prostředek k ověření manipulace s obalem umožňuje ověřit, zda bylo s obalem manipulováno. Ověření neporušenosti prostředku ukáže, zda nebyl obal od doby, kdy opustil výrobu, otevřen nebo upraven, čímž se zajistí, že obsah obalu je pravý. Možnosti prvků pro ověření manipulace s obalem jsou detailněji popsány v kapitole 2.5.1 včetně obrazové dokumentace.

Jedinečným identifikátorem se rozumí ochranný prvek umožňující ověření pravosti a identifikaci jednotlivého balení léčivého přípravku. Ukázka jedinečného identifikátoru je na obrázku č. 2.7. Identifikátor tvoří série maximálně 20 numerických a alfanumerických znaků, které jsou pro každé balení léčivého přípravku jedinečné. Identifikátor umožňuje identifikovat minimálně:

- název a běžný název,
- lékovou formu a sílu,
- velikost a typ balení,
- číslo šarže,
- datum použitelnosti.

Navíc může nést vnitrostátní úhradové číslo či jiné číslo identifikující léčivý přípravek, pokud to vyžaduje členský stát.



Obrázek 2.7: Příklad jedinečného identifikátoru [70]

Uvedené informace výrobce zakóduje do dvourozměrného čárového kódu, jímž musí být strojově čitelná matice a musí mít detekci a korekci chyb rovnocennou jako datová matice ECC200 nebo vyšší. Čárový kód výrobci vytisknou na hladký, jednolitý, nízkoreflexní povrch a posoudí kvalitu tisku pomocí těchto parametrů:

- kontrast mezi světlými a tmavými částmi,
- jednolitost odrazu světlých a tmavých částí,
- osová nesouměrnost,
- síťová nesouměrnost,
- schopnost referenčního dekodovacího algoritmu dekodovat datovou matici.

Na obalu v blízkosti dvourozměrného čárového kódu nesoucího jedinečný identifikátor bude umístěn kód přípravku a sériové číslo ve formátu čitelném okem. V blízkosti dvourozměrného čárového kódu nesoucího jedinečný identifikátor nesmí být umístěny žádné jiné viditelné čárové kódy pro účely jejich identifikace a ověření pravosti.

Ochranné prvky na obalech léčiv ověřují výrobci, distributoři a osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti. Ověřují pravost jedinečného identifikátoru a neporušenost prostředku k ověření manipulace s obalem. Ověření pravosti znamená porovnání jedinečného identifikátoru s jedinečnými identifikátory uloženými v systému úložišť. Pokud systém úložišť obsahuje aktivní jedinečný identifikátor s kódem přípravku a sériovým číslem, které se shodují s kódem a číslem ověřovaného jedinečného identifikátoru, považuje se tento identifikátor za pravý.

Osoby oprávněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti ověří ochranné prvky a provedou vyřazení jedinečného identifikátoru léčivého přípravku, který vydají veřejnosti tzn., že změní aktivní status jedinečného identifikátoru na status bránící jakémukoliv dalšímu úspěšnému ověření pravosti. Pokud mají výrobci, distributoři či osoby zmocněné vydávat léčivé přípravky podezření, že s obalem léčivého přípravku bylo manipulováno či není pravý, přípravek nepustí k prodeji či distribuci a uvědomí příslušné orgány.

Informace o ochranných prvcích budou nahrány v systému úložišť, které zřídí a spravuje neziskový právní subjekt či neziskové právní subjekty zřízené v Unii výrobcí a držiteli o rozhodnutí o registraci léčivých přípravků. Do právního subjektu se mohou dobrovolně a bezplatně zapojit i distributoři a osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky. Náklady na systém úložišť nesou výrobci léčivých přípravků nutných opatřit ochrannými prvky.

Systém úložišť se skládá z centrálního a datového routeru („centrální úložiště“) a vnitrostátních úložišť. Všechna úložiště se musí fyzicky nacházet v EU, mezi sebou musí být plně inoperabilní (plná funkční integrace a výměna dat), umožnit spolehlivou identifikaci a ověření jednotlivých balení, vést úplné záznamy („auditní stopu“) o všech úkonech týkajících se jedinečného identifikátoru a mít strukturu, která zaručí ochranu

osobních údajů a důvěrných informací. Systém úložišť je tvořen nezbytnou infrastrukturou informačních technologií, hardwarem a softwarem, aby bylo možné nahrávat, třídit, zpracovávat, upravovat a uchovávat informace o ochranných prvcích a umožnit jejich ověření a vyřazení. Systém úložišť nezahrnuje fyzické snímací zařízení, které se používá pro čtení jedinečného identifikátoru.

Do systému úložišť výrobce nahraje informace předtím, než bude výrobek propuštěn k distribuci a tyto údaje aktualizuje. Do systému se nahrávají informace:

- datové prvky jedinečného identifikátoru;
- kódovací systém kódu přípravku;
- název a běžný název léčivého přípravku, léková forma, síla, typ balení a jeho velikost;
- členský stát nebo státy, kde má být přípravek uveden na trh;
- jméno a adresa výrobce, který umísťuje ochranné prvky a jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci;
- seznam distributorů, kteří jsou prostřednictvím písemné dohody pověřeni, aby jménem držitele rozhodnutí o registraci skladovali a distribuovali léčivé přípravky.

Tyto informace se v systému úložišť uchovávají alespoň po dobu 1 roku od uplynutí data použitelnosti daného léčivého přípravku, nebo po dobu 5 let od doby, kdy byl přípravek propuštěn k prodeji nebo distribuci.

Právní subjekt zřizující a spravující úložiště zavede bezpečnostní postupy, které zajistí, že do úložiště získají přístup pouze uživatelé, jejichž totožnost, funkce a legitimita byly ověřeny. Dále nepřetržitě sleduje úložiště pro případ, že se vyskytnou události upozorňující na potenciální případy padělání a zajistí jejich okamžité vyšetření, pokud se padělání potvrdí, upozorní příslušné vnitrostátní orgány, Evropskou agenturu pro léčivé přípravky a komisi. Příslušným orgánům členského státu musí být poskytnut přístup k úložišti pro účely úhrady, farmakovigilance, farmakoepidemiologie a kvůli dozoru a vyšetřování potenciálních případů padělání. [46]

Součástí legislativního nařízení jsou seznamy tzv. black list a white list platné pro všechny členské státy EU. Black list obsahuje léčivé přípravky, které nejsou na předpis, ale musí být opatřeny ochrannými prvky. White list je naopak seznam léčivých přípravků, které ochrannými prvky být opatřeny nesmí. Na white listu mohou být zapsána pouze léčiva, u nichž je malé riziko padělání. Kritéria pro zařazení léčivých přípravků na white list jsou stanovena směrnicí 2011/62/EC a jedná se o:

- cenu a objem prodeje,
- předchozí výskyt padělku (během posledních 5 let),
- zvláštní vlastnosti léčivého přípravku,
- závažnost onemocnění, které má být léčeno;
- potenciální riziko pro veřejné zdraví.

Konečná cena v lékárně bez DPH musí být nižší než 5 € (cena výrobce bez DPH nižší než 2,70 €) a objem prodeje nižší než 1 balení na 1000 obyvatel za rok. Přípravky s vyšší cenou a objemem prodeje již mohou být pro padělatele ziskové a jsou proto zatíženy vyšším rizikem padělání. Na seznamu také nesmí být zapsány léčivé přípravky patřící do kategorií s vysokým rizikem padělání (léčba erektilní dysfunkce, léčba obezity a poruch příjmu potravy, inhibitory a stimulanty a anabolické hormony) a život zachraňující léky. Pokud léčivý přípravek splňuje veškerá stanovená kritéria, může být zařazen na white list. Na black list se zařazují léčivé přípravky, u nichž se v minulosti padělek vyskytl. Aktualizace white/ black listu bude probíhat pravidelně dvakrát ročně pokud státní autorita členského státu podá návrh Evropské komisi. [47]

Z uvedené legislativy vyplývá, že výrobci, distributoři a osoby vydávající léčivé přípravky musí počítat s nezbytnými investicemi, které zaručí plnění požadavků nařízení o ochranných prvcích. Výrobci jsou nuceni investovat do technického zařízení a softwarových nástrojů, které umožní ochranné prvky vytvořit a aplikovat na jednotlivá balení léčivých přípravků a připojit se k evropskému úložišti, kam budou jedinečné identifikátory nahrávány. Distributoři a lékárny se musí do konce roku 2018 připojit k národní databázi a vybavit provozovny technickým zařízením, které umožní ověřit ochranné prvky. Zřízení národního úložiště zabezpečují výrobci, kteří jeho zřízení financují. Národní úložiště bude spravovat nezisková organizace, která také musí být zřízena a bude podřízena Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

2.8 Cíle práce

Hlavním cílem diplomové práce je analyzovat dopady zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků pro konkrétního farmaceutického výrobce. Budou identifikovány změny procesů v podniku při zavádění ochranných prvků a na základě těchto změn budou analyzovány náklady na technické a personální změny.

Pro komplexní pohled na problematiku je dílčím cílem diplomové práce také popsat stav problematiky ve světě a v Evropské unii. V práci je rozebrán legislativní rámec omezující padělání léčiv v Evropské Unii, popsána strategie ochrany spotřebitelů různými organizacemi a farmaceutickými firmami a charakterizována činnost institucí zapojených do boje s padělkem. Pro lepší kontext je rozebrán i problém padělání léčivých přípravků, jakých zemí se týká a jaká přináší rizika pro spotřebitele, výrobce, ale i pro celou společnost.

3 Metody

Diplomová práce využívá metody manažerské analýzy nákladů a procesního řízení. Pomocí procesních map a schémat jsou znázorněny procesy současného systému označování léčiv ve firmě vyrábějící léčivé přípravky a identifikovány změny, které u výrobce proběhnou vlivem zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků. Na základě identifikace změn pomocí schémat jsou analyzovány náklady na zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků pro konkrétního farmaceutického výrobce.

Finanční data pro analýzu poskytla konkrétní farmaceutická firma z interních zdrojů. Jedná se o středně velkého českého výrobce léčivých přípravků. Firma se zabývá výrobou a balením tablet, tobolek a sirupů. Celkem vyrábí dvanáct druhů léčivých přípravků, z toho ochrannými prvky musí opatřit čtyři druhy. Jedná se o tři druhy tablet a jeden druh sirupu na lékařský předpis.

3.1 Analýza procesů

Analýza procesů je analytická metoda používaná k popisu procesů v organizaci. Jejím výstupem jsou procesní mapy, které přehledně člení procesy a činnosti v organizaci. Procesní mapa člení procesy na hlavní, řídicí a podpůrné. [48]

V diplomové práci budou pomocí procesních map zobrazeny procesy při balení a označování léčivých přípravků. Schémata budou vytvořena jak pro současný systém označování léčivých přípravků, tak i pro systém s ochrannými prvky, který bude modelován na základě rozboru legislativních pramenů a poznatků z procesu balení léčivých přípravků z konkrétní firmy. Při tvorbě schémat byl využit online editor Draw.io. Na základě identifikace změn v procesu balení a označování pomocí procesních map budou analyzovány nově vznikající náklady pro podnik.

3.2 Nákladová analýza

Nákladová analýza vede k získání více informací o nákladech. Manažerské účetnictví chápe náklady jako hodnotově vyjádřené, účelné vynaložení ekonomických zdrojů podniku, které účelově souvisí s ekonomickou činností. [49] Náklady představují snížení ekonomického prospěchu během účetního období. Manažerské účetnictví není na rozdíl od finančního legislativně vymezováno nebo definováno. V ekonomice podniků hrají náklady rozhodující úlohu, každé manažerské rozhodování musí vycházet ze srovnání nákladů a výnosů. Cílem podniku je získat maximální užitek při vynaložení minimálních nákladů, tedy snaha o hospodárnost a efektivnost. Právě hospodárnost,

efektivnost a účelnost jsou jedním z klíčových faktorů úspěchu firmy v konkurenčním prostředí. [50]

Zavedení ochranných prvků je legislativně stanovené, farmaceutický výrobce musí investovat do výroby léčivých přípravků. Z této investice neočekává žádný zisk. V diplomové práci jsou analyzovány náklady na zavedení ochranných prvků na základě zjištěných změn z procesu balení a označování léčivých přípravků. Náklady jsou roztrženy do jednotlivých kategorií (náklady na technické vybavení, personální změny a náklady na zřízení systému úložišť) a pomocí kalkulace dělením kvantifikovány na balení léčivého přípravku, které musí být opatřeno ochrannými prvky.

Kalkulace dělením je nejjednodušší metoda nákladové kalkulace. Vypočítá se vztahem:

$$n = \frac{N}{Q}, \quad (3.1)$$

kde n je měrný výrobní náklad, N celkové náklady a Q objem produkce. [49]

Na základě analýzy nákladů byl pro farmaceutického výrobce stanoven návrh, jak zvýšit cenu léčivých přípravků, aby se mu nařízená investice vrátila. Využity byly metody pro hodnocení investic, konkrétně doba návratnosti (Payback Period – PP) a diskontovaná doba návratnosti (Discounted Payback Period – DPP). Metody jsou založeny na sledování peněžních přínosů a udávají počet let, které jsou potřeba k tomu, aby se kumulované hotovostní toky vyrovnaly investici. Doba návratnosti patří mezi statické metody, tzn. že nezohledňuje faktor rizika a času, který vstupuje do výpočtu. Vypočítá se vztahem:

$$0 = -I + \sum_{t=1}^{PP} C_t, \quad (3.2)$$

kde I je investice, C_t cash flow v čase t a PP okamžik splacení investice. Faktor rizika a času uvažuje metoda diskontovaná doba návratnosti, vyjádřená vztahem

$$0 = -I + \sum_{t=1}^{DPP} DC_t, \quad (3.3)$$

kde I je investice, DC_t diskontované cash flow v čase t a DPP okamžik splacení investice. V delších obdobích je výpočet statickými metodami nepřesný, protože časová hodnota peněz je ovlivněna inflací, nejistotou budoucích příjmů a náklady ušlých příležitostí. Pro delší časová období jsou vhodné metody dynamické, které zahrnují faktor času a rizika, a proto jsou přesnější. Mezi dynamické metody patří výše uvedená diskontovaná doba návratnosti (rovnice 3.3). [51]

3.3 Citlivostní analýza

Citlivostní analýza je metoda, jejíž základním cílem je zjišťovat dopad změny vstupních proměnných údajů na výstupní data a určit vstupní údaje, které mají na změnu výstupů největší vliv. Výsledky citlivostní analýzy jsou důležitou oporou pro management firmy. Vstupy, které mohou kriticky ovlivnit úspěšnost investice, je nutné sledovat a jejich řízení by měla být věnována pozornost.

Prvním krokem, který je při tvorbě citlivostní analýzy potřeba provést je identifikace sledovaných veličin. V dalším kroku firma označí vstupní veličiny, jejichž odhad je nejméně přesný. Obecně platí, že vstupy ovlivněné externě podnikovým okolím se predikují hůře než interní podnikové vstupy. Poté se provádí číselný odhad vstupních parametrů a jejich možných odchylek. Následně je provedena vlastní analýza citlivosti. K provádění se používají techniky analytické, numerické a simulační. V práci byly využity techniky numerické. Výstupem analýzy mohou být tabulky s konkrétními hodnotami, vztahy mezi veličinami a grafy zobrazující závislost kritéria na vstupních parametrech.

Výsledky citlivostní analýzy mohou pomoci firmě přehodnotit investiční záměr nebo lépe řídit investici v jejím průběhu. Citlivostní analýza je důležitá součást předinvestičního rozhodování o investici. [52]

V diplomové práci je pomocí citlivostní analýzy modelována závislost nákladů na jednotku balení v závislosti na množství vyrobených léčivých přípravků. Firmou byly stanoveny hraniční hodnoty množství vyrobených léčivých přípravků. Za použití dat z firmy byly vytvořeny 3 varianty – realistická, pesimistická a optimistická. Tato analýza má pomoci firmě rozhodnout, zda se investice do zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků vyplatí. Pokud by náklady vzrostly příliš, je možné, že firma raději výrobu léčivých přípravků, jichž se nařízení týká, ukončí, případně balení a označování některých přípravků outsourcuje firmám, které budou patřičným zařízením vybaveny.

