

PRACA REDAKCYJNA

Zbigniew Fijałek

Rola Narodowego Instytutu Leków w zapewnieniu jakości i bezpieczeństwa produktów leczniczych i wyrobów medycznych

Z Narodowego Instytutu Leków w Warszawie



Prof. dr hab. nauk farmaceutycznych Zbigniew Edward Fijałek

- Kierownik Zakładu Chemii Farmaceutycznej, dyrektor Narodowego Instytutu Leków;
- Członek Komisji Farmakopei Polskiej, Komisji Elektroanalizy, Komisji Analizy Farmaceutycznej i Komisji Analizy Leków Polskiej Akademii Nauk;
- Aktywny uczestnik prac i członek europejskich grup doradczych: Quality Working Party EMEA (1998–2002) i Advisory Group (GEON) for the General Official Medicines Control Laboratories Network, Europejskiego Dyrektoriatu Jakości Leków w Strasburgu.

W państwach Unii Europejskiej rejestracja i dopuszczanie do obrotu produktów leczniczych i wyrobów medycznych związana jest bezpośrednio z ich jakością, bezpieczeństwem i skutecznością (przydatnością) terapeutyczną. Termin „jakość” zawiera takie elementy jak tożsamość, siła działania, czystość i stabilność. Na poziomie europejskim jakość produktów leczniczych kontrolowana jest przez Sieć Państwowych Laboratoriów Kontroli Produktów Leczniczych (OMCL), koordynowaną przez Europejski Dyrektoriat Jakości Leków (EDQM), agendę Rady Europy. W Polsce rolę takiego laboratorium pełni Narodowy Instytut Leków. Jako element sieci, OMCL jest instytucją ochrony zdrowia publicznego, która wykonuje badania laboratoryjne jedynie dla kompetentnych władz, niezależnie od wytwórcy, dla produktów leczniczych przed i po wprowadzeniu do obrotu, w celu ogólnego nadzoru nad produktami leczniczymi dla bezpieczeństwa pacjenta, zarówno ludzi, jak i zwierząt.

Słowa kluczowe: zapewnienie jakości, analiza ryzyka, kontrola jakości, produkty lecznicze, wyroby medyczne, suplementy diety

Role of the National Medicines Institute in quality assurances and safety of medicinal products and medical devices

In the European Union countries, registration of medicinal products and market authorization of medical devices is strictly connected with the quality of these products, safety and therapeutic effective-

ness. The term “quality” includes such attributes as the identity, strength, purity and stability. At a European level the activities of the Official Medicines Control Laboratory (OMCL) Network is coordinated by the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). EDQM is a Division of the Council of Europe. In the context of the General Network of Official Medicines Control Laboratory (OMCL) an OMCL is, by status, a public institution which only performs laboratory testing for a Competent Authority, independently from the manufacturer, for medicinal products prior to or after marketing for the general surveillance of medicines for the safety of human patient and animals. At a national level the OMCL contributes to the protection of public health.

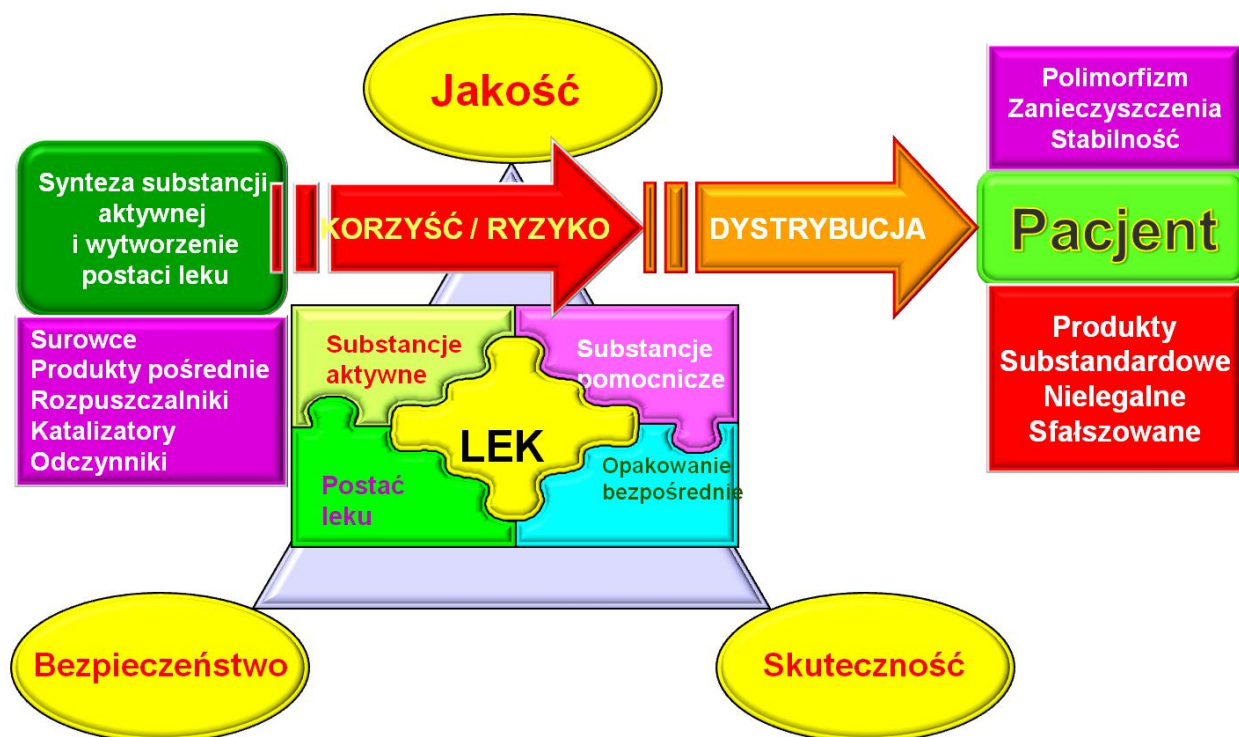
Key words: quality assurance, risk analysis, quality control, medicinal products, medical devices, dietary supplements