4 Výsledky

Kapitola se věnuje analýze nákladů na zavedení ochranných prvků z pohledu konkrétního farmaceutického výrobce, který se zabývá výrobou, ale i balením léčivých přípravků ve formách tablet, tobolek a sirupů, na které se nařízení EU vztahuje. Kapitola je rozdělena do dvou částí. První popisuje a schematicky zobrazuje systém označování léčivých přípravků v dané firmě v současnosti, tj. bez povinných ochranných prvků, a systém označování ochrannými prvky. Detailně jsou rozebrány procesy při balení a označování léčivých přípravků včetně potřebného technického vybavení. Analyzovány jsou také změny, které vyplývají pro farmaceutického výrobce. Na základě rozboru procesů ve firmě jsou v druhé části identifikovány a analyzovány náklady, které výrobce ponese v rámci změn procesů při označování léčivých přípravků. Pro úplnost problematiky se část textu věnuje také zřízení, principům fungování a financování systému úložišť, jelikož systém bude financován právě držiteli rozhodnutí o registraci, kteří musí léčivé přípravky opatřit ochrannými prvky.

4.1 Balení a označování léčivých přípravků

Léčivé přípravky, které se v dnešní době používají, lze rozdělit na přípravky připravované individuálně pro každého pacienta a přípravky hromadně vyráběné ve farmaceutických firmách. Dnes se většina léčivých přípravků vyrábí hromadně ve větším množství. Individuálně se připravují pouze některé masti, kloktadla či kapky. Všechny přípravky jsou vyráběny za přísných podmínek, které stanovují směrnice označované jako Správná výrobní praxe. Státní ústav pro kontrolu léčiv provádí pravidelné kontroly ve farmaceutických firmách a kontroluje dodržování stanovených podmínek. Právě přísnost kontrol a dodržování výrobních podmínek liší výrobce od padělatelů.

Závěrečnou operací při výrobě léčivých přípravků je jejich balení do vhodných obalových materiálů. Balení může být popsáno jako proces přípravy zboží pro přepravu, skladování, prodej a konečné použití. Obal obklopuje a chrání léčivý přípravek a splňuje určité parametry. Funkce obalu jsou:

- uzavření léčivého přípravku tak, aby nedocházelo k unikání produktu, když je vystaven běžnému zacházení;
- zachování stálé kvality léčivého přípravku;
- ochrana před vnějšími vlivy, které mohou ovlivnit kvalitu nebo účinnost;
- identifikace a zdroj informací o léčivém přípravku;
- zabezpečení kontroly dávky a pohodlí spojeného s užíváním nebo podáváním např. aplikátory u očních kapek;
- marketingová prezentace výrobku. [41]

Použitý obalový materiál nesmí být toxický, reaktivní s produktem, nesmí ovlivňovat chuť či zápach produktu, musí chránit produkt před vnějšími podmínkami jako je světlo, vlhkost, kyslík, biologická kontaminace atd. a musí být snadno a rychle zpracovatelný při balení léčivého přípravku. Farmaceutická firma vyrábí tablety, tobolky a sirupy, ale i masti a krémy. Pro balení svých produktů používá převážně tyto materiály: sklo, papír a polymerní látky. Použitý materiál primárního obalu závisí na lékové formě, více v tabulce č. 4.1. Léková forma umožňuje užití léčivého přípravku a koexistenci v ní použitých léčivých a pomocných látek. Jedná se o tvar, složení a fyzikální strukturu. [53]

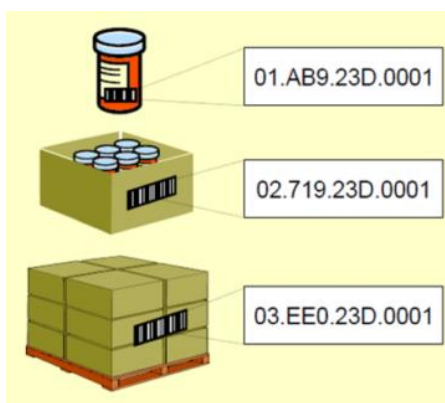
Tabulka 4.1: Přehled použitého materiálu a typického primárního obalu podle lékové formy [51]

	Léková forma	Typ obalu	Materiál obalu	Typický obal
Pevné	Prášky			Lékovky, kelímky
	Tablety, tobolky	Vícedávkový, jednodávkový	Plast, sklo, hliníková fólie	Lékovky, blistry, rourky
Polotuhé	Masti, krémy	Vícedávkový	Kovy, plast	Tuby
Kapalné	Kapky, sirupy	Vícedávkový, jednodávkový	Sklo, plast	Lékovky s dávkovacím zařízením

Základní balení léčivého přípravku, které si pacient převezme v lékárně, je tvořeno primárním a sekundárním obalem. Primární (vnitřní) obal přichází do styku s léčivým přípravkem, tudíž chrání a identifikuje přípravek do jeho užití. Často také usnadňuje aplikaci a dávkování. Farmaceutická firma balí tablety a tobolky převážně do protlačovacích blisterů z polymerních látek a hliníkové fólie, méně často do plastových nebo skleněných lékovek. Primárním obalem sirupů jsou plastové nebo skleněné lékovky o objemu 10–500 ml. Sekundární (vnější) obal tvoří papírová krabička, tzv. skládačka, která chrání léčivý přípravek před mechanickým namáháním. Také uzavírá léčivý přípravek v primárním obalu spolu s příbalovou informací do jednoho celku, identifikuje přípravek a podává informace o jeho vlastnostech a způsobu použití. [51]

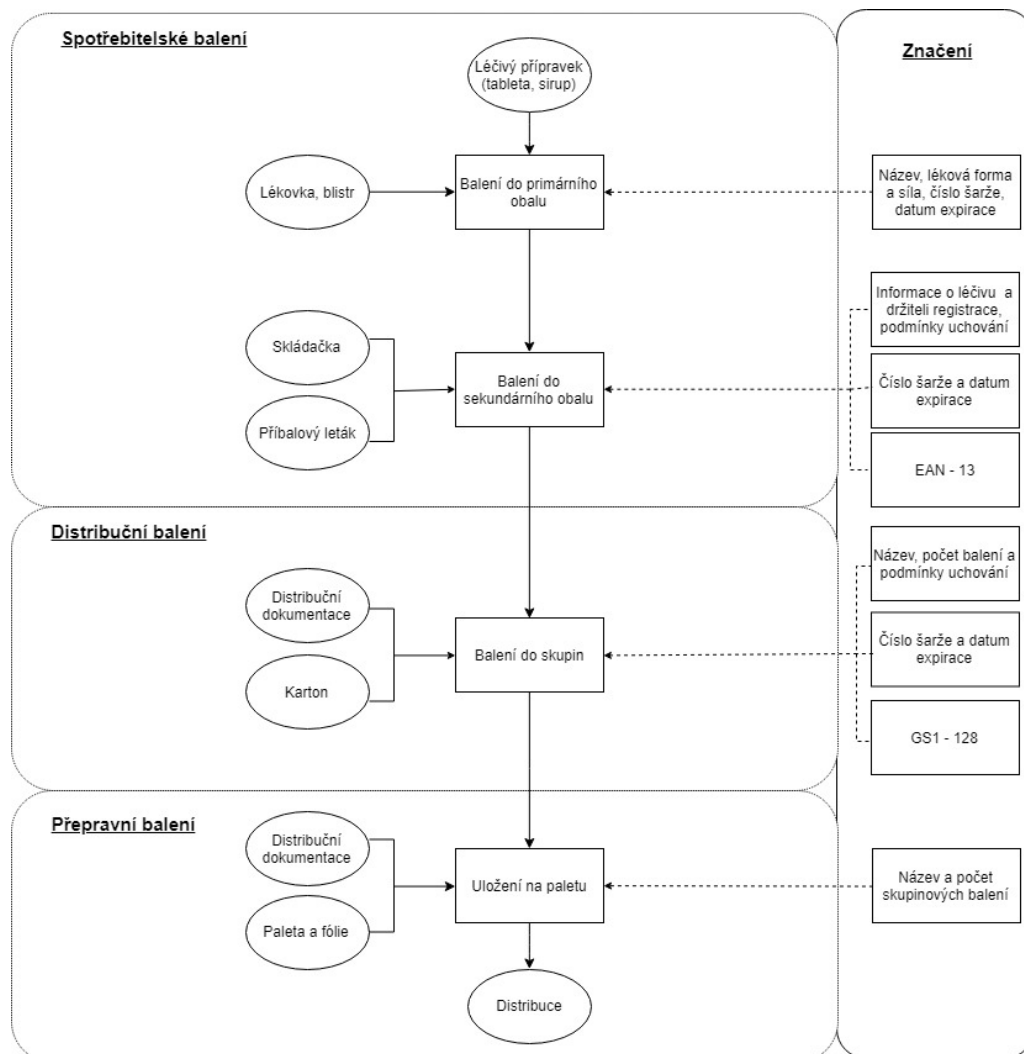
V procesu distribuce se rozlišují tyto typy obalů: spotřebitelské balení, klinické balení, distribuční balení a přepravní balení. Jednotlivá balení jsou zobrazena na obrázku č. 4.1. Spotřebitelské balení obsahuje přiměřené množství přípravku pro užití jedním pacientem, je tvořeno primárním a sekundárním obalem. Klinické balení obsahuje větší množství léčivého přípravku než spotřebitelské balení a je určeno pro podání léků ve zdravotnických zařízeních. Za účelem usnadnění manipulace

v distribuční síti se stanovený počet spotřebitelských balení sdružuje do distribučního balení. Menší distribuční jednotky se mohou seskupovat do hromadného distribučního balení. Skupiny spotřebitelských balení se nejčastěji uzavírají do kartonových krabic. Nakonec se distribuční balení pro přepravu mohou uložit do přepravního balení, což jsou různé kontejnery, chladící boxy, palety apod. [54] Farmaceutická firma disponuje zařízením pro balení na palety, ale příliš často tento způsob balení nevyužívá, protože distributoři raději přebírají menší množství léčivých přípravků častěji.



Obrázek 4.1: Typy balení – spotřebitelské (klinické), distribuční a přepravní balení [40]

Jednotlivé typy balení jsou v procesu označeny informacemi o léčivém přípravku a držiteli o registraci, číslem šarže, datem expirace atd. Konkrétní informace, které musí být uvedeny na baleních, zobrazuje obrázek č. 4.2. V současnosti je primární obal označen názvem léčivého přípravku, lékovou formou, číslem šarže a datem spotřeby. Na sekundárním obalu musí být název léčivého přípravku, jeho léková forma, obsah účinných látek, cesta podání, číslo šarže a datum expirace, jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci a v případě potřeby zvláštní upozornění např. o uchování.



Obrázek 4.3: Označování léčivých přípravků v závislosti na typu balení [autor]

Na obalu se také nachází kód EAN-13 podle GS1, který slouží k identifikaci spotřebitelských a obchodních jednotek. EAN-13 je lineární, spojitý kód. Snímán je na pokladním terminálu v místě výdeje léčivého přípravku. Skládá ze 13 zakódovatelných znaků 0 až 9 podle ASCII, nedokáže tedy kódovat jiná data než číslice. První tři pozice tvoří mezinárodní prefix (pro ČR 859), následují 4 až 6 pozic pro identifikaci firmy, 3 až 5 pozic identifikace položky a poslední je povinná kontrolní číslice. Kód EAN-13 je zobrazen na obrázku č. 4.3. Číslo šarže a datum expirace se do obalu vyráží vždy během balicího procesu, zatímco kód EAN-13 je již součástí grafiky obalového materiálu, takže pro stejné léčivo je vždy stejný kód. [55]



Obrázek 4.2: Kód EAN-13 [56]

Distribuční balení jsou označena etiketou s názvem léčivého přípravku, lékovou formou, číslem šarže, datem expirace, počtem spotřebitelských balení, podmínkami uchovávání a kódem GS1-128. Kód GS1-128 je stejně jako EAN-13 lineární, spojitý kód. Primárně slouží k identifikaci logistických, případně obchodních jednotek. Navíc umožňuje kódování dalších doplňkových informací prostřednictvím standardu GS1 aplikačních identifikátorů do strojově snímatelné podoby. Tyto informace mohou být například sériové číslo produktu, datum výroby, datum spotřeby, číslo šarže, množství. [55] Např. kód GS1-128, který je na obrázku č. 4.4, je složen ze 14 číslic kódu EAN-13 doplněných úvodní nulou, 6 číslic data expirace a poslední části kódující číslo šarže. Čísla uvedená v závorkách jsou aplikační identifikátory sloužící pro identifikaci významu, formátu případně strukturu datového pole, které po aplikačním identifikátoru následuje. [56] Pokud se léčivý přípravek balí i do přepravního balení, označí se názvem léčivého přípravku a počtem distribučních balení na paletě. Informace uvedené na přepravních baleních stanovuje každý farmaceutický výrobce sám podle potřeby, legislativa značení nijak nevymezuje.

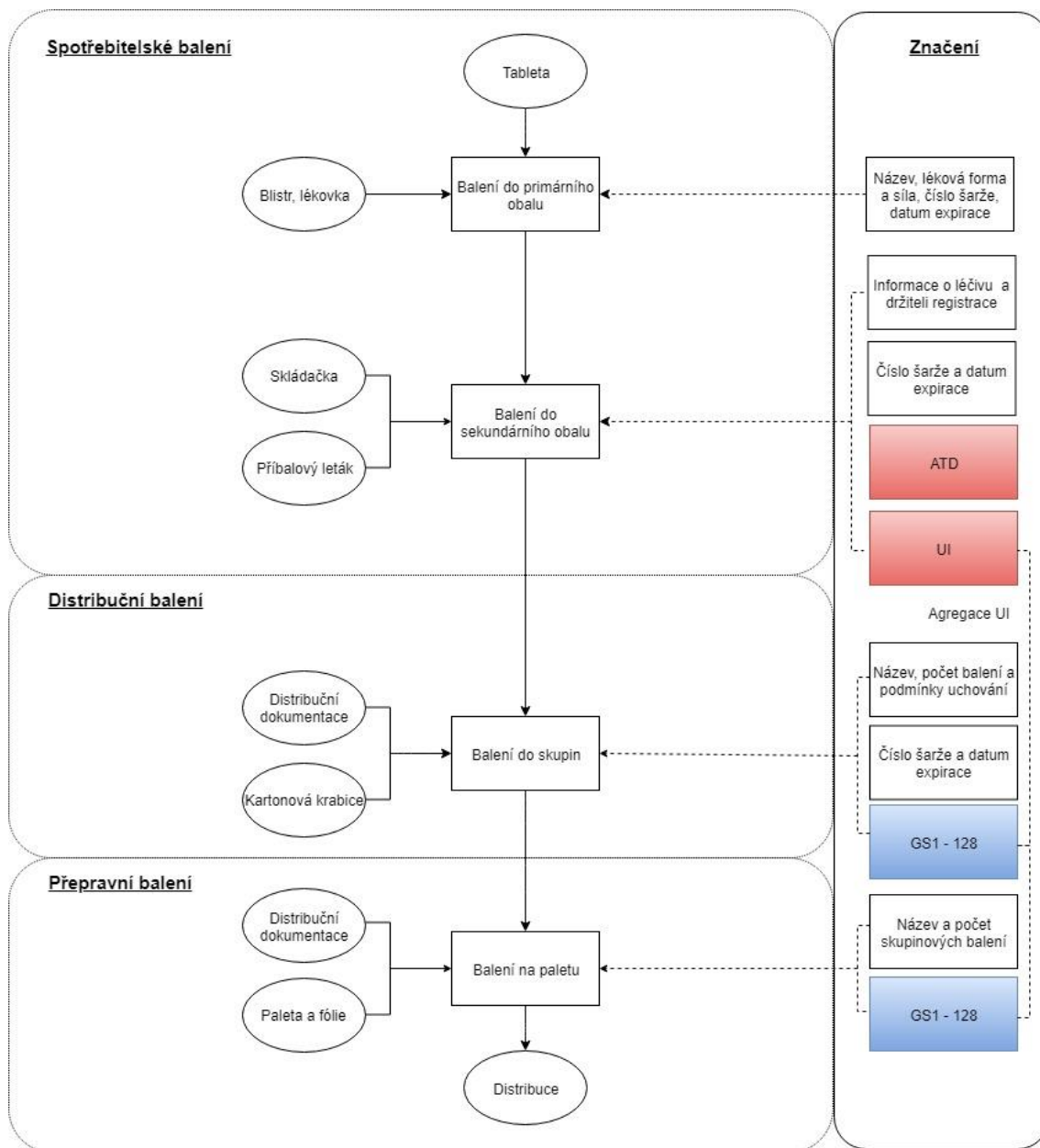


Obrázek 4.4: Kód GS1-128 [56]

Součástí takto zabalených a označených distribučních a přepravních jednotek musí být podle platné legislativy navíc i distribuční dokumentace. Dokumentace obsahuje název léčivého přípravku a jeho lékovou formu, kód léčivého přípravku přidělený SÚKL, údaje o množství přípravku, použitelnost a číslo šarže, časové údaje o distribuci a informace o dodavateli a odběrateli, tedy u právnických osob název firmy, sídlo, adresu pro doručování korespondence a identifikační číslo. V dnešní době tato dokumentace umožňuje sledování cesty distribuce léčivého přípravku. [57]

Podle nové legislativy (viz kapitola 2.7.3) budou od února 2019 léčivé přípravky, jichž se nařízení týká, opatřeny navíc jedinečným identifikátorem a prostředkem manipulace s obalem. Prostředek manipulace s obalem určuje sám výrobce. Volit může např. mezi přelepením etiketou, smršťovacími návleky, praskacími nebo odlamovacími uzávěry, přebalením fólií, speciálním tvarem skládačky a dalšími. Pro jedinečné identifikátory jsou charakteristiky stanovené nařízením o ochranných prvcích (detailně popsány v kapitole č. 2.7.3). Nový systém označování léčivých přípravků nijak výrazně nezmění ten současný, popsáný výše. Na sekundárních obalech léčivých přípravků zůstanou informace o léčivém přípravku, držiteli registrace, datum expirace a číslo šarže. Přítomnost jedinečného identifikátoru však ovlivní jednodimenzionální kód EAN-13, který bude z obalu odstraněn. Státní autorita doporučuje omezit souběh

EAN-13 a jedinečného identifikátoru na co nejkratší dobu. Zároveň po tuto dobu nesmí být EAN-13 umístěn v blízkosti jedinečného identifikátoru. [46] V následujícím textu je rozebrán způsob balení a značení určitých lékových forem, které výrobce vyrábí a musí je opatřit ochrannými prvky. Konkrétně jsou to tablety a sirupy. Nové postupy balení a označování jsou zobrazeny na obrázku č. 4.5 a 4.6.



Obrázek 4.5: Balení a označování tablet [autor]

Léčivý přípravek ve formě tablet je z výrobní linky přesunut na balicí linku. Jako primární obal se u tablet používají protlačované blistry nebo lékovky. V České republice se pro balení pevných lékových forem používají spíše blistry. Balení do blisterů probíhá v automatických blistrových balíčcích tablet a tobolek. Tablety jsou

naplněny do předem připravených kavit v plastickém materiálu a uzavřeny krycím materiálem – hliníkovou fólií. Pás takto zabalených tablet je rozřezán na jednotlivá spotřebitelská nebo klinická balení. Pokud jsou tablety baleny do lékovek, využívají se stroje, které léčivý přípravek přesně napočítají a naplní do plastových nebo skleněných lékovek. Blistr je označen názvem léčivého přípravku, lékovou formou, číslem šarže a datem spotřeby. Lékovka je opatřena etiketou s názvem, lékovou formou, informacemi o držiteli registrace, číslem šarže, datem expirace a podmínkami o uchování a způsobu užití léčivého přípravku.

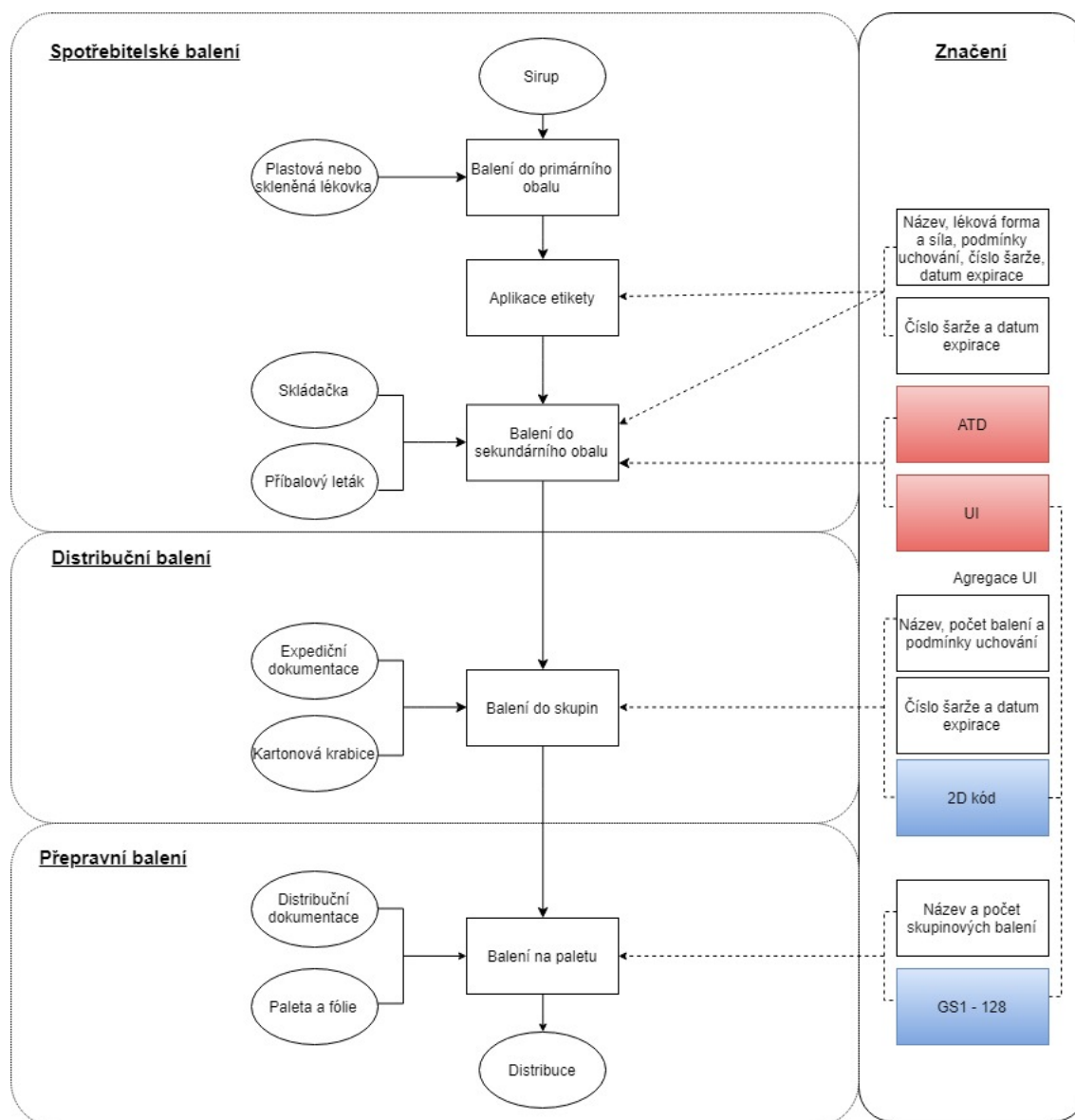
Zabalené a označené tablety se po balicí lince přesouvají dále, kde jsou spolu s příbalovým letákem zabaleny do předem složené a slepené kartonové krabičky, tzv. skládačky, která tvoří sekundární obal. Kartonová krabička je opatřena číslem šarže, datem expirace, jedinečným identifikátorem (UI) a prvkem manipulace s obalem (ATD). UI a ATD jsou na schématu zvýrazněny červenou barvou, která značí povinnost jejich aplikace na balení (pokud by na spotřebitelském balení ochranné prvky chyběly, nesmí být léčivý přípravek propuštěn k prodeji.) Jedinečný identifikátor je předem vytvořen v softwarovém nástroji na tvorbu kódů DataMatrix. Obsluha do počítače zadá identifikační kód přípravku, číslo šarže a datum použitelnosti. Software ze zadaných informací a náhodných sériových čísel vygeneruje jedinečný kód, který je odeslán tiskárně, která UI natiskne na sekundární balení léčivého přípravku. Poté je sekundární obal opatřen prvkem proti manipulaci s obalem (ATD). Podle typu zvoleného ATD a objemu léčivého přípravku lze ATD aplikovat ručně nebo automaticky pomocí speciálního zařízení. Následně jsou ochranné prvky kontrolovány. Ověřován je jedinečný identifikátor a čitelnost povinných údajů. Pokud ochranné prvky nesplňují legislativně stanovené charakteristiky, musí být dané balení vyřazeno. Vyřazený léčivý přípravek musí být přebalen do nového obalu a znovu opatřen ochrannými prvky.

Pokud ochranné prvky odpovídají stanoveným charakteristikám, jsou jednotlivá spotřebitelská balení automaticky nebo ručně seskupena a vložena do kartonových krabic. Po uzavření krabice je na ni nalepena etiketa s názvem léčivého přípravku, jeho lékovou formou, číslem šarže, datem expirace, podmínkami uchování a natištěným kódem GS1-128, který obsahuje jedinečné identifikátory všech léčivých přípravků v balení. Na schématu je odlišen modrou barvou – jedná se o dobrovolnou změnu farmaceutických výrobců v systému označování, pokud na balení bude chybět, může být léčivý přípravek propuštěn distributorovi. Tento kód legislativa nevyžaduje, ale jeho existence usnadní distributorům manipulaci při ověření jedinečných identifikátorů. Po načtení umožní kód ověřit pravost všech jedinečných identifikátorů v balení, takže distributor nemusí ověřovat každý UI spotřebitelských balení samostatně.

V případě potřeby zabalit ještě větší množství léčivého přípravku se přistupuje k balení na paletu. Jednotlivá distribuční balení jsou seskupena a umístěna na paletu. Následně jsou zabalena do průhledné fólie. Na balení je následně nalepena etiketa

s názvem léčivého přípravku, počtem balení a kódem GS1-128, který obsahuje veškeré UI v balení. Kódy GS1-128 nejen, že usnadňují distributorům ověření jedinečných identifikátorů, ale během jejich tvorby je tvořena určitá hierarchie dat, kdy výrobce přesně ví, jaká konkrétní balení léčivého přípravku se nachází ve větší logistické jednotce. Toho je možné využít v případě potřeby stažení léčivého přípravku z distribuce.

Firma také vyrábí několik druhů sirupů, z nichž jeden druh musí opatřit ochrannými prvky. Postup balení a označování sirupů novým způsobem je zobrazen na obrázku č. 4.6.



Obrázek 4.6: Balení a označování sirupů [autor]

Sirupy jsou roztoky léčivých látek, tinktur nebo extraktů v prostém sirupu (vodný roztok sacharózy dané koncentrace). Po krátkém zavaření roztoku se naplní do skleněných nebo plastových lékovek. [54] Na lékovku je nalepena etiketa označená

číslem šarže a datem spotřeby. Součástí grafiky etikety jsou i informace, které umožní identifikaci léčivého přípravku. Poté jsou primární balení sirupu spolu s příbalovým letákem a odměrkou zabalena do skládačky z hladké lepenky, která tvoří sekundární obal. Na skládačku je vyraženo číslo šarže a datum expirace. Během dalších kroků balení je sekundární obal opatřen UI a ATD – na schématu zobrazeny červenou barvou.

Po kontrole těchto prvků jsou balení sirupu seskupena a zabalena do kartonu. Následně je kartonová krabice opatřena etiketou s názvem léčivého přípravku, lékovou formou, číslem šarže, datem spotřeby a kódem GS1-128, který nese všechny jedinečné identifikátory seskupených spotřebitelských balení.

Pokud se sirup balí ještě do větších logistických jednotek (balení do přepravních kontejnerů, na paletu atd.) jsou tato balení znovu opatřena kódem GS1-128 skládajícího se ze všech UI v balení. Tento kód usnadňuje ověření ochranných prvků pro distributory. Balení sirupů na paletu však není příliš časté.

4.2 Náklady na technické vybavení, lidské zdroje a zřízení systému úložišť

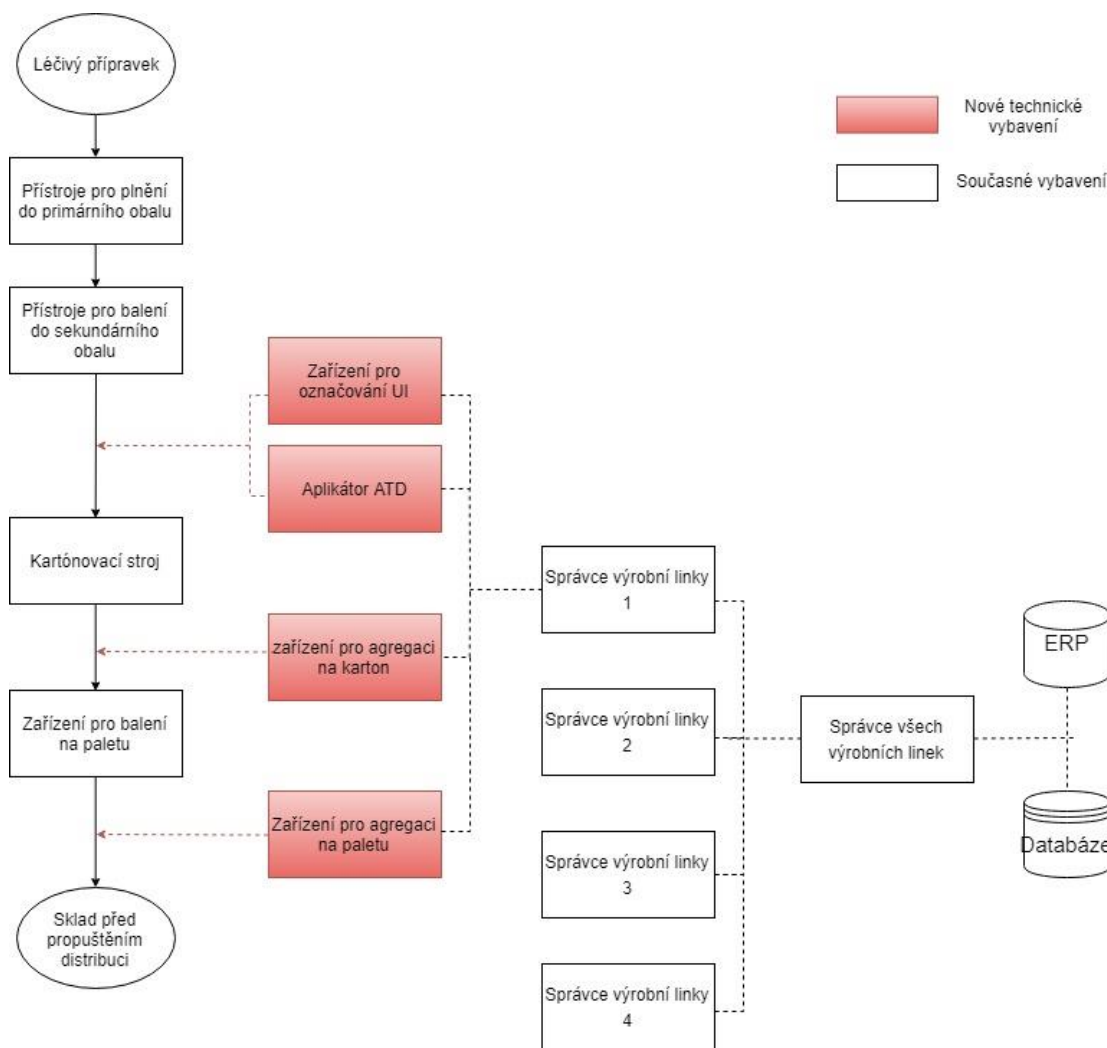
Z výše popsaných procesů balení a označování léčivých přípravků vyplývá, že farmaceutický výrobce musí investovat do balení léčivých přípravků, aby splnil legislativní požadavky o ochranných prvcích. Zakoupit musí nejen nové přístrojové vybavení, ale i software, který umožní tvorbu a aplikaci jedinečných identifikátorů a jejich ověření. Zároveň je potřeba počítat s náklady na integraci zařízení do stávající výrobní linky a náklady na pravidelnou údržbu. V souvislosti s nákupem nového technického vybavení bude muset firma přijmout nové zaměstnance, kteří budou přístroje ovládat. Případně je potřeba počítat s investicemi do prostor balení léčivých přípravků, je totiž možné, že vlivem montáže nových rozměrných přístrojů na balicí linku bude potřeba výrobní prostory uzpůsobit.

4.2.1 Náklady na technické vybavení

Následující text se věnuje analýze nákladů na technické a softwarové vybavení u konkrétního výrobce, který se zabývá výrobou, ale i balením léčivých přípravků ve formách tablet, tobolek a sirupů. Vyrábí celkem 12 druhů léčivých přípravků, z nichž čtyři druhy musí být opatřeny ochrannými prvky. Léčivé přípravky se vyrábí a balí na čtyřech automatických linkách. Firma disponuje dvěma blistrovacími stroji, přístroji pro balení tablet a tobolek do lékovek, přístroji pro plnění tekutých lékových forem. Firma si sama zajišťuje balení do sekundárních a distribučních obalů, proto je vybavena i kartonovacími přístroji a etiketovacími zařízeními. Současné vybavení však neumožňuje splnit požadavky ochranných prvků, výrobce proto musí investovat do nových přístrojů pro aplikaci ochranných prvků a jejich ověření. Firma se rozhodla doplnit zařízením pro serializaci a agregaci dvě výrobní linky.