WSTĘP

Produkty lecznicze i wyroby medyczne są jednym z podstawowych elementów ochrony zdrowia ludzi i zwierząt. W krajach Unii Europejskiej ich rejestracja i dopuszczanie do obrotu związane są bezpośrednio z odpowiednią jakością, bezpieczeństwem i skutecznością terapeutyczną. Wszystkie te kryteria są bezwymiarowe, trudne do jednoznacznego zdefiniowania i wyraźnie zależne od stanu wiedzy w danym okresie czasu. Jednak najtrudniejsze do pełnego zdefiniowania jest pierwsze z nich, to znaczy jakość. Obecnie najczęściej stosowana jest definicja podawana w normach PN-EN ISO 9001:2008 – *Jakość to ogół właściwości i charakterystyk wyrobu lub usługi*

nadający mu zdolności do zaspokojenia potrzeb użytkowników (potrzeb wyrażonych lub zakładanych) [1].

Jednak szczególnie w przypadku tak specyficznych wyrobów, jakimi są leki, główny użytkownik, czyli pacjent nie jest praktycznie w stanie ocenić ich jakości (poza właściwościami organoleptycznymi). Tak więc pełną odpowiedzialność za zgodność produktów leczniczych ze specyfikacjami przedstawionymi w dokumentacji rejestracyjnej i wymaganiach kompendialnych muszą przejść na siebie producenci oraz instytucje rządowe, nadzorujące wprowadzanie ich do obrotu i kreujące kryteria tej jakości (ryc. 1).



RYC. 1. Podstawowe elementy jakości leków
FIG. 1. Basic elements of the quality of medicines

Z drugiej strony, w ostatnich latach zarówno leki objęte ochroną patentową, jak i leki odtworcze (generyczne) stają się w coraz większym stopniu celem fałszerzy. Jednocześnie w wielu krajach narasta nielegalna produkcja i nielegalna podaż sfalszowanych produktów leczniczych, wyrobów medycznych i suplementów diety (w tym produktów zawierających nieprawdziwe, świadomie wprowadzające w błąd informacje o składzie, pochodzeniu, działaniu i zastosowaniu), szczególnie w ofertach internetowych i w obrocie pozaaptecznym (bazary, lecznice medycyny orientalnej, sex shopy czy siłownie). Przybywa również udokumentowanych informacji o hospitalizacjach i zgonach osób, które stosowały preparaty niewiadomego pochodzenia, nabywane z nielegalnych źródeł, w których nikt nie pyta o receptę lekarską i nie informuje o działaniach niepożądanych ani interakcjach z innymi lekami.

Leki sfalszowane nie powinny być mylone z lekami substandardowymi (*substandard medicines*), dla których w marcu 2010 roku WHO zaproponowało nową definicję – *Leki substandardowe, nazywane również niespełniającymi specyfikacji (out of specification, OOS), to produkty oryginalne wyprodukowane przez wytwórców autoryzowanych przez Narodowe Organy Upoważnione (National Medicines Regulatory Authority, NMRA), które nie spełniają wymagań jakościowych określonych dla nich w narodowych standardach* [2].

JAKOŚĆ PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W krajach Unii Europejskiej kryteria jakości kreowane są głównie przez komitety ds. leków ludzkich, weterynaryjnych, sierocych i ziołowych Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC)*), Europejski Dyrektoriat Jakości Leków (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*) i Międzynarodową Konferencję Harmonizacji Wymagań Rejestracyjnych Leków (*The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH, <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>*). Głównymi dokumentami opisującymi te wymagania są: Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r.

(Consolidated version: 21/03/2008) w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi; analogiczna Dyrektywa 2009/53/WE dla leków weterynaryjnych (Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej L 168/33, 30.6.2009 PL); Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z 31 marca 2004 r., ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków; wydane w 1998 roku *EudraLex* [3] wraz z aktualizacjami poszczególnych dokumentów (aktualnie obowiązuje wersja z 22 kwietnia 2010 roku) oraz Farmakopea Europejska (aktualnie obowiązuje wersja 6.8).

Wytyczne harmonizowane w ramach działań ICH publikowane są na stronach Europejskiej Agencji Leków EMA (<http://www.emea.europa.eu/htmls/human/ich/background.htm>), Ministerstwa Zdrowia Japonii MHLW (http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html) i Amerykańskiej Agencji ds. Leków i Żywności FDA (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>) oraz EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*), JPMA (*Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*) i PhRMA (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*) – sześciu głównych partnerów tego porozumienia. Proces harmonizacji poszczególnych wytycznych poprzedzony jest niejednokrotnie wieloletnimi dyskusjami w czterech głównych grupach tematycznych (Q – Quality, S – Safety, E – Efficacy, M – Multidisciplinary) tak długo, aż poszczególne dokumenty stopniowo uzyskują najwyższy status – etap 5 i staną się obowiązujące w Unii Europejskiej, USA i Japonii. Naj-nowszym dokumentem implementowanym przez ICH w kwietniu 2008 roku jest wytyczna Q11: *Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)*.

Analizując wytyczne dotyczące jakości leków można łatwo zauważyć, że obecnie największy nacisk kładzie się na zagadnienia takie jak stabilność i zanieczyszczenia substancji aktywnych, ich źródło pochodzenia oraz analizę ryzyka w całym procesie wytwarzania farmaceutycznego [4–8]. Pojęcie *ryzyko* wywodzi się z języka łacińskiego, gdzie czasownik *risicare* znaczy omijać coś – podobnie jak w języku włoskim *ris(i)co* oznacza rafę, którą statek (kupiecki) powinien ominąć.

Dominującym akcentem słowa ryzyko w większości kultur było historycznie niebezpieczeństwo zagrażające żeglarzom i handlowcom. Obecnie za ryzyko zwykło uważać się możliwość zajścia takiej sytuacji, iż oczekiwane efekty podjętych działań nie zostaną osiągnięte i uzyska się gorsze wyniki niż wcześniej założono. W przemyśle farmaceutycznym ryzykiem może być wytworzenie wadliwego produktu, który może spowodować istotne problemy zdrowotne dla pacjenta. Natomiast w laboratorium kontrolnym ryzykiem może być nieprawidłowy wynik analizy, na podstawie którego podejmowane są istotne decyzje, np. o wycofaniu produktu z obrotu.

W wyniku przeprowadzenia takiej analizy można przyjąć, że największe zagrożenia dla jakości leków stanowią zanieczyszczenia, a w tym głównie zanieczyszczenia technologiczne, rozkładowe, pozostałości rozpuszczalników, katalizatorów i metali ciężkich, których dopuszczalne pozostałości regulowane są dokładnie przez wytyczne i monografie farmakopealne (*Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances, CPMP/QWP/1529/04, 2004; Impurities: Residual Solvents (ICH Q3C), CPMP/ICH/283/95-ICH Q3C (R3) 1998; Guideline on the specification limits residues of metal catalysts or metal reagent, EMEA/CHMP/SWP/4446/2000, 2008; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444600.pdf>*).

EUROPEJSKA SIEĆ PAŃSTWOWYCH LABORATORIÓW KONTROLI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Prawem każdego pacjenta, gwarantowanym przez ustawodawstwo, jest otrzymywanie leków dobrej jakości, bezpiecznych i skutecznych terapeutycznie. W związku z tym obowiązkiem odpowiednich władz (urzędów administracji państwowej, agencji i organizacji) jest zapewnienie prawidłowych mechanizmów kontroli. W celu prowadzenia wiarygodnych badań na poziomie państwowym, odpowiednie władze powinny mieć nieograniczoną możliwość zlecenia badań laboratoriom kontrolnym, będącym częścią ich struktury lub wchodzącym w skład instytutów badawczych. W każdym przypadku należy jednak zadbać o uniknięcie konfliktu interesów z działalnością (obecną lub przyszłą) takiego laboratorium, przy czym jego aktywność powinna być finansowana w znacznym stopniu ze źródeł publicznych, gwa-

rantując pełną niezależność merytoryczną i ekonomiczną.

Celem państwowych badań laboratoryjnych powinno być wsparcie kompetentnych władz, odpowiedzialnych za zdrowie publiczne, w procesie nadzorowania jakości produktów leczniczych, obejmujących badania przed- i porejestracyjne, kontrolę seryjną (np. produktów krwiopochodnych, takich jak albuminy, kleje tkankowe czy gąbki lecznicze), badania wyrwykowe rynku, badania wspierające inspekcje GMP (Dobrej Praktyki Wytwarzania) i monitorowanie działań niepożądanych leków. W przypadku krajów członkowskich Unii ogólne zasady kontroli produktów leczniczych określone zostały w Dyrektywach 2001/83/WE i 2001/82/WE.