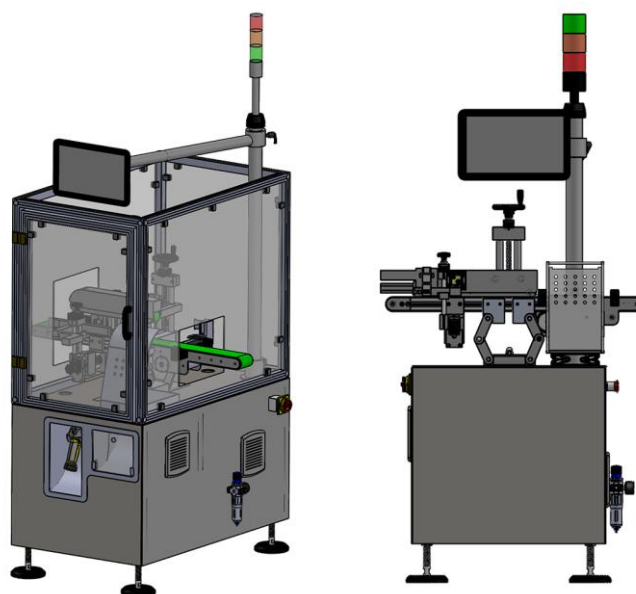
Výrobci přístrojového vybavení poskytují farmaceutickým společnostem spoustu možností, jakým způsobem vyhovět legislativnímu aktu. Někteří ve svém portfoliu nabízí variabilní přístroje, které je možné různými způsoby integrovat do balicí linky. Jiní reagují na poptávku tím, že pro každého farmaceutického výrobce vytvoří zařízení dle individuálních potřeb a požadavků na balicí linku. Hlavními kritérii firmy při volbě dodavatele jsou parametry přístrojů jako je rychlost a kvalita tisku, ale také cena přístroje, cena spotřebního materiálu, rozsah poskytovaného servisu, spolehlivost dodavatele atd.

Firma zakoupí zařízení pro všechny kroky balení (balení do spotřebitelského, distribučního a přepravního balení). Konkrétně se jedná o přístroje pro označování UI, zařízení pro aplikaci prvků manipulace s obsahem, zařízení pro agregaci kartonu a zařízení pro agregaci na paletu. Na obrázku č. 4.7 je zobrazen návrh balicí linky včetně přístrojů, které je potřeba na linku doplnit. Nové přístroje jsou na schématu zvýrazněny červenou barvou. Požadavky na nové zařízení jsou popsány v následujícím textu.



Obrázek 4.7: Schéma výrobní linky a nového technického vybavení, kterým bude opatřena [autor]

Prvním zařízením, kterým proces označování léčivých přípravků jedinečnými identifikátory začíná, je speciální zařízení kombinující různé průmyslové laserové nebo inkoustové tiskárny a kontrolní kamerový systém. Tiskárny musí umožňovat tisknout na obal minimálně 2D kódy DataMatrix ECC 200 včetně textu a komunikovat se softwarem, který umožňuje generovat jedinečné kódy. Tiskárna by měla zvládnout tisknout proměnné údaje při vysokých rychlostech na různé materiály a povrchy, aby byla zajištěna dostatečná kvalita tisku. Minimální kvalitu tisku určuje sám výrobce. Musí být ale zaručena čitelnost alespoň 1 rok po uplynutí doby použitelnosti léčivého přípravku. Odpovídající je kvalita tisku podle normy ISO/IEC 15415:2011 alespoň hodnoty 1,5. [58] Kamerový systém, který je součástí zařízení, umožní ihned po tisku kontrolovat kvalitu UI, kterými byly jednotlivé obaly označeny. Kontrolována bude úplnost, kvalita tisku a obsah. Zařízení musí umožňovat tisknout a ověřovat jedinečné identifikátory při vysokých rychlostech, aby nedošlo ke zpomalení procesu balení léčivých přípravků a nesnížila se tak efektivita výrobní i balicí linky. Právě rychlost a kvalita tisku jsou jedny z rozhodujících parametrů při volbě dodavatele zařízení. Samozřejmostí by také měla být možnost integrace zařízení na výrobní linku, schopnost tisku na různé velikosti obalů léčivých přípravků, možnost nastavení tiskového ramene do různých poloh a integrace softwarového systému zařízení s podnikovým systémem. Ukázka zařízení pro označení UI je zobrazena na obrázku č. 4.8.

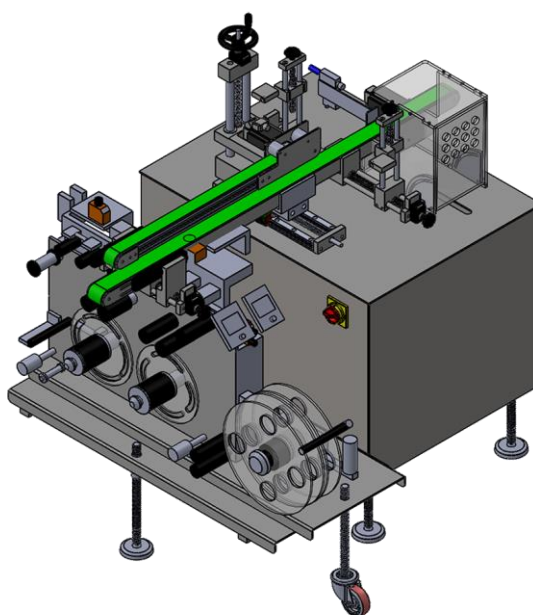


Obrázek 4.8: Zařízení pro označování balení UI [65]

U prvků manipulace s obalem má výrobce dvě možnosti, jakým způsobem je na obaly přípravků aplikovat – automaticky za pomoci přístrojového vybavení nebo ručně, kdy tyto prvky např. v podobě etiket nalepí zaměstnanec. Ruční aplikace se uplatní zejména u výrobců, kteří vyrábí pouze malé objemy léčivých přípravků nutných opatřit ochrannými prvky. Automatická aplikace má nesporně výhody v tom, že je výkonnější než ruční aplikace, umožňuje aplikaci ATD na velké množství léčivých

přípravků, je přesná a dochází při ní k úspoře materiálu a pracovních sil. Nevýhodou jsou vyšší náklady na koupi zařízení a náklady na jeho údržbu. Přístroje pro aplikaci ATD na obal volí výrobce dle požadovaného prvku, který chce u svých přípravků použít. Vybrané možnosti prvků pro ochranu obsahu jsou uvedeny na obrázku č. 2.2 v druhé kapitole.

Farmaceutický výrobce zvolil možnost automatické aplikace ATD v podobě přelepení vstupu do balení etiketou. Požadavky na toto zařízení jsou podobné jako u zařízení pro serializaci. Mělo by být integrovatelné do stávajících výrobních linek, umožňovat aplikaci etiket ve vysokých rychlostech, umožnit aplikaci různě velkých etiket na všechny strany obalu. Zařízení pro aplikaci ATD v podobě etiket je zobrazeno na obrázku č. 4.9.



Obrázek 4.9: Zařízení pro aplikaci etiket [65]

Dalším výrobním zařízením, které výrobce zakoupí, jsou přístroje pro agregaci na karton a na paletu. Tyto přístroje umožňují během seskupení spotřebitelských balení opatřených ochrannými prvky skenování UI, které následně agregují do jednoho kódu. Tento kód tiskárna natiskne na samolepící etiketu, která je poté aplikována na kartonový obal skupinového balení. Následně je tato etiketa ověřena. V případě balení na paletu je princip přístroje stejný, pracuje pouze se skupinovými baleními, tudíž je větších rozměrů než zařízení pro agregaci na karton. Tyto přístroje mohou být plně automatické nebo poloautomatické, kdy seskupení jednotlivých balení zajišťují zaměstnanci a po seskupení jednotlivých vrstev v balení na přístroji spustí skenování UI. Zařízení disponují kamerami s vysokým rozlišením, modulem automatického tisku a aplikací etikety s kódem, modulem, který vyřadí léčivé přípravky s nevyhovující kvalitou ochranných prvků. [59]

Veškerá výše popsaná zařízení musí umožnit komunikaci s podnikovým informačním systémem a databází, aby byly splněny požadavky na ochranné prvky, tedy jejich sdílení v systému úložišť, kam jsou UI a legislativou stanovená data nahrána z podnikové databáze. Zařízení jsou vybavena různě velkými obrazovkami, pomocí nichž je může operátor linky ovládat. Veškeré zařízení, kterým jsou provozovny výroby a balení léčivých přípravků vybaveny, musí odpovídat požadavkům Správné výrobní praxe.

Farmaceutický výrobce volil z nabídek od 5 dodavatelů přístrojů. Na výběru zařízení se podílel management výroby. Hlavními kritérii při volbě dodavatele byly technické specifikace přístrojů, jejich cena, spolehlivost dodavatele a dodavatelem garantovaný servis a jeho cena. Pořizovací náklady na výše popsané zařízení jsou shrnuty v tabulce č. 4.2. Farmaceutická firma se rozhodla zařízením vybavit 2 výrobní linky – jednu linku, která vyrábí tablety a jednu linku pro výrobu sirupů. Zařízení pro agregaci na paletu je zakoupeno pouze jedno, jelikož balení na paletu není příliš časté. Celkem přístroje firmu budou stát 6 624 963 Kč.

Tabulka 4.2: Pořizovací náklady na výrobní zařízení [autor]¹

	Počet	Cena za 1 ks (Kč)	Cena celkem (Kč)
Zařízení pro označování UI	2	1 700 661	3 401 322
Zařízení pro aplikaci ATD	2	1 040 703	2 081 406
Zařízení pro agregaci na karton	2	380 745	761 490
Zařízení pro agregaci na paletu	1	380 745	380 745
Celkem			6 624 963

Z procesů popsaných v kapitole 4.1. vyplývá, že výrobce musí zakoupit software, který umožní kódování, serializaci, označování, ověřování a kontrolu kvality. Aby bylo zajištěno, že se jedinečné identifikátory nebudou opakovat, bude generování sériových čísel zajištěno centrálně speciálním softwarem nainstalovaným na správci všech farmaceutických výrobních linek. Software UI následně přerozdělí mezi nižší jednotky, konkrétně správce jednotlivých výrobních linek, které musí být vybaveny patřičným softwarem. Software jednotlivých výrobních linek řídí tisk a ověření jedinečných identifikátorů. Data se během procesu uchovávají v lokální databázi a po dokončení procesu serializace jsou data exportována správci výrobní linky. Veškeré softwarové nástroje musí komunikovat s podnikovým informačním systémem a databází, kam jsou po dokončení procesu označení léčivých přípravků jedinečnými identifikátory přenesena serializační data. [64] Popsanou hierarchii a komunikaci mezi jednotlivými systémy zobrazuje obrázek č. 4.7.

Farmaceutický výrobce zakoupí software pro řízení serializace na úrovni jednotlivých výrobních linek celkem dvakrát, protože 2 výrobní linky budou opatřeny

¹ Tabulky jsou přepočteny z € dle kursu platného k 31. 3. 2018

zařizováním pro aplikaci ochranných prvků. Software generující UI bude zakoupen jedenkrát stejně jako server potřebný pro instalaci software. Licence uživatele musí výrobce zakoupit celkem pětkrát. Náklady na software a související zařízení a aktivity zobrazuje tabulka č. 4.3. V součtu licence uživatele, server, software a jeho validace výrobce vychází na 5 800 016 Kč.

Tabulka 4.3: Pořizovací náklady na software, licenci uživatele a server [autor]

	Počet	Cena za 1 ks (Kč)	Cena celkem (Kč)
Software pro jednotlivé linky	2	882 059	1 764 119
Software pro správce výroby	1	1 903 725	1 903 725
Licence uživatele	5	38 075	190 373
Validace software	1	1 180 310	1 180 310
Server	1	761 490	761 490
Celkem			5 800 016

Další nemalou část nákladů na technické vybavení tvoří náklady na instalaci nového zařízení na stávající výrobní linky, servis zařízení a kvalifikaci výrobního zařízení. Tyto položky jsou vyčísleny dodavatelem technického zařízení, který přístroje namontuje, ověří fungování jejich správného chodu a proškolí zaměstnance farmaceutické firmy pro práci se zařízením. Za tyto úkony firma zaplatí jednorázový poplatek. Za servis poskytovaný dodavatelem zařízení, garantovaný 16 hodin 5 dní v týdnu, bude firma platit pravidelný roční poplatek. Náklady jsou vyčísleny v tabulce 4.4. Celkem se rovnají 1 863 112 Kč.

Tabulka 4.4: Náklady na instalaci, servis a kvalifikaci pracovníků [autor]

	Cena (Kč)
Zavedení	761 490
Roční servis 16/5	558 426
Kvalifikace výrobního zařízení	543 196
Celkem	1 863 112

Při sečtení veškerých nákladů na výrobní zařízení, software a nezbytné úkony související s novým zařízením se celková částka rovná 16 468 144 Kč. Tato částka není konečná, výrobce dále musí počítat se zvýšenými náklady na lidské zdroje, konkrétně operátory ovládající výrobní zařízení, ale také případnými investicemi do prostor balení léčivých přípravků. Je totiž možné, že vlivem montáže nových rozměrných přístrojů na balicí linku bude potřeba tyto prostory zvětšit.

4.2.2 Náklady na lidské zdroje

V současné době farmaceutická firma zaměstnává v oblasti výroby, balení a skladování léčivých přípravků celkem 120 zaměstnanců. Rozhodla se najmout navíc jednoho pracovníka ke každé balicí lince, kterou opatří novým technickým vybavením, tzn. že firma najme dva nové operátory výrobního zařízení. Zároveň je potřeba najmout minimálně 2 administrativní pracovníky – jeden pro oblast výroby, druhý pro kontrolu kvality a zaměstnanec pro práci ve skladu. Firma celkem přijme minimálně 5 nových zaměstnanců. Superhrubá mzda jednotlivých zaměstnanců je zobrazena v tabulce č. 4.5. Při sečtení získaných dat mzdové náklady na nově přijaté zaměstnance dosahují za první rok celkem 1 812 000 Kč.

Tabulka 4.5: Náklady na lidské zdroje (v Kč) [autor]

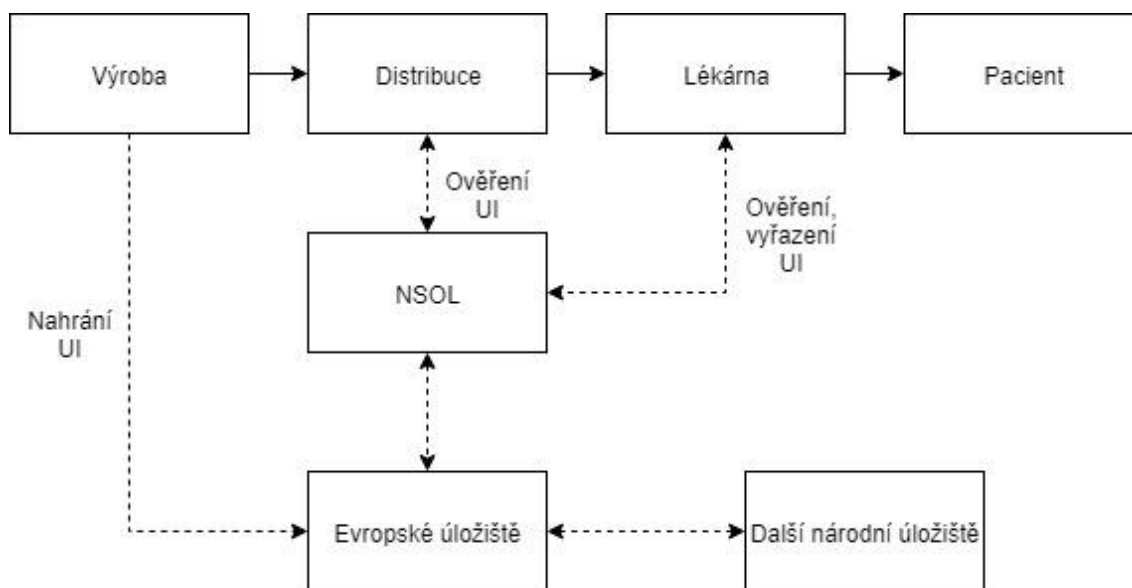
	Počet zaměstnanců	Superhrubá mzda (zaměstnanec)	Celkem za rok
Operátoři výrobních linek	2	27 000	648 000
Pracovník ve skladu	1	27 000	324 000
Kontrolor kvality	1	35 000	420 000
Zaměstnanec pro administrativní činnosti	1	35 000	420 000
Celkem			1 812 000

4.2.3 Náklady na zřízení a funkci systému úložišť

Další významnou položku nákladů na zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků pro výrobce tvoří náklady na systém úložišť. Legislativní nařízení přímo stanovuje, že jeho zřízení a provoz financují výrobci. Pro komplexní pochopení problematiky je v následujícím textu popsán princip fungování a financování systému úložišť.