Aby zagwarantować odpowiednią jakość wyników badań i ekspertyz, system zarządzania jakością w państwowych laboratoriach kontrolnych powinien być zgodny z normą PN-EN ISO/IEC 17025:2005 *Ogólne wymagania dotyczące kompetencji laboratoriów badawczych i wzorcujących* oraz z wymaganiami EDQM powstającymi w ramach Sieci Państwowych Laboratoriów Kontroli Produktów Leczniczych (*European Network of Official Medicines Control Laboratories, OMCLs*). Najważniejsze z nich to *Quality assurance documents for the OMCL Network, Council of Europe, 2009*, wytyczne podające definicję OMCL, cele i zasady funkcjonowania Sieci OMCL przy Radzie Europy (*Definition of an OMCL, PA/PH/OMCL (07) 89 6R, 2008*) oraz zastosowanie oceny ryzyka do kontroli rynku produktów leczniczych (*Risk Based Model for Targeting Medicinal Products for Market Surveillance Testing – Model, PA/PH/OMCL (07) 87 6R, 2008*). Bardzo istotne są również zalecenia dotyczące kryteriów oceny i akceptacji wyników, ze szczególną analizą wyników niezgodnych ze specyfikacją – *Evaluation and Reporting of Results*, dokumenty PA/PH/OMCL (07) 28 DEF CORR, 2007 (<http://www.edqm.eu/site/Quality-Assurance-Activities-Guidelines-86.html>).

Zgodnie z podaną definicją:

- Jako element sieci, Państwowe Laboratorium Kontroli Produktów Leczniczych (Official Medicines Control Laboratory OMCL) jest instytucją publiczną, która wykonuje badania laboratoryjne jedynie dla kompetentnych władz, niezależnie od wytwórcy, dla produktów leczniczych przed i/lub po wprowadzeniu do obrotu, w celu ogólnego nadzoru nad pro-

duktami leczniczymi dla bezpieczeństwa pacjenta, zarówno ludzi, jak i zwierząt.

- Laboratorium OMCL bada próby produktów leczniczych i/lub ich składników (aktywnych i/lub nieaktywnych) w celu sprawdzenia ich zgodności ze specyfikacjami przedstawionymi w dokumentach rejestracyjnych, we wniosku o dopuszczenie do obrotu lub w oficjalnych dokumentach, takich jak Farmakopea Europejska lub określone wytyczne (np. oficjalne wytyczne dla zwolnienia serii w przypadku produktów leczniczych pochodzenia biologicznego).
- W przypadku badań związanych z kontrolą rynku, próby powinny być pobierane w każdym istotnym punkcie związanym z systemem dystrybucji.
- Ekspertyza laboratorium OMCL powinna być stosowana do kontroli produktów podrobionych i/lub sfałszowanych.

W wielu krajach członkowskich UE, laboratoria OMCL uczestniczą również w działalności innych rządowych instytucji, takich jak: policja, straż graniczna, urzędy celne czy prokuratura, przede wszystkim gdy działalność ta powiązana jest z nielegalnymi czy sfałszowanymi produktami leczniczymi, wyrobami medycznymi lub innymi produktami związanymi z ochroną zdrowia, np. produktami ziołowymi lub suplementami diety.

Celem nadrzędnym zastosowania podejścia opartego na ocenie ryzyka w badaniach kontrolnych rynku powinno być zawsze maksymalne zwiększenie skuteczności funkcjonowania laboratoriów OMCL. Należy przy tym wziąć pod uwagę ich wyjątkowe miejsce i misję w obrębie sieci, która ustala zasady zapobiegania pojawianiu się wad jakościowych produktów leczniczych znajdujących się na rynku oraz minimalizację ich potencjalnego wpływu na zdrowie publiczne. W tym znaczeniu optymalne wykorzystanie limitowanych środków, jakimi dysponują laboratoria OMCL powinno prowadzić do zdefiniowania obszarów uznawanych za niosące największe ryzyko pojawiania się defektów jakościowych (produktów substandardowych).

Ogólna strategia zarządzania ryzykiem zdrowia publicznego obejmuje stałe, pogłębiające się oddziaływanie na jakość produktów oraz koordynację oceny dokumentacji (w tym zmiany porejestracyjne) oraz kontrolę laboratoryjną, inspekcję wytwarzania i monitorowanie działań niepożąda-

nych (*Incorporation of a Risk-Based Approach in Market Surveillance Testing at OMCLs, PA/PH/OMCL (06) 3 6R, 2007*). W związku z tym, aby prawidłowo spełnić swoją rolę w obrębie ogólnej sieci instytucji związanych z zapewnieniem prawidłowej jakości leków, OMCL-e powinny wykonywać przede wszystkim badania laboratoryjne leków o wybranym profilu, posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, których próby powinny być pobierane w sposób losowy w celu:

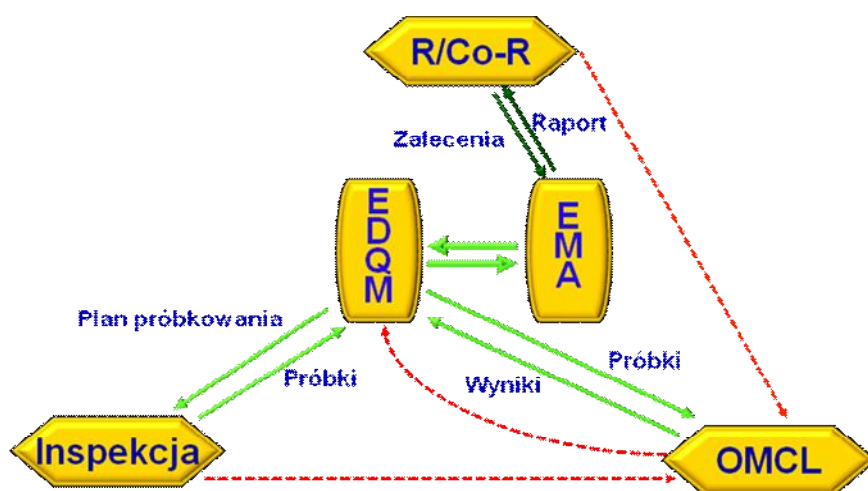
- sprawdzenia czy kontrola wykonywana przez wytwórcę jest funkcjonalna i wiarygodna, a wszystkie serie we wszystkich miejscach wytwarzania są zgodne ze specyfikacją jakościową;
- zweryfikowania czy metody analityczne stosowane przez wytwórcę są odpowiednie (tylko w przypadkach stosowania metody właściciela rejestru);
- potwierdzenia jakości reprezentowanej przez łańcuch dystrybucji leków na wszystkich etapach transportu i przechowywania;
- zapewnienia w ramach Sieci OMCL możliwości prawidłowej kontroli w nagłych przypadkach, wymagających szybkiego wykonania analizy ze względu na dobro pacjentów.

Badania związane z wyżej określonymi rodzajami ryzyka nie muszą koniecznie wiązać się z przeprowadzaniem wszystkich planowanych kontroli (wskazanych w dokumentacjach lub monografiach). Analiza ryzyka może być przedstawiona jako seria wybranych kontroli, zarówno pod kątem produktów leczniczych, które mają być pobierane do badań lub wytypowanych parametrów krytycznych, które powinny zostać skontrolowane [7, 8].

W celu przygotowania odpowiedniego programu kontroli konieczna jest szczegółowa informacja na temat API (farmaceutycznych substancji aktywnych) i produktów końcowych, a także ścisła współpraca z inspektorami i asesorami oceniającymi dokumentację rejestracyjną oraz pełna informacja o wprowadzonych zmianach. Powinny zostać ocenione zagrożenia związane z **jakością konstrukcji** (na etapie projektowania produktu leczniczego), jak również zagrożenia związane z **jakością realizacji** od momentu rozpoczęcia wytwarzania danego produktu leczniczego. Wskazana jest przy tym współpraca z innymi laboratoriami Sieci OMCL (tab. 1).

TABELA 1. Czynniki wpływające na wystąpienie zagrożenia ze strony produktu leczniczego
TABLE 1. Factors influencing the occurrence of the risk of a medicinal product

Wystąpienie potencjalnego zagrożenia		Skala potencjalnego zagrożenia związanego z produktem
Zagrożenie związane z wytwórcą / dystrybucją	Zagrożenie związane z produktem	
Nowe miejsce wytwarzania, nowy wytwórca	Odporność procesu produkcji na małe zamierzone zmiany	Droga podania
Grupy zaangażowane w produkcję i dystrybucję	Słaba stabilność surowców / produktu finalnego	Toksyczne zanieczyszczenia
Wyniki inspekcji GMP	Niedawna zmiana w specyfikacji	Wskazania terapeutyczne
Wycofanie produktu (niedawne)	Jednorodność rozmieszczenia	Ostre zagrożenie życia w przypadku zmienionej dawki
Źródło pochodzenia substancji czynnej	Specjalne warunki ekonomiczne / status leku projektowanego	Niska zawartość substancji aktywnej w dawce jednostkowej
Nowy produkt/nowa postać farmaceutyczna dla danego wytwórcy	Lek odtwórczy	Populacja docelowa o słabej odporności



RYC. 2. Schemat programu kontroli rynku UE (Centrally Authorised Products Testing EMEA/EDQM)
FIG. 2. Diagram of the program controlling the EU market (Centrally Authorised Products Testing EMEA/EDQM)

TABELA 2. Produkty lecznicze zarejestrowane procedurą scentralizowaną (CAP) badane w ramach programu kontroli rynku UE (Centrally Authorised Products Testing EMEA/EDQM)
TABLE 2. Medicinal products registered according to the centralized procedure (CAP) tested under the program controlling the EU market (Centrally Authorised Products Testing EMEA/EDQM)

Rok	Ludzkie chemiczne	Ludzkie biologiczne	Weterynaryjne chemiczne	Weterynaryjne immunologiczne	Razem	Surowce aktywne
2002	14	8	6	1	29	8
2003	18	12	5	2	37	10
2004	25	10	4	2	41	6
2005	25	11	1	2	39	4
2006	19	6	4	2	31	8
2007	24	11	2	3	40	3
2008	21	14	3	3	41	3
2009	20	14	7	1	42	6
2010	12	21	7	3	43	4