Systém slouží k nahrávání, uchovávání, třídění a zpracování informací o ochranných prvcích, které umožní ověření pravosti a identifikaci léčivých přípravků. Jedinečné identifikátory a legislativou stanovená data (popsaná v kapitole 2.7.3) do úložiště nahrají výrobci po dokončení procesu balení a označování léčivých přípravků. Při převzetí a výdeji léčivého přípravku ověřují distributoři a osoby oprávněné nebo zmocněné léčivé přípravky vydávat pravost jedinečného identifikátoru. Ověření pravosti jedinečného identifikátoru je proces, kdy jej ověřující načte a porovná s jedinečnými identifikátory uloženými v systému úložišť. Jedinečný identifikátor je pravý, pokud systém úložišť obsahuje aktivní jedinečný identifikátor, kód přípravku a sériové číslo shodující se s daty na obalu léčivého přípravku.

Přístup subjektů do systému úložišť bude z bezpečnostních důvodů omezený odlišnými přístupovými právy. Výrobci mohou ukládat a vyřazovat data a kontrolovat stav, distributoři a farmaceuti kontrolují stav a vyřazují jedinečný identifikátor. [62] Osoby oprávněné vydávat léčivé přípravky vyřazují jedinečný identifikátor při výdeji léčivého přípravku, výrobce v případě, že UI nesplňuje požadované charakteristiky a léčivý přípravek je potřeba přebalit a opatřit novým ochranným prvkem. Manipulaci s ochrannými prvky a komunikaci se systémem úložišť během procesu distribuce léčivého přípravku od výrobce k pacientovi zobrazuje obrázek č. 4.10.



Obrázek 4.10: Princip ověřování ochranných prvků [vytvořeno podle modelu ESM]

Systém úložišť tvoří evropské úložiště a jednotlivá vnitrostátní úložiště, která musí být napojena na evropské úložiště. Evropské úložiště a vnitrostátní úložiště jsou společně nazývány jako Evropský systém ověřování léčiv (EVMS). Evropské úložiště slouží jako ověřovací platforma pravosti jednotlivých balení léčivých přípravků kdekoli v dodavatelském řetězci v evropském hospodářském prostoru a spravováno je Evropskou organizací pro ověřování léčiv (EMVO), která je založena evropskými zájmovými sdruženími jako nezisková organizace. [62]

Držitel rozhodnutí o registraci se musí připojit k Evropskému úložišti do konce roku 2018. Registrace do úložiště je zpoplatněna. Výši registračního poplatku určuje velikost přístupujícího partnera (OBP, On-Boarding Partner), tedy kolik sdružuje držitelů o registraci (MAH, Marketing Authorisation Holder) a datum přistoupení do systému. Konkrétní hodnoty zobrazuje tabulka č. 4.6. [63]

Tabulka 4.6: Výše poplatků za připojení k Evropskému úložišti (v Kč) [64]

	včasné přistoupení	od 15. 1. 2018	od 15.6. 2018
OBP s 1 MAH v Evropě	76 149	114 224	171 335
OBP s 2 MAH v Evropě	152 298	228 447	342 671
OBP s 3 až 5 MAH v Evropě	203 064	304 596	456 894
OBP s 6 až 12 MAH v Evropě	253 830	380 745	571 118
OBP s více než 12 MAH v Evropě	507 660	761 490	1 142 235

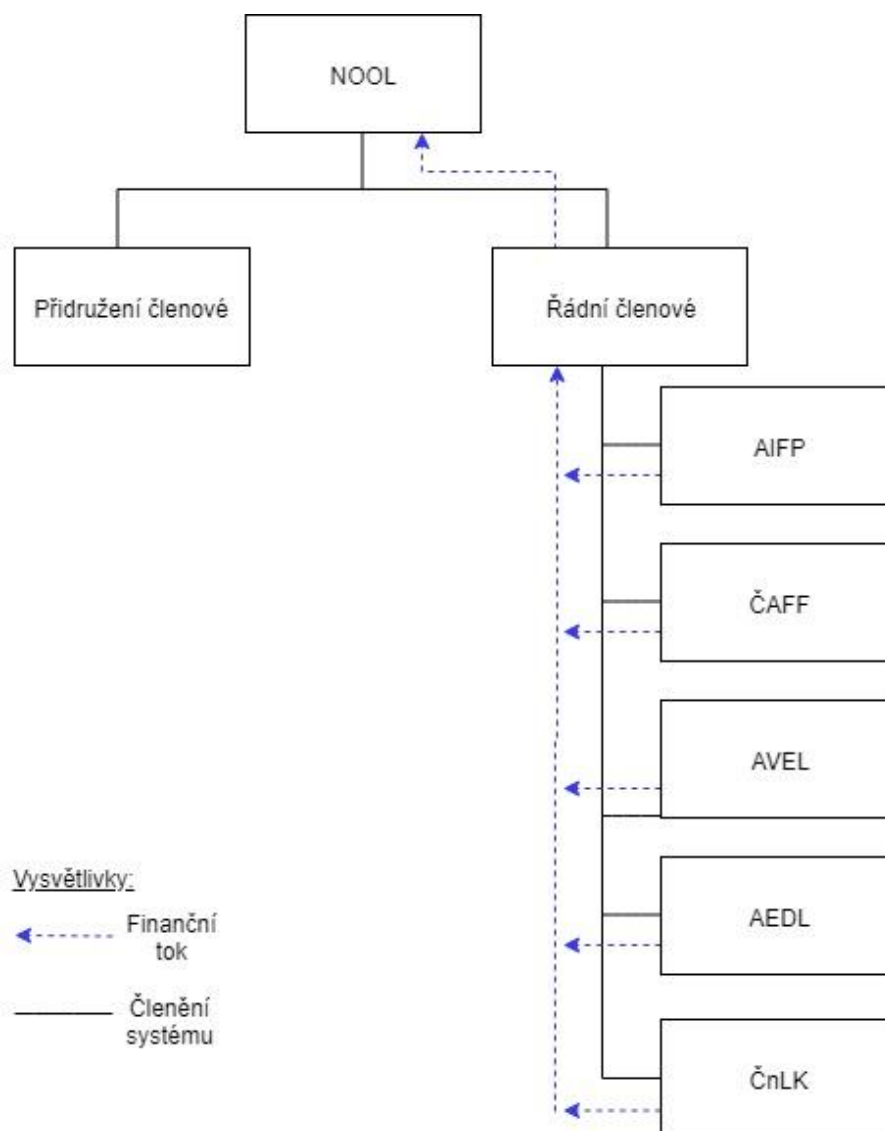
Farmaceutický výrobce se k systému úložišť připojí samostatně, týká se jej kategorie OBP s 1 MAH. Pokud se připojí do 15. 6. 2018 zaplatí poplatek 114 224 Kč, pokud až po tomto datu, zvýší se poplatek o dalších 50 %. Zvyšování poplatků má být motivačním faktorem pro včasné připojení držitelů rozhodnutí o registraci k systému úložišť. [64]

V souladu s principem EMVS byla v České republice na začátku roku 2017 založena Národní organizace pro ověřování léčiv, z. s. (NOOL). NOOL je stejně jako EMVO neziskový právní subjekt založený za účelem zajištění ochrany dodavatelského řetězce před padělanými léčivými přípravky. Úkolem NOOL je vytvoření a správa vnitrostátního úložiště dat, které bude propojeno s evropským úložištěm. V rámci tohoto účelu NOOL provádí nebo bude provádět tyto činnosti:

- stanoví kritéria výběrového řízení pro nalezení poskytovatele IT služeb, který vytvoří Národní systém pro ověřování pravosti léčiv (NSOL);
- dohlíží nad vytvářením a provozem NSOL;
- nastaví technické standardy datových rozhraní vnitrostátního úložiště dat, čistotu dat, dostupnost a schopnost reakce NSOL, zajištění odpovídající úrovně bezpečnosti atd.;
- řídí IT, smluvní a lidská rozhraní mezi vnitrostátním a evropským úložištěm dat;
- umožní výkon dozoru vnitrostátního orgánu nad funkcí NOOL a NSOL;
- vybírá členské poplatky;
- pravidelně provádí audity úložiště;
- sleduje úložiště na případ výstrahy, zajistí vyšetření případů výstrahy a při potvrzení paděláním informuje vnitrostátní orgány, EMA a Evropskou komisi.

Do neziskové právní organizace jsou zapojeni řádní členové, přidružit se mohou i lékárny a distributoři jako přidružení členové. Složení organizace zobrazuje obrázek č. 4.11. Členství přidružených členů je bezplatné. Náklady na zřízení a provoz vnitrostátního úložiště včetně provozních nákladů NOOL jsou financovány z členských poplatků od řádných členů NOOL. Řádnými členy NOOL jsou sdružení zájmových skupin, konkrétně AEDL (Asociace evropských distributorů léčiv), AIFP (Asociace inovativního farmaceutického průmyslu), AVEL (Asociace velkodistributorů léčiv), ČAFF (Česká asociace farmaceutických firem) a ČnLK (Česká lékárnická komora). V období po 9. 2. 2017 se dalším řádným členem může stát jakýkoliv výrobce

nebo držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, který podal žádost o členství a splnil-li stanovené podmínky pro přijetí. [65]



Obrázek 4.11: Členové NOOL a financování neziskové organizace [autor]

Vyjmenovaní řádní členové jsou povinni hradit roční členský poplatek ve výši navržené představenstvem a následně schválené valnou hromadou. Současná výše poplatku je zobrazena v tabulce č. 4.7.

Tabulka 4.7: Členský poplatek NOOL [autor]

	Cena (Kč)
Poplatek (NOOL)	126 915

Farmaceutická firma zaplatí první rok poplatků za připojení k národnímu úložišti a pravidelný roční poplatek. Oba jsou stanoveny ve stejné výši. Pokud farmaceutická firma dodává léčivé přípravky i do dalších členských států EU, musí se připojit do národních úložišť těchto států a hradit roční členský poplatek příslušným autoritám. Firma vyrábí léčivé přípravky i pro Slovenskou republiku. Na Slovensku však zatím poplatky za registraci a členství nebyly stanoveny.

4.2.4 Náklady rozpočítané na balení léčivého přípravku

Pro výpočet nákladů na jednotlivé balení je potřeba znát množství vyrobených léčivých přípravků a celkové náklady. Celkové náklady vycházejí z výše popsaných nákladů, statistická data o objemech vyrobených léčivých přípravků dodala firma z interních zdrojů. V následujících tabulkách jsou náklady shrnuty a rozděleny na jednorázové (viz tabulka č. 4.8) a na náklady, které firma bude platit pravidelně jednou ročně (viz tabulka č. 4.9). Tabulka č. 4.9 zobrazuje pouze hodnoty během prvního roku zavedení ochranných prvků ve firmě. Předpokládá se, že navýšením mezd zaměstnanců se do budoucna náklady zvýší. Celková výše všech popsaných nákladů během prvního roku zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků je 16 468 144 Kč.

Tabulka 4.8: Jednorázové náklady na ochranné prvky [autor]

	Cena (Kč)
Technické zařízení	6 624 963
SW, licence	5 800 016
Poplatky za registraci do EMSO	114 224
Poplatek za připojení k NSOL	126 915
Instalace a kvalifikace zaměstnanců	1 304 686
Celkem	13 970 803

Tabulka 4.9: Fixní náklady na ochranné prvky [autor]

	Cena (Kč)
Servis, údržba	558 426
Členský poplatek (NOOL)	126 915
Lidské zdroje	1 812 000
Celkem	2 497 341

Firma vyrábí celkem 12 druhů léčivých přípravků. Ochrannými prvky musí opatřit 4 druhy, konkrétně 3 druhy tablet a jeden druh sirupů na předpis. Množství vyrobených balení léčivých přípravků za rok na jednotlivých výrobních linkách zobrazuje tabulka č. 4.10. Výrobní linka č. 1 slouží k výrobě a balení tablet. Linka č. 2 vyrábí a balí tekuté formy léčivých přípravků.

Tabulka 4.10: Množství vyrobených léčivých přípravků na jednotlivých linkách [autor]

	Léčivý přípravek	Počet balení (ks)
Výrobní linka č. 1	LP 1	550 000
	LP 2	24 000
	LP 3	125 000
Výrobní linka č. 2	LP 4	260 000
Celkem		959 000

Z uvedených údajů byla vypočítána hodnota nákladů na zavedení ochranných prvků na jednotlivé balení léčivých přípravků pomocí vztahu:

$$n = \frac{16\,468\,144}{959\,000} \quad (4.1)$$

Zjištěnou výši nákladů na ochranné prvky na jedno balení léčivých přípravků, pokud výrobce nebere v potaz, o jakou lékovou formu se jedná, zobrazuje tabulka č. 4.11.

Tabulka 4.11: Náklady na balení léčivého přípravku [autor]

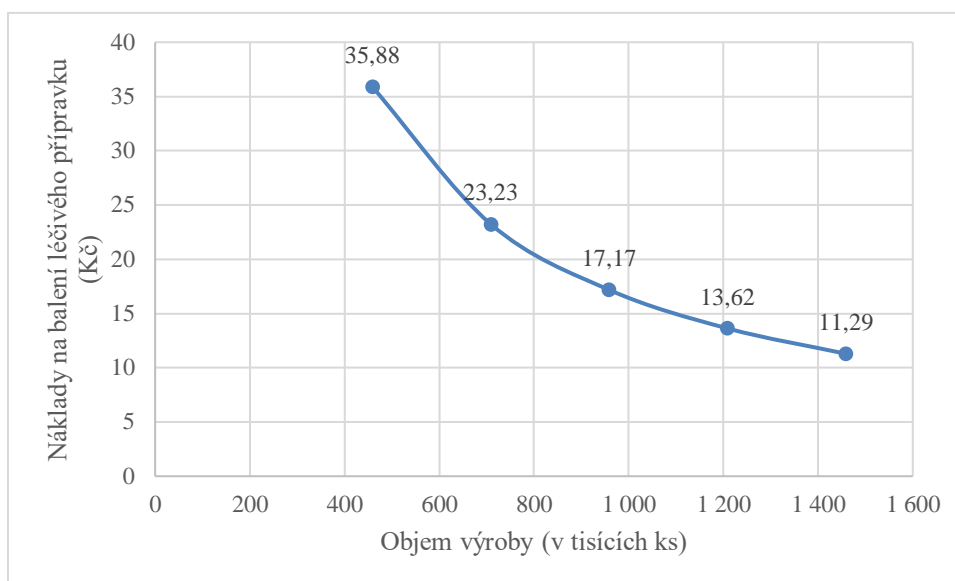
	Náklady (Kč)
Balení léčivého přípravku (1 ks)	17,17

Při rozpočítání celkových nákladů na ochranné prvky mezi výrobní linky na jednotlivé lékové formy bylo zjištěno, že náklady na výrobu jednotlivých balení sirupů se zvýší 2,7krát oproti nákladům na balení tablet. Konkrétní hodnoty jsou zobrazeny v tabulce č. 4.12.

Tabulka 4.12: Rozpočítané celkové náklady na jednotlivé balení konkrétní lékové formy [autor]

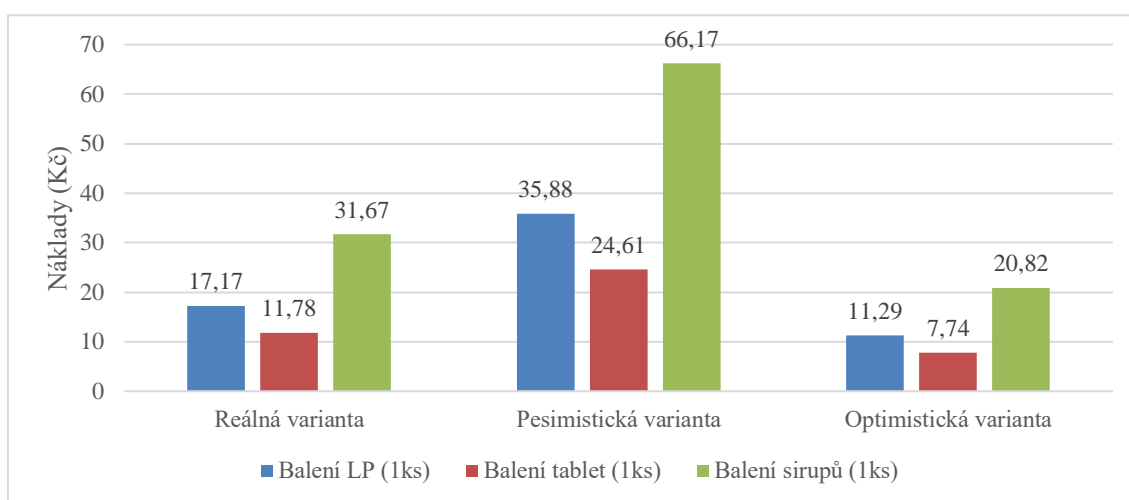
	Náklady (Kč)
Balení tablet (1 ks)	11,78
Balení sirupů (1 ks)	31,67

Výše uvedené rozpočítané náklady na balení léčivého přípravku vychází z reálného množství vyrobených léčivých přípravků firmou v současnosti. Již z výpočtu je patrné, že náklady na jednotlivé balení závisí na množství vyrobených a zabalených léčivých přípravků. Čím vyšší je objem vyrobených léčivých přípravků, tím nižší budou náklady na jednotlivé balení. Tento vztah je zobrazen pomocí obrázku č. 4.12



Obrázek 4.12: Závislost nákladů na balení léčivého přípravku na množství vyrobených balení léků [autor]

Na základě požadavků firmy byly vytvořeny 3 varianty – reálná, pesimistická a optimistická. Bylo modelováno, jak se změni náklady na balení léčivých přípravků, pokud se změni objem výroby o 500 000 ks léčivých přípravků. Pesimistická varianta počítá se snížením objemu výroby, optimistická naopak se zvýšením vyrobených léčivých přípravků. Náklady na jednotlivá balení léčivých přípravků v reálné, pesimistické a optimistické zobrazuje obrázek č. 4.13.



Obrázek 4.13: Náklady na jednotlivé balení léčivých přípravků [autor]

Z obrázku č. 4.13 je patrné, že pokud se sníží vyrobený objem sirupů, náklady na jedno balení se zvýší na 66,17 Kč, což je více než dvojnásobně. Naopak pokud se jejich výroba zvýší, náklady na jednotku balení klesnou téměř 1,5krát. Náklady na tablety jsou ve všech případech nižší z důvodu, že firma vyrábí větší množství tablet než sirupů a

náklady na zařízení, software, mzdy zaměstnanců a systém úložišť pro linku se rozpočítají do většího množství produktu.

Tato analýza pomáhá určit managementu firmy, zda se investice firmě do ochranných prvků vyplatí. Pokud by firma výrazně snížila objem vyrobených léčivých přípravků a náklady na balení tak vzrostly o příliš vysokou částku, je možné, že pro firmu bude výhodnější výrobu daného léčivého přípravku na předpis ukončit.

4.3 Změna ceny léčivých přípravků

Zvýšení nákladů se promítne do zisku firmy nebo do ceny léčivých přípravků, které budou opatřeny ochrannými prvky. Firma může o vzniklé náklady snížit svůj zisk nebo zvýšit cenu léčivých přípravků, aby o zisk nepřišla.

Pro farmaceutickou firmu byl vytvořen návrh, jak zvýšit cenu léčivých přípravků. Z investice firma neočekává žádný zisk navíc. Hledána je taková výše příjmů, která pokryje výdaje na zavedení ochranných prvků. Následně jsou příjmy rozpočítány mezi objem vyrobených léčivých přípravků za rok. Zjištěna je cena, o kterou by měl být léčivý přípravek navýšen, aby se firmě investice vrátila. Pokud firma uvažuje s dobou návratnosti investice 1 rok, roční příjem by měl dosáhnout 16 468 144 Kč, tedy výše celkových nákladů na ochranné prvky, aby se investice do potřebného vybavení během tohoto roku vrátila. Tabulka č. 4.13 zobrazuje závislost doby návratnosti investice a potřebný roční příjem. Průměrný roční příjem (viz rovnice 4.2) byl vypočítán ze vztahu 3.2.

$$0 = -(12\,424\,979 + 1\,304\,686 + 1\,812\,000 + 368\,054 + 558\,054) + \sum_{t=1}^1 C_t \quad (4.2)$$

$$C_t = 16\,468\,144$$

Tabulka 4.13: Průměrný roční příjem v závislosti na době návratnosti investice [autor]

Doba návratnosti investice (PP)(roky)	Investice (I)					Roční příjem (C)
	Zařízení a SW	Uvedení do provozu	Lidské zdroje	Poplatky za úložiště	Servis	
1	12 424 979	1 304 686	1 812 000	368 054	558 426	16 468 144
2	-	-	1 866 360	126 915	558 426	9 509 923
3	-	-	1 922 351	126 915	558 426	7 209 179
4	-	-	1 980 021	126 915	558 426	6 073 225
5	-	-	2 039 422	126 915	558 426	5 403 532

Tabulka č. 4.14 bere v úvahu diskontování při diskontní sazbě 3 %. Tabulka zobrazuje o kolik korun je potřeba zvýšit cenu léčivého přípravku (bez uvažování lékové formy) resp. jaký je potřebný diskontovaný příjem v závislosti na požadované době návratnosti investice. Diskontovaný příjem byl vypočítán vztahem 4.3.

$$9\,509\,923 = \frac{DC_t}{(1 + 0,03)^2} \quad (4.3)$$

$$DC_t = 10\,089\,077$$

Následně byl zjištěný příjem rozpočítán na jednotlivé balení a zjištěna cena, o kolik by firma měla navýšit cenu léčivého přípravku (viz rovnice 4.4).

$$P = \frac{10\,089\,077}{959\,000} \quad (4.4)$$

$$P = 10,52 \text{ Kč}$$

Získané hodnoty zobrazuje tabulka číslo 4.14.

Tabulka 4.14: Zvýšení ceny balení léčivého přípravku v závislosti na době návratnosti investice a diskontovaném ročním příjmu (v Kč) [autor]

Diskontovaná doba návratnosti investice (DPP)(roky)	Diskontovaný roční příjem (DC _t)	Zvýšení ceny balení (P)
1	16 468 144	17,17
2	10 089 077	10,52
3	7 877 665	8,21
4	6 835 468	7,13
5	6 264 175	6,53

V případě, že výrobce bere v úvahu i lékovou formu vyrobeného léčivého přípravku, podraží sirupy více než tablety. Tabulka č. 4.15 zobrazuje požadovaný průměrný roční příjem jedné výrobní linky v závislosti na době návratnosti investice. Příjem byl vypočítán pomocí rovnic 4.5.

$$0 = -(6\,136\,340 + 652\,343 + 906\,000 + 184\,027 + 279\,213) + \sum_1^1 C_t \quad (4.5)$$

$$C_t = 7\,878\,710$$

Tabulka 4.15: Požadovaný roční příjem výrobní linky v závislosti na době návratnosti investice (v Kč) [autor]

Doba návratnosti investice (PP)(roky)	Investice (I)					Roční příjem (C _t)
	Zařízení a SW	Uvedení do provozu	Lidské zdroje	Úložiště – poplatek	Servis	
1	6 136 340	652 343	906 000	184 027	-	7 878 710
2	-	-	933 180	63 458	279 213	4 577 280
3	-	-	961 175	63 458	279 213	3 486 136
4	-	-	990 011	63 458	279 213	2 947 772
5	-	-	1 019 711	63 458	279 213	2 630 694

V následující tabulce (č. 4.16) jsou zobrazeny hodnoty pro průměrný roční příjem pro jednu výrobní linku po diskontování. Počítáno bylo znovu s diskontní sazbou 3 %. Z této hodnoty byly následně vypočítány částky, o které je potřeba zvýšit cenu léčivých přípravků (v závislosti na konkrétní lékové formě), aby se firmě investice vrátila. Diskontované cash flow pro druhý rok bylo vypočítáno pomocí rovnic 4.6.

$$4\,577\,280 = \frac{DC_t}{(1 + 0,03)^2} \quad (4.6)$$

$$DC_t = 4\,856\,037$$

Získaná hodnota byla rozpočítána na jedno balení tablet (viz rovnice 4.7).

$$P = \frac{4\,856\,037}{(550\,000 + 24\,000 + 125\,000)} \quad (4.7)$$

$$P = 6,95 \text{ Kč}$$

Poté byl požadovaný příjem rozpočítán i pro balení sirupů. Získané hodnoty jsou zobrazeny v tabulce 4.16.

Tabulka 4.16: Zvýšení ceny jednotlivých lékových forem v závislosti na době návratnosti investice (v Kč) [autor]

Diskontovaná doba návratnosti investice (DPP)(roky)	Diskontované cash flow (DC _t)	Zvýšení ceny balení sirupů	Zvýšení ceny balení tablet
1	7 878 710	30,30	11,27
2	4 856 037	18,68	6,95
3	3 809 394	14,65	5,45
4	3 317 743	12,76	4,75
5	3 049 695	11,73	4,36

Z výsledků vyplývá, že náklady na zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků nejsou malé. Firma musí nakoupit nové technické vybavení, softwarové nástroje a licence, najmout nové zaměstnance a podílet se na financování systému úložišť. Náklady se pravděpodobně promítnou do ceny léčivých přípravků. Firma nebude zdražovat plošně všechny léčivé přípravky, které vyrábí, ale pouze ty, které je potřeba opatřit ochrannými prvky. Zvýšení ceny léčivých přípravků závisí na době návratnosti investice. Pokud by firma chtěla, aby se investice vrátila během 1 roku, musela by podražít sirupy o 30,30 Kč a tablety o 11,27 Kč. O tyto hodnoty farmaceutická firma cenu léčivých přípravků zřejmě nezvýší, jelikož v ČR jsou ceny léčivých přípravků regulovány stanovením maximální ceny a v případě sirupu by podražení o 30,30 Kč znamenalo překročení stanovené hranice. Proto bude firma počítat s delší dobou návratnosti investice. Pro farmaceutickou firmu byl vytvořen návrh, jakým způsobem lze zvýšit cenu léčivých přípravků. Výsledky byly firmě prezentovány pro různé roky, nyní závisí na rozhodnutí managementu firmy, jakou strategii zvolí.

5 Diskuse

Zavádění systému ochranných prvků na obaly léčivých přípravků je velmi náročné. Implementace jedinečného identifikátoru a prvku manipulace s obalem se týká všech členských států EU a podílejí se na něm výrobci, distributoři i osoby oprávněné vydávat léčivé přípravky, ale i státní orgány, počítačové firmy a dodavatelé přístrojového zařízení.

Od vydání nařízení probíhají v celé EU semináře a konference pro výrobce, distributory a lékárny o zavádění systému ochranných prvků. Semináře i konference jsou zpoplatněny, což znamená další náklady pro firmy. Nehledě na administrativní zátěž pro zaměstnance. Někteří farmaceutičtí výrobci přijímají nové zaměstnance, kteří mají zavedení ochranných prvků ve firmě na starosti, v jiných firmách zavedení ochranných prvků představuje zvýšenou administrativní zátěž pro management, který se ochrannými prvky musí zabývat. Ve farmaceutické firmě má zavedení ochranných prvků na starosti management výroby, který vytváří vhodnou strategii pro zařazení označování léčivých přípravků ochrannými prvky do běžného chodu, rozhoduje o výběru vhodných metod a zařízení pro aplikaci ochranných prvků, účastní se konferencí a seminářů pořádaných státní autoritou a NOOL a připravuje potřebné dokumenty pro komunikaci s příslušnými orgány a plní další úkony spojené se zavedením ochranných prvků ve firmě.

V předchozí kapitole nebyly náklady na konference a přesčasové zaměstnanců zabývajících se ochrannými prvky, zohledněny. Firma tyto náklady nepovažuje za stěžejní. Chybějící poplatky představují pouze nepatrnou část investic a výsledky neovlivní.

Náklady na zavedení ochranných prvků jsou poměrně vysoké, jak vyplývá z výsledků diplomové práce. Farmaceutický výrobce investuje do balení léčivých přípravků, ale také se musí podílet na zřízení a provozu systému úložišť. Náklady na jedno balení závisí na množství léčivých přípravků, které firma vyrábí. Je otázkou, zda všichni účastníci budou mít finance na zavedení ochranných prvků. Problém může nastat zejména u malých farmaceutických firem, které vyrábí pouze malé množství léčivých přípravků na předpis. Pokud by musely nakoupit drahé přístroje pro aplikaci ochranných prvků a platit registrační a členské poplatky, je možné, že raději výrobu daných přípravků ukončí. Řešení, které se nabízí, je využití finanční podpory EU nebo členského státu na pořízení technického zařízení pro farmaceutické firmy, které nemají dostatek financí na pořízení vybavení pro serializaci. EU ani ČR však poskytnutí finanční podpory nemají v plánu. Dalším řešením, jak může malá farmaceutická firma opatřit své produkty ochrannými prvky, aniž by musela investovat do vybavení, je využít služeb jiného farmaceutického výrobce, který bude potřebným zařízením pro serializaci a agregaci vybaven a připojen k systému úložišť. Nařízení o ochranných

prvcích se konkrétně outsourcingem označování balení léčivých přípravků nezabývá, ale podle pokynů pro Správnou výrobní praxi je využití služeb jiného farmaceutického výrobce možné na základě písemné dohody mezi oběma výrobci. V případě outsourcingu označování léčiv ochrannými prvky musí být smluvní výrobce uvedený v registraci přípravku a výrobce, který propouští přípravek k prodeji a distribuci musí ověřit, zda je smluvní výrobce schopen splnit úkol v souladu s legislativními požadavky. Velkou výhodou outsourcingu označování ochrannými prvky je, že výrobce získá přístup ke kvalitnějšímu vybavení, do kterého by si sám nemohl dovolit investovat. V současnosti však velké farmaceutické firmy služby označování léčivých přípravků poskytovat menším výrobcům nechťejí z důvodu nejistoty, jak celý systém označování ochrannými prvky bude fungovat a jaké problémy lze očekávat.

V případě, že se firma rozhodla, že se investice vyplatí a zakoupí nové technické vybavení, software a licence, přijme nové zaměstnance a připojí se k systému úložišť, měla by počítat s dočasnými výpadky výroby, které budou způsobeny montáží nového zařízení na výrobní linky. Instalace a kvalifikace zařízení způsobí omezení provozu balicí linky, a tím se i sníží objem léčivých přípravků možných dodat distributorovi. Je možné, že nákupem nových přístrojů a jejich zavedením na výrobní linku dojde ke zvětšení dané linky. Pokud by prostory balení nebyly dostatečné, bude je nutné uzpůsobit. V případě stavebních prací dojde také k dalšímu ovlivnění výroby léčivých přípravků. Výroba a balení podléhá velmi přísným nárokům na čistotu prostor, výroba by proto z tohoto důvodu musela být pozastavena.

Mimo jiné se firma, která ochranné prvky zavádí, potýká s problémy a komplikacemi při samotném procesu označování. Musí řešit jakým způsobem tisknout UI, aby byl dostupný i v dalších krocích balení, jak označit balení léčivého přípravku, když je obal příliš malý a jakým způsobem kontrolovat ATD v podobě transparentních etiket. Pokud je obal příliš malý, lze natisknout UI a sériové číslo na stejný povrch tak, aby bylo umožněno UI ověřit a vyřadit ze systému úložišť. Ostatní údaje v tomto případě mohou být umístěny na jiné místo na obalu produktu. Pokud by velikost obalu neumožnila ani označení tímto způsobem, musí výrobce uvažovat o změně velikosti sekundárního obalu, aby léčivý přípravek mohl být ochrannými prvky opatřen. Farmaceutická firma by měla při výběru prvků manipulace s obsahem, které na obalech použije, zohlednit způsob jejich ověření. Vhodné je volit ATD, které lze ověřit snadným způsobem. V případě, že léčivý přípravek, který má být opatřen ochrannými prvky, již dnes nese ATD právě v podobě transparentní etikety, je možné, že ji bude potřeba nahradit za ATD, které lze snáze zkontrolovat. Pokud současné zařízení neumožňuje použití etikety jiné, musí výrobce zvážit náhradu tohoto přístroje.