Prawo farmaceutyczne (polskie i unijne) oraz wymagania jakościowe zmieniły się zasadniczo w ciągu ostatnich lat, a w związku z tym wyraźnym zmianom uległy zasady funkcjonowania laboratoriów OMCL. Zmieniła się metodyka badań, przy czym duże znaczenie zyskały nowe metody, takie jak: NMR, HPLC-MS-MS, EC, NIR, ICP-MS, XRDP. Wzrosła profesjonalność personelu, a funkcjonowanie OMCL-i musiało stać się zgodne z odpowiednimi systemami jakości. Zmieniło się też podejście do państwowej kontroli, w związku z wieloma przypadkami świadomego lub nieświadomego wprowadzania do obrotu leków o niewłaściwej jakości (wzrastająca liczba nieprawidłowo wyprodukowanych postaci farmaceutycznych, obecność niedozwolonych zanieczyszczeń, pomyłki podczas procesu wytwarzania). W wielu krajach wyraźnie wzrosła liczba prób dostarczanych do OMCL-i, w tym szczególnie leków podejrzanych o sfalszowanie lub będących nielegalnie w obrocie, przede wszystkim przez organy ścigania i wymiaru sprawiedliwości. W konsekwencji tego, jak również w celu optymalizacji wykorzystania zasobów Sieci OMCL, sposób podejścia oparty na ocenie ryzyka w wyborze produktów staje się obecnie dominujący w kontroli rynku w krajach Unii Europejskiej.

Doceniając znaczenie i konieczność takiej kontroli rynku, Europejska Agencja Leków w porozumieniu z EDQM i inspekcją farmaceutyczną od 2002 roku prowadzi program badania jakości leków zarejestrowanych procedurą scentralizowaną (CAP), oceniając jakość gotowych produktów, surowców aktywnych oraz metod fizyko-chemicznych i biologicznych zaproponowanych przez ich wytwórców. Takim badaniom, w porozumieniu z ekspertem (*Raporter*) oceniającym dokumentację w procesie rejestracji, poddawane są wszystkie leki w ciągu trzech lat od daty uzyskania certyfikatu rejestracyjnego, przy czym prawie w połowie przypadków stwierdzone są istotne problemy analityczne, związane z odtwarzalnością proponowanych badań lub ich adekwatnością do prawidłowej oceny jakości (ryc. 2, tab. 2).

PAŃSTWOWA KONTROLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH W POLSCE

W Polsce za weryfikację bezpieczeństwa i jakości produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych statutowo odpowiedzialny jest przede wszystkim Narodowy Instytut Leków (NIL), w którym decyzją Ministra Zdrowia powołane zostało Narodowe Laboratorium Kontroli Produktów Leczniczych, Wyrobów

Medycznych i Produktów Biobójczych (NL-KPLW MiPB) będące odpowiednikiem *Official Medicines Control Laboratory* (OMCL). Kontrola wybranych produktów, zgodnie z kompetencjami, wykonywana jest też przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (surowice i szczepionki), Instytut Hematologii (krew i produkty krwiopochodne), Państwowy Instytut Weterynarii (surowice i szczepionki weterynaryjne) oraz Instytut Żywności i Żywienia, które razem z NIL działają w ramach państwowej kontroli sprawowanej przez Ministerstwo Zdrowia, a realizowanej przez Państwową Inspekcję Farmaceutyczną i Państwową Inspekcję Sanitarną. Tak więc, instytuty te pełnią rolę służby państwowej w systemie ochrony zdrowia, realizując w ten sposób określone zadania polityki zdrowotnej państwa.

Narodowy Instytut Leków zaangażowany jest w państwową kontrolę leków i wyrobów medycznych oraz ocenę dokumentacji rejestracyjnej od 1951 roku, a od połowy lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku współpracuje ściśle z Europejskim Dyrektoriatem Jakości Leków w Strasburgu (tab. 3). Bardzo szybko zdołał przy tym wykazać swoją biegłość w badaniach jakości leków (badanie biegłości jest to określenie sprawności badawczej laboratorium drogą porównania wyników z innymi laboratoriami) i udowodnił, że może być pełnoprawnym członkiem Sieci OMCL. Kontakty z EDQM i Siecią OMCL umożliwiły Instytutowi szybsze unowocześnienie struktury organizacyjnej, opracowanie wymaganych procedur i Księgi Jakości oraz wdrożenie systemu zarządzania jakością w oparciu o normę PN-EN ISO/IEC 17025.