V současné době byly některé léčivé přípravky opatřeny ATD dobrovolně. Podle nařízení o ochranných prvcích nesmí být ochrannými prvky opatřeny léčivé přípravky, které nejsou na předpis nebo nejsou zapsány na black listu, pokud však členský stát nerozšířil působnost ATD na veškeré léčivé přípravky. V ČR se připravuje novela zákona o léčivých přípravcích, která stanoví povinnost opatřit prvkem proti manipulaci

s obsahem veškeré léčivé přípravky prodávané na českém trhu. Pokud by novela do února 2019 nebyla schválena, hrozí výrobcům, že musí ATD z obalů léčivých přípravků, které jsou tímto prvkem opatřeny obrovně, odstranit. Totéž platí i pro kód EAN-13, který musí být odstraněn ze spotřebitelského balení léčivých přípravků na předpis a zapsaných na black listu. Kód EAN-13 je dnes součástí obalové grafiky, výrobci tak musí řešit její změnu. Firma také musí rozvrhnout umístění jedinečného identifikátoru a prvku manipulace s obsahem na obal léčivého přípravku. To, kde mají být ochranné prvky na obalu umístěny, nařízení o ochranných prvcích nijak nspecifikuje. Na umístění ochranných prvků dohlíží příslušné orgány v souladu s praxí pro požadavky na označování. Farmaceutická firma musí veškeré změny obalu předložit k registracím léčivého přípravku státní autoritě. Pro farmaceutickou firmu to opět znamená administrativní zátěž navíc.

Výrobce by měl také do budoucna počítat se zvýšenou spotřebou obalového materiálu. Pokud jedinečný identifikátor aplikovaný na balení léčivého přípravku nebude svou kvalitou odpovídat požadavkům, musí výrobce léčivý přípravek přebalit do nového obalu a jedinečný identifikátor natisknout znovu v kvalitě, která umožní ověření UI. Náklady tak vzrostou ještě více, ale tyto hodnoty není v současné době možné přesně stanovit. Dalším zkrácením výsledků diplomové práce jsou nevyčíslené náklady na spotřební materiál (např. etikety pro přelepení vstupu do obalu a tonery do zařízení pro tisk UI) a dosud neoznámená hodnota poplatku za připojení k slovenskému národnímu úložišti a pravidelný členský poplatek. Protože firma vyrábí léčivé přípravky i pro slovenský trh a poplatky nemohly být započítány, dochází k ovlivnění výsledků, které budou o poplatky za slovenské úložiště vyšší. Obecně platí, že farmaceutická firma bude muset platit členské poplatky ve státních organizacích pro ochranné prvky ve všech státech EU, kde jsou její výrobky prodávány. Pokud firma plánuje cílit i na další trhy ve státech EU, musí s těmito poplatky počítat.

V současné době dodává farmaceutický výrobce léky pouze na evropský trh, pokud v budoucnu plánuje cílit i na trhy mimo Evropu, měl by již nyní uvažovat nad změnami v označování léčivých přípravků a vhodně zvolit technické zařízení a softwarové nástroje. Ochrannými prvky budou opatřeny léčivé prvky téměř po celém světě. Požadavky na ochranné prvky se mezi státy liší, proto by měl výrobce volit takové přístroje a přijímat ty změny, které mu umožní rozšíření o různé moduly do budoucnosti. Je to praktické i z hlediska změn v rámci samotné Evropské unie, protože jsou neustále vyvíjeny nové technologie pro ochranu léčivých přípravků. Je prokázáno, že účinnost ochranných prvků s časem klesá, protože i padělatelé hledají a vyvíjejí způsoby, jak ochranné prvky obejít. Podle studie Bansal a kol. je doporučeno měnit ochranné prvky pravidelně každých 12–18 měsíců. Firmy, které vyvinou novou technologii pro ochranu léčivých přípravků si ji nechávají patentovat. V roce 2015 dosáhl celosvětový prodej ochranných technologií obalů léčivých přípravků hodnoty 74,2 miliard dolarů. [67] Finanční částky, které jsou firmy ochotny vydat za ochranu svých produktů neustále rostou.

Příkladem nově vyvíjeného ochranného prvku, který by mohl být používán v budoucnu, je QR kód z biologicky rozložitelného materiálu, který je umístěn přímo na tabletách a kapslích léčivého přípravku. Výzkum tohoto QR kódu byl prováděn v Číně. Štítek s QR kódem je vyroben pomocí laseru. Nejprve je vytvořen vzor QR kódu, který je poté přenesen do biokompatibilních materiálů. QR kód je umístěn na materiálu tloušťky 0,005 mm a k tabletě připevněn pomocí adheziva. Testována byla rovněž doba rozpadu materiálu a během 60 minut se látka s QR kódem rozpustila. Tyto štítky lze snadno přečíst pomocí čtečky QR kódů nainstalované na smartphone. [39]

Dnes se v EU počítá s ověřením jedinečného identifikátoru a prvku manipulace s obsahem pouze na úrovni distributorů a lékáren, které jedinečný identifikátor vyřadí ze systému úložišť. Ochranné prvky na obale zůstanou čitelné, ale pacient je nemůže ověřit. Je možné, že v budoucnu by i samotný pacient pomocí speciální aplikace ke čtení jedinečných identifikátorů mohl ověřit pravost léčivého přípravku, který mu byl předepsán. Ostatně tomu nasvědčuje i výše popsany výzkum s QR kódem aplikovaným přímo na léčivých přípravcích. Faktory jako je nárůst používání chytrých telefonů, stárnutí populace, rozvoj online lékáren a snížení nákladů na dopravu nasvědčují tomu, že je potřeba vyvíjet a zavádět technologie, které umožní samotnému pacientovi kontrolu pravosti léčivých přípravků. Naopak studie provedená Jordanem a Kutterem ověření jakýchkoliv ochranných prvků samotným pacientem nedoporučuje. Doporučení podkládá tvrzením, že veřejně dostupná aplikace k ověření pravosti léčiva bude dostupná i pro samotné padělatele a usnadní jim porozumění principu ochranných prvků, a tím zvýší riziko úniků dat. [68]

Otázkou, která v souvislosti s rozšířením ověření pravosti léčiv pacientem vyvstává je, jakým způsobem zabezpečit počítačovou bezpečnost jedinečných identifikátorů před únikem a zneužitím dat. Jakým způsobem budou zabezpečeny systémy úložišť dnes? Legislativa stanovuje, že každý účastník, který se k systému úložišť připojí, bude mít různá přístupová práva. IT firma, která byla vybrána pro zřízení systému, by měla postupovat podle požadavků na úložiště stanovených nařízením o ochranných prvcích a zabezpečit dostatečnou antivirovou ochranu systémů úložišť. Systém bude zabezpečen hesly, která bude pravděpodobně potřeba pravidelně obměňovat. Je taková ochrana dostatečná? Bezpečnost systému úložišť je samostatné, velmi rozsáhlé téma, které by bylo zajímavé zpracovat a rozšířit tak téma ochrany léčivých přípravků pomocí ochranných prvků.

Ochranné prvky, které zavádí nařízení EU, mají zamezit vstupu padělaných léčivých přípravků do legálního dodavatelského řetězce. Pokud si pacient vyzvedne léčivý přípravek v lékárně, měla by být zajištěna jeho pravost. Problémem ale zůstává prodej léčivých přípravků v online lékárnách. Zde pacient nemá jak ověřit, že lékárna ochranné prvky na obalech skutečně ověřila a že jsou prvky pravé. Jediné, co může zákazník udělat, je sledovat upozornění SÚKL o falešných webových lékárnách, které nemají povolení k prodeji léčivých přípravků, a na webových stránkách hledat legislativou stanovené logo pravosti online lékárny, jak doporučuje informační kampaň

SÚKL o správném nakupování léčivých přípravků přes internet. Pro EU může být dalším krokem v boji proti padělatelům právě hledání způsobů, jak zamezit šíření padělků přes internet.

Zavádění ochranných prvků je složitý proces, který vyžaduje dostatek času a zapojení velkého množství účastníků od samotných farmaceutických firem, distributorů, lékáren po státní autority a dodavatele přístrojů. Farmaceutický průmysl vynakládá ročně vysoké finanční částky, aby své produkty chránil před padělateli léčivých přípravků. Ochrana léčivých přípravků pomocí ochranných prvků však v boji s paděláním nestačí. Technologie pro ochranu léčiv je potřeba neustále vyvíjet a implementovat, aktualizovat legislativu a vyžadovat její dodržování napříč celým dodavatelským řetězcem, posílit pravomoce příslušných orgánů, ale také obeznámit laickou veřejnost s problémem paděláním léčivých přípravků, jeho riziky a jak a kde správně nakupovat léčivé přípravky. Je nezbytná také vnitrostátní i mezinárodní spolupráce mezi státními autoritami, donucovacími orgány a farmaceutickými firmami, aby tyto body byly naplněny.

6 Závěr

Hlavním cílem diplomové práce byla analýza nákladů na zavedení ochranných prvků na obaly léčivých přípravků z pohledu farmaceutického výrobce. Pro analýzu byly využity poznatky z procesů balení léčivých přípravků a interní data konkrétní farmaceutické firmy, která ochranné prvky na obaly léčiv musí zavést.

Na základě změn v označování léčivých přípravků byly identifikovány změny, které musí výrobce ve své provozovně přijmout. Jedná se o investice do nového technického vybavení, softwarových nástrojů, licencí, ale i přijímání nových zaměstnanců pro oblast balení léčivých přípravků. Firma musí nakoupit přístroje pro aplikaci etiket, označení jedinečným identifikátorem a zařízení pro agregaci jak pro distribuční, ale i pro přepravní balení. Jednotlivé přístroje musí umožnit komunikaci mezi sebou a podnikovým informačním systémem. V souvislosti s tím, musí výrobce zakoupit licence a software, který umožní generovat jedinečný identifikátor, ale i jeho tisk, ověření a agregaci. Právě náklady na technické vybavení tvoří pro firmu nejvyšší část nákladů na zavedení ochranných prvků. Další položkou jsou mzdové náklady. Nákupem nového zařízení musí firma přijmout nové zaměstnance, jak pro administrativní činnosti, tak pro práci ve výrobě a balení léčiv. Výrobce se také bude finančně podílet na zřízení a fungování systému úložišť, kam bude nahráván jedinečný identifikátor.

Konkrétní hodnoty nákladů pro analýzu dodala farmaceutická firma. Náklady byly roztrženy podle zjištěných změn do jednotlivých kategorií a následně rozpočítány na jednotlivé balení léčivých přípravků. Zjištěno bylo, že náklady na výrobu sirupů se zvýší o 11,73 Kč a náklady na výrobu a balení tablet vzrostou o 4,36 Kč. V tomto případě firma uvažuje na základě výsledků s dobou návratnosti investice 5 let. Diplomová práce byla vypracována jako pomůcka pro rozhodování managementu farmaceutické firmy, proto byl také stanoven návrh, jak upravit cenu léčivých přípravků, aby se investice firmě během požadované doby vrátila.

Z pohledu farmaceutické firmy znamená zavedení ochranných prvků zvýšenou administrativní zátěž pro management, změnu procesů při balení léčivých přípravků a investice do potřebného technického vybavení. Na druhou stranu ochranné prvky jsou zavedeny s cílem znesnadnit padělání originálního léku a zamezit vstupu padělků do oficiální distribuční sítě. Ochranné prvky tudíž chrání nejen zdraví pacientů, kteří si lék zakoupí v oficiální distribuční síti, ale také dobré jméno farmaceutické firmy, pro kterou může znamenat ztráta důvěry pacienta ve značku nižší prodej léčivých přípravků, a tudíž i nižší zisk pro firmu.

Seznam použité literatury

- [1] DELEPIERRE, A., A. GAYOT a A. CARPENTIER. Update on counterfeit antibiotics worldwide; Public health risks. *Medecine et Maladies Infectieuses* [online]. 2012, **42**(6), 247–255. [vid. 2016-03-05] ISSN 0399077X. Dostupné z: doi:10.1016/j.medmal.2012.04.007
- [2] NAYYAR, Gaurvika M L, Joel G BREMAN a James E HERRINGTON. The Global Pandemic of Falsified Medicines: Laboratory and Field Innovations and Policy Perspectives: Summary. *Am. J. Trop. Med. Hyg* [online]. 2015, **92**, 2–7 [vid. 2018-03-08]. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.15-0221
- [3] Incident Trends. *Pharmaceutical Security Institute* [online]. 2018 [vid. 2018-03-10]. Dostupné z: <http://www.psi-inc.org/incidentTrends.cfm>
- [4] NURYUNARSIH, Desy. Counterfeit Medicines in Socioeconomic Perspective. *Kesmas: National Public Health Journal* [online]. 2017, **11**(4), 153–162 [vid. 2018-03-09]. ISSN 2460-0601. Dostupné z: <http://journal.fkm.ui.ac.id/kesmas/article/view/1440/555>
- [5] Co to jsou generické léky? *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-03-10]. Dostupné z: <http://www.olecich.cz/encyklopedie/co-to-jsou-genericke-leky>
- [6] DEPARTMENT OF ESSENTIAL DRUGS AND OTHER MEDICINES. *Counterfeit drugs - guidelines for development of measures to combat counterfeit drugs* [online]. Geneva: World Health Organization. 1999. Dostupné z: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/65892>
- [7] Definitions of Substandard and Falsified (SF) Medical Products. *World Health Organization* [online]. 2017 [vid. 2018-03-10]. Dostupné z: <http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/definitions/en/>
- [8] ISLES, Mike. What's in a word? Falsified/ counterfeit/fake medicines - the definitions debate. *Med Access @ Point Care* [online]. 2017, **1**(1), e40–e48 [vid. 2018-03-09]. Dostupné z: doi:10.5301/maapoc.0000008
- [9] NAYYAR, Gaurvika M L, Amir ATTARAN, John P CLARK, M Julia CULZONI, Facundo M FERNANDEZ, James E HERRINGTON, Megan KENDALL, Paul N NEWTON a Joel G BREMAN. Responding to the pandemic of falsified medicines. *The American journal of tropical medicine and hygiene* [online]. 2015, **92**(6), 113–118 [vid. 2016-04-05]. ISSN 1476-1645. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.14-0393
- [10] *Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)* [online]. ČR: Parlament. 2007. Dostupné z: <http://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>
- [11] DÉGARDIN, Klara, Yves ROGGO a Pierre MARGOT. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2014, **87**, 167–175. [vid. 2016-03-20] ISSN 1873264X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpba.2013.01.009
- [12] VENHUIS, B. J., M. E. ZWAAGSTRA, P. H J KEIZERS a D. DE KASTE. Dose-to-dose variations with single packages of counterfeit medicines and adulterated dietary supplements as a potential source of false negatives and inaccurate health risk assessments. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2014, **89**, 158–165. [vid. 2016-03-05] ISSN 07317085. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpba.2013.10.038
- [13] LIANG, Bryan A., Thomas KUBIC, Tim K. MACKEY a Peter YORK. Counterfeit Drug Penetration into Global Legitimate Medicine Supply Chains: A Global Assessment. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*