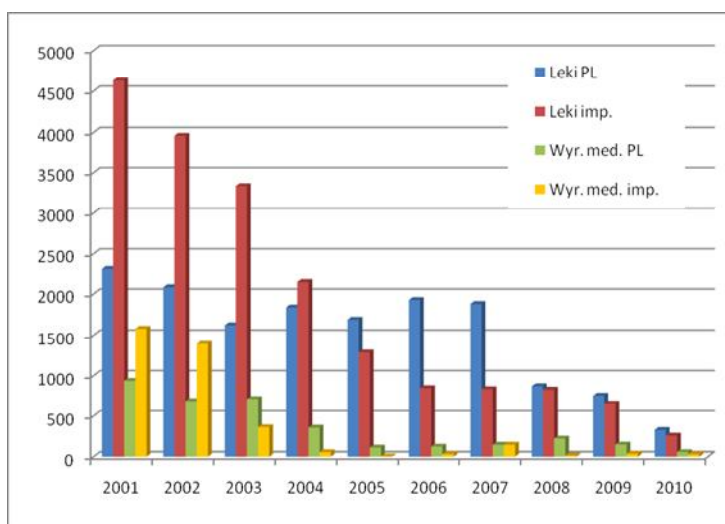
Po wejściu Polski do Unii Europejskiej i związanym z tym procesem dostosowania prawa farmaceutycznego zmieniły się znacznie zasady wykonywania państwowej kontroli produktów leczniczych. Zmniejszyła się znacznie ilość wykonywanych badań (ryc. 3) oraz zlikwidowano państwową kontrolę wyrobów medycznych. Obecnie OMCL Instytutu prowadzi badania laboratoryjno-kontrolne związane z kontrolą seryjną, decyzjami GIF, inspekcją wytwarzania, planową kontrolą rynku, wykonuje badania reklamacyjne (ryc. 4), badania rejestracyjne oraz związane z wydawaniem Świadectw Jakości dla wybranej grupy wyrobów medycznych. Wykonuje również badania leków weterynaryjnych (ryc. 5) oraz ekspertyzy na zlecenie policji, prokuratury i urzędów celnych (tab. 4). Wyniki tych badań nie zawsze są zadowalające (ryc. 6), co potwierdza ciągłą konieczność ich prowadzenia w stosunku do wyrobów wszystkich producentów, niezależnie od kraju

pochodzenia czy posiadanego przez nich systemu | zapewnienia jakości (GMP, ISO).

TABELA 3. Oceny dokumentacji chemiczno-farmaceutycznej i biologicznej wykonane w NIL dla Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

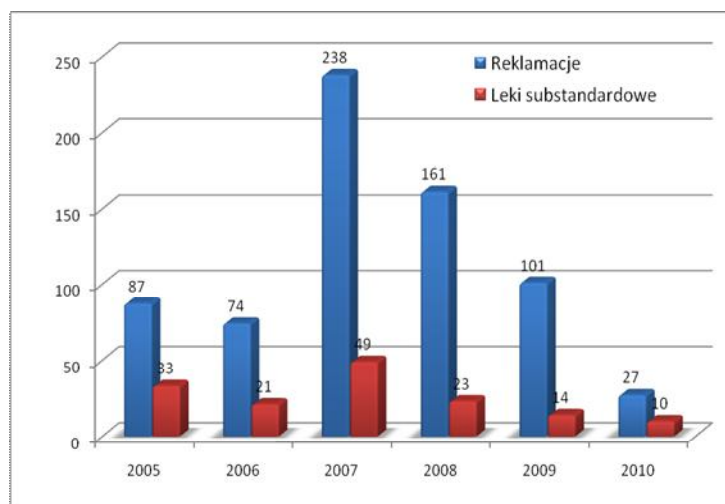
TABLE 3. Evaluation of chemical, pharmaceutical and biological documentation carried out by National Medicines Institute, ordered by the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocides

Rok	Wykonane oceny (w tym harmonizacja)
2005	4200 (229)
2006	5616 (1259)
2007	4988 (1605)
2008	4468 (998)
2009	2584 (0)
Razem	22298 (4091)



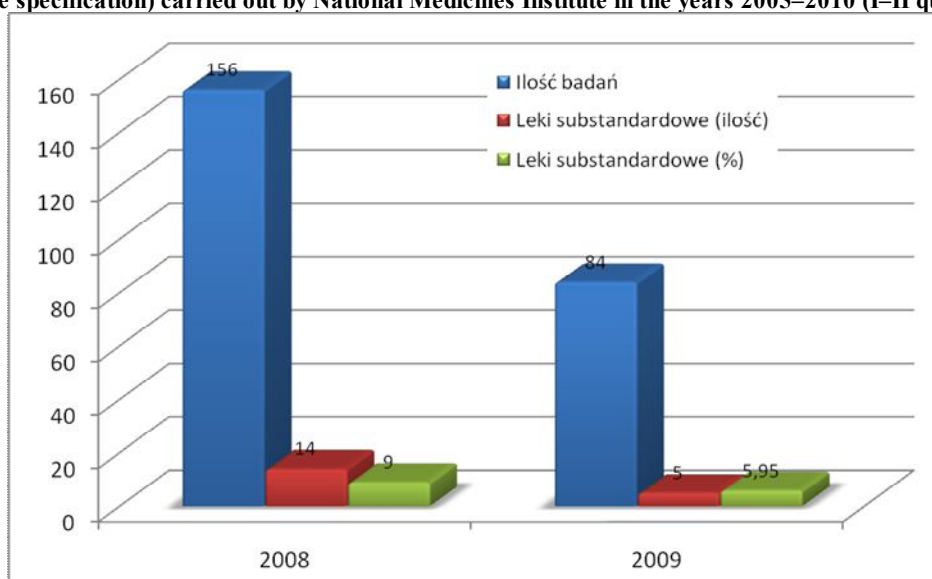
RYC. 3. Ilość badań produktów leczniczych i wyrobów medycznych (polskich i importowanych) wykonana w NIL w latach 2001–2010 (I–II kwartał)