- [online]. 2015, **92**(6_Suppl). [vid. 2016-03-15] ISSN 0002-9637. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.14-0389
- [14] Therapeutic categories. *Pharmaceutical Security Institute* [online]. 2016 [vid. 2018-03-11]. Dostupné z: <http://www.psi-inc.org/therapeuticCategories.cfm>
- [15] DECONINCK, E., M. CANFYN, P. Y. SACRÉ, P. COURSELLE a J. O. DE BEER. Evaluation of the residual solvent content of counterfeit tablets and capsules. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2013, **81–82**, 80–88. [vid. 2016-03-15] ISSN 07317085. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpba.2013.03.023
- [16] REICHEL, Philip L. a Ryan RANDA. *Transnational crime and global security* [online]. ABC-CLIO, 2018 [vid. 2018-03-11]. ISBN 9781440843181. Dostupné z: [https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=hjFEDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA43&dq=counterfeiters+medicine&ots=Dwe6uB4kW2&sig=-W5-ORK7-ZjtIsf5e3ioU1b1nLs&redir_esc=y#v=onepage&q=counterfeit medicine&f=false](https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=hjFEDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA43&dq=counterfeiters+medicine&ots=Dwe6uB4kW2&sig=-W5-ORK7-ZjtIsf5e3ioU1b1nLs&redir_esc=y#v=onepage&q=counterfeit%20medicine&f=false)
- [17] GURNEY, Brian, Gary ADMUNDSON a Salem L BOUMEDIENE. Ways to battle the \$431 billion fake pharmaceutical industry. *Review of Business & Finance Studies* [online]. 2017, **8**(1), 33–40 [vid. 2018-03-08]. Dostupné z: <https://ssrn.com/abstract=3028256>
- [18] EL-JARDALI, Fadi, Elie A AKL, Racha FADLALLAH, Sandy OLIVER, Nadine SALEH, Lamyia EL-BAWAB, Rana RIZK, Aida FARHA a Rasha HAMRA. Interventions to combat or prevent drug counterfeiting: a systematic review. *BMJ open* [online]. 2015, **5**(3), e006290. [vid. 2017-09-21] ISSN 2044-6055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2014-006290
- [19] KARUNAMOORTHY, Kaliyaperumal. The counterfeit anti-malarial is a crime against humanity: a systematic review of the scientific evidence. *Malaria journal* [online]. 2014, **13**, 209 [vid. 2018-03-15]. ISSN 1475-2875. Dostupné z: doi:10.1186/1475-2875-13-209
- [20] Pharmaceuticals. In: *The Economic Impact of Counterfeiting and Piracy* [online]. OECD Publishing, 2008 [vid. 2016-04-18], s. 341–381. Dostupné z: doi:10.1787/9789264045521-13-en
- [21] Essential medicines and health products: SF - Frequently asked questions. *World Health Organization* [online]. 2017 [vid. 2018-03-29]. Dostupné z: http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/faq-ssffc_11-18/en/
- [22] IMPACT - INTERNATIONAL MEDICAL PRODUCT ANTI-COUNTERFEITING TASKFORCE. *Counterfeit drug kill!* [online]. 2006 [vid. 2018-03-11]. Dostupné z: <https://www.gphf.org/images/downloads/impactbrochure.pdf>
- [23] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *IMPACT International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce* [online]. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2011 [vid. 2018-03-11]. ISBN 9788848126465. Dostupné z: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20967en/s20967en.pdf>
- [24] Operations. *Interpol* [online]. [vid. 2018-03-11]. Dostupné z: <https://www.interpol.int/Crime-areas/Pharmaceutical-crime/Operations>
- [25] What We Do. *U.S. Food & Drug Administration* [online]. 2017 [vid. 2018-03-12]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>
- [26] About CFDA. *China Food and Drug Administration* [online]. [vid. 2018-03-16]. Dostupné z: <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0756/>
- [27] O nás. *Evropská agentura pro léčivé přípravky* [online]. 2017 [vid. 2018-03-12]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf

- [28] Historie a současnost. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-03-12]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/historie-a-soucasnost>
- [29] KUDLÁČKOVÁ, Barbora. Operace „DOBÍRKA“. *Policie České republiky* [online]. 2015 [vid. 2018-03-30]. Dostupné z: <http://www.policie.cz/clanek/operace-dobirka.aspx>
- [30] Upozornění na padělky, nelegální přípravky a neoprávněné zacházení. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-03-12]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/upozorneni-na-padelky-nelegalni-pripravky-a-neopravnene>
- [31] Zachycené padělky a nelegální přípravky. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-03-30]. Dostupné z: http://www.nebezpecneleky.cz/modules/counterfeit/index.php?filter%255Bsearch_for%255D=&filter%255Bmedicine_type%255D=&filter%255Bdate_dispatch_from%255D=01.01.2017&filter%255Bdate_dispatch_to%255D=30.03.2018&filter%255Bid_country%255D=211&filter%255Bsubmit%255D=Vyhledat&filter%255
- [32] Padělky léků a nelegální přípravky. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-03-12]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/padelky-leku-a-nelegalni-pripravky>
- [33] ATTARAN, Amir. Stopping Murder by Medicine : Introducing the Model Law on Medicine Crime. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* [online]. 2015, **92**(Suppl 6), 127–132. [vid. 2016-03-15] Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.15-0154
- [34] *Zpráva komise Evropskému parlamentu a radě o provádění článku 118a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, ve znění směrnice Evropského parlamentu a Rady 20* [online]. 2018 [vid. 2018-03-29]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:52018DC0049&from=CS>
- [35] The MEDICRIME Convention. *Council of Europe* [online]. [vid. 2018-03-15]. Dostupné z: <https://www.edqm.eu/en/medicrime-convention-0>
- [36] ALARCÓN-JIMENÉZ, Oscar. The Medicrime Convention - Fighting Against Counterfeit Medicine. *EuroHealth INTERNATIONAL* [online]. 2015, **23–26**(4), 3 [vid. 2018-03-15]. Dostupné z: <https://rm.coe.int/16806a9679>
- [37] SASCHENKO, Pavel. Combating Counterfeiting of Medicines in the Republic of Belarus: Legal Analysis. *Medicine, Law & Society* [online]. 2015, **10**(2), 85–104 [vid. 2018-03-09]. Dostupné z: <http://journals.um.si/index.php/medicine/article/view/2463-7955.10.2.85-104.2017/58>
- [38] BANSAL, Dipika, Swathi MALLA, Kapil GUALA a Pramila TIWARI. Anti-Counterfeit Technologies: A Pharmaceutical Industry Perspective. *Scientia Pharmaceutica* [online]. 2013, (81), 1–13. [vid. 2017-09-21] Dostupné z: doi:10.3797/scipharm.1202-03
- [39] FEI, Jie a Ran LIU. Drug-laden 3D biodegradable label using QR code for anti-counterfeiting of drugs. *Materials Science and Engineering: C* [online]. 2016, **63**, 657–662. [vid. 2018-03-09] ISSN 09284931. Dostupné z: doi:10.1016/j.msec.2016.03.004
- [40] TURINSKÝ, Milan. *Ochrana proti padělkům Technické a organizační aspekty* [online]. 2016. Dostupné z: <http://docplayer.cz/32583319-Ochrana-proti-padelkum-technicke-a-organizacni-aspekty.html>
- [41] ZADBUKE, Nityanand, Sadhana SHAHI, Bhushan GULECHA, Abhay PADALKAR a Mahesh THUBE. Recent trends and future of pharmaceutical

- packaging technology. *Journal of pharmacy & bioallied sciences* [online]. 2013, 5(2), 98–110 [vid. 2018-03-21]. ISSN 0976-4879. Dostupné z: doi:10.4103/0975-7406.111820
- [42] LANIEL, Magalie a Ismail UYSAL. RFID system optimization for item-level pharmaceutical serialization. In: *2013 IEEE International Conference on RFID-Technologies and Applications* [online]. 2013, s. 1–6 [vid. 2018-03-21]. ISBN 978-1-4799-2114-0. Dostupné z: doi:10.1109/RFID-TA.2013.6694507
- [43] SKLAMBERG, Howard, George KARAVETSOS a Cynthia SCHNEDAR. *A Global Fight Against Dangerous Counterfeit and Unapproved Medical Products: From Operation Pangea to FDA's Global Strategic Framework* [online]. FDA Voice. 2015 [vid. 2018-03-14]. Dostupné z: <https://blogs.fda.gov/fdavoice/index.php/2015/06/a-global-fight-against-dangerous-counterfeit-and-unapproved-medical-products-from-operation-pangea-to-fdas-global-strategic-framework/>
- [44] *Substandard/spurious/falsely-labelled/ falsified/counterfeit medical products* [online]. 2015 [vid. 2018-03-14]. Dostupné z: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250708/1/B138_40-en.pdf
- [45] *2011/62/EU Směrnice Evropského parlamentu a rady*. Strasburg: Evropský parlament a rada evropské unie. 2011
- [46] *Narizení komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161*. Strasburg: Evropská komise. 2016
- [47] JONÁŠOVÁ, Apolena. *Ochranné prvky* [online]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2015. Dostupné z: <http://docplayer.cz/25669634-Ochranne-prvky-ochranne-prvky-mgr-apolena-jonasova-statni-ustav-pro-kontrolu-leciv.html>
- [48] Mapa procesů (Process Map). *Management mania* [online]. 2015 [vid. 2016-01-01]. Dostupné z: <https://managementmania.com/cs/mapa-procesu>
- [49] POPEŠKO, Boris a Šárka PAPADAKI. *Moderní metody řízení nákladů*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2016. ISBN 978-80-247-5773-5.
- [50] SYNEK, Miloslav a Eva KISLINGEROVÁ. *Podniková Ekonomika*. 6. vyd. Praha: C.H. Beck, 2015. ISBN 978-80-7400-274-8.
- [51] PROSTĚJOVSKÁ, Zita. *Finanční řízení a investování*. 1. vyd. Praha: Nakladatelství ČVUT, 2006. ISBN 80-010-3566-2.
- [52] SCHOLLEOVÁ, Hana. *Investiční controlling - Jak hodnotit investiční záměry a řídit podnikové investice*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2952-7.
- [53] CIKRT, Tomáš. *Příběhy léků*. 1. vyd. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. ISBN 9788026014034.
- [54] RABIŠKOVÁ, Miloslava a Pavel KOMÁREK. *Technologie léků*. 3. vyd. Galén, 2006. ISBN 8072624237.
- [55] GS1 CZECH REPUBLIC. *Systém GS1 - Lineární čárové kódy* [online]. Dostupné z: <https://www.gs1cz.org/media/volne-dostupne-brozury/publikace-linearni-carove-kody.pdf>
- [56] GS1 CZECH REPUBLIC. *Systém GS1 Aplikační identifikátory* [online]. 2016 [vid. 2018-03-23]. Dostupné z: <http://old.gs1cz.org/download/publikace/publikace-aplikacni-identifikatory.pdf>
- [57] *229/2008 Sb. Vyhláška o výrobě a distribuci léčiv* [online]. [vid. 2018-02-08]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-229/zneni-20080701>
- [58] JONÁŠOVÁ, Apolena. *Ochranné prvky přehled právních předpisů* [online]. 2016. Dostupné z: <http://docplayer.cz/39182290-Ochranne-prvky-mgr-apolena-jonasova-statni-ustav-pro-kontrolu-leciv.html>

- [59] ANTARES VISION. *ATS Antares tracking system* [online]. [vid. 2018-03-26]. Dostupné z: http://antaresvision.com/public/pdf/ATS_documentoweb_2016.pdf
- [60] ROCKWELL AUTOMATION. *Holistic Serialization Solution* [online]. 2017 [vid. 2018-02-26]. Dostupné z: https://www.rockwellautomation.com/global/news/the-journal/detail.page?pagetitle=VIDEO%3A-Holistic-Serialization-Solution&content_type=magazine&docid=494f3de220d1f74e287160948405c5ac
- [61] ROCKWELL AUTOMATION. *Holistic Serialization Solution* [online]. 2017, 5 [vid. 2018-02-22]. Dostupné z: http://literature.rockwellautomation.com/idc/groups/literature/documents/pp/lifesc-pp002_-en-p.pdf
- [62] Memorandum o porozumění mezi Asociací inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) Českou asociací farmaceutických firem (ČAFF) Asociací evropských distributorů léčiv (AEDL) Asociací velkodistributorů léčiv (AVEL) (dále jen „ Dotčené subjekty “) [online]. 2015, 25. Dostupné z: <https://czmvo.cz/file.php?id=22>
- [63] O projektu. *Národní organizace pro ověřování pravosti léčiv, z.s.* [online]. [vid. 2017-10-26]. Dostupné z: <https://www.czmvo.cz/cs/o-projektu/>
- [64] EUROPEAN MEDICINES VERIFICATION ORGANIZATION. *Oznámení - Vstupní poplatky* [online]. 2017 [vid. 2018-03-27]. Dostupné z: <https://czmvo.cz/file.php?id=119>
- [65] *Stanovy spolku Národní organizace pro ověřování pravosti léčiv, z.s.* [online]. 2017. Dostupné z: <https://or.justice.cz/ias/ui/vypis-sl-detail?dokument=47671201&subjektId=966001&spis=1065678>
- [66] EVROPSKÁ KOMISE. *Ochranné prvky pro humánní léčivé přípravky - otázky a odpovědi* [online]. 2018 [vid. 2018-04-24]. Dostupné z: <https://czmvo.cz/file.php?id=134>
- [67] BANSAL, Dipika, Swathi MALLA, Kapil GUDALA a Pramil TIWARI. Anti-Counterfeit Technologies: A Pharmaceutical Industry Perspective. *Scientia Pharmaceutica* [online]. 2013, **81**(1), 1–13 [vid. 2018-03-21]. Dostupné z: doi:10.3797/scipharm.1202-03
- [68] JORDAN, Fred a Martin KUTTER. Anti-counterfeiting Technologies: Identifying Counterfeit Medicines with Industry-Suitable Technologies. *Pharmaceutical Engineering* [online]. 2012, **32**(3) [vid. 2018-04-24]. Dostupné z: http://www.alpvision.com/pdf/2012_05_PE_Identifying_Counterfeit_Medicines_with_Industry-Suitable_Technologies.pdf
- [69] Medicines Safety. *World Health Organization* [online]. 2016 [vid. 2016-04-05]. Dostupné z: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250708/B138_40-en.pdf;jsessionid=CF3ĚC3345EF481D853DD006ABE257460?sequence=1
- [70] CIHLÁŘOVÁ, Pavla. *Požadavky na značení léčivých přípravků* [online]. GS1 Czech Republic. 2017. Dostupné z: <https://czmvo.cz/file.php?id=85>

Seznam obrázků

Obrázek 2.1: Globální přerozdělování padělaných léčivých přípravků ve světě – od výrobce k prodeji [11].....	14
Obrázek 2.2: Trest odnětí svobody za padělání léčivých přípravků v EU [34].....	20
Obrázek 2.3: Prvky manipulace s obalem [31].....	21
Obrázek 2.4: Příklad kódu SNI využívaného v USA [38]	22
Obrázek 2.5: Etiketa Bollino [40].....	23
Obrázek 2.6: RFID štítek [44]	23
Obrázek 2.7: Příklad jedinečného identifikátoru [68].....	27
Obrázek 4.1: Typy balení – spotřebitelské (klinické), distribuční a přepravní balení [40]	36
Obrázek 4.3: Kód EAN-13 [56].....	37
Obrázek 4.2: Označování léčivých přípravků v závislosti na typu balení [autor]	37
Obrázek 4.4: Kód GS1-128 [56].....	38
Obrázek 4.5: Balení a označování tablet [autor].....	39
Obrázek 4.6: Balení a označování sirupů [autor].....	41
Obrázek 4.7: Schéma výrobní linky a nového technického vybavení, kterým bude opatřena [autor].....	43
Obrázek 4.8: Zařízení pro označování balení UI [65].....	44
Obrázek 4.9: Zařízení pro aplikaci etiket [65].....	45
Obrázek 4.10: Princip ověřování ochranných prvků [vytvořeno podle modelu ESM]...49	
Obrázek 4.11: Členové NOOL a financování neziskové organizace [autor]	51
Obrázek 4.12: Závislost nákladů na balení léčivého přípravku na množství vyrobených balení léků [autor]	54
Obrázek 4.13: Náklady na jednotlivé balení léčivých přípravků [autor]	54

Seznam tabulek

Tabulka 2.1: Prvky ověření produktu a jejich výhody a nevýhody [38]	22
Tabulka 4.1: Přehled použitého materiálu a typického primárního obalu podle lékové formy [51]	35
Tabulka 4.2: Pořizovací náklady na výrobní zařízení [autor]	46
Tabulka 4.3: Pořizovací náklady na software, licenci uživatele a server [autor]	47
Tabulka 4.4: Náklady na instalaci, servis a kvalifikaci pracovníků [autor]	47
Tabulka 4.5: Náklady na lidské zdroje [autor]	48
Tabulka 4.6: Výše poplatků za připojení k Evropskému úložišti [65]	50
Tabulka 4.7: Členský poplatek NOOL [autor]	51
Tabulka 4.8: Jednorázové náklady na ochranné prvky [autor]	52
Tabulka 4.9: Fixní náklady na ochranné prvky [autor]	52
Tabulka 4.10: Množství vyrobených léčivých přípravků na jednotlivých linkách [autor]	53
Tabulka 4.11: Náklady na balení léčivého přípravku [autor]	53
Tabulka 4.12: Rozpočítané celkové náklady na jednotlivé balení konkrétní lékové formy [autor]	53
Tabulka 4.13: Průměrný roční příjem v závislosti na době návratnosti investice [autor]	55
Tabulka 4.14: Zvýšení ceny balení léčivého přípravku v závislosti na době návratnosti investice a diskontovaném průměrném ročním výnosu (v Kč) [autor]	56
Tabulka 4.15: Požadovaný průměrný roční výnos jedné výrobní linky v závislosti na době návratnosti investice (v Kč) [autor]	57
Tabulka 4.16: Zvýšení ceny jednotlivých lékových forem v závislosti na době návratnosti investice (v Kč) [autor]	57

Seznam příloh

Příloha A: Obsah přiloženého CD.....	73
--------------------------------------	----

Příloha A: Obsah přiloženého CD

Klíčová slova

Abstrakt česky

Abstrakt anglicky

Zadání diplomové práce

Diplomová práce