FIG. 3. Number of tests of medicinal products and medical devices (Polish and imported), proceeded by National Medicines Institute in the years 2001–2010 (I–II quarter)



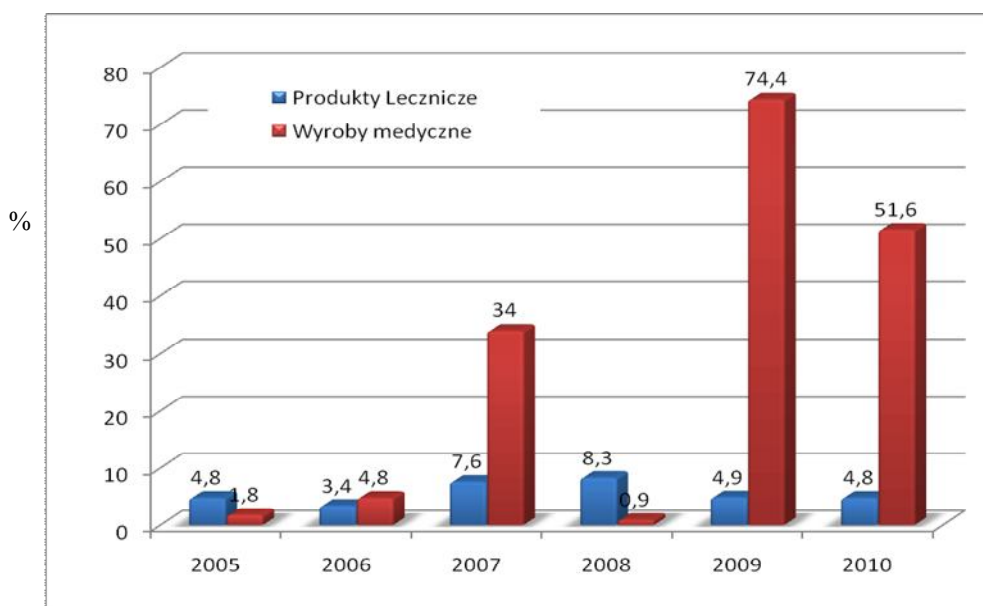
RYC. 4. Badania w ramach reklamacji jakościowych, w tym produkty substandardowe (niepełniające wymagań specyfikacji) w NIL w latach 2005–2010 (I–II kwartał)

FIG. 4. Tests of quality complained products, including substandard products (do not meeting the requirements of the specification) carried out by National Medicines Institute in the years 2005–2010 (I–II quarter)



RYC. 5. Badania weterynaryjnych produktów leczniczych, w tym produkty substandardowe (niepełniające wymagań specyfikacji) w NIL w latach 2008–2009

FIG. 5. Tests of veterinary medicinal products, including substandard products (do not meeting the requirements of the specification) carried out by National Medicines Institute in the years 2008–2009



RYC. 6. Dyskwalifikacja produktów leczniczych i wyrobów medycznych (produkty substandardowe) przez NIL w latach 2005–2010 (I–II kwartał)

FIG. 6. Disqualification of medicinal products and medical devices (substandard products) by the National Medicines Institute in the years 2005–2010 (I–II quarter)

Negatywne wyniki analiz produktów leczniczych badanych w NIL związane są między innymi z niewłaściwie wykonaną postacią leku, zanieczyszczeniem surowców czy finalnego wyrobu, kontaminacją mikrobiologiczną czy wreszcie z nieprawidłowymi materiałami informacyjnymi. Praktycznie nie ma takiego parametru jakościowego,

który nie byłby powodem usunięcia leku z rynku: od niezbyt groźnego dla pacjenta kruszenia się tabletek, wieczkowania czy przebarwień, do bardzo groźnego w skutkach pomylenia substancji czynnych, obecności zanieczyszczeń chemicznych, kontaminacji mikrobiologicznej czy obecności pirogenów. Dodatkowych problemów jakościowych

wych dostarcza import równoległy oraz gwałtownie narastająca sprzedaż leków i suplementów

diety przez Internet.

TABELA 4. Opinie kryminalistyczne wykonane dla produktów leczniczych, suplementów diety i kosmetyków w NIL w 2009 roku

TABLE 4. Forensic reports of medicinal products, food supplements and cosmetics made by National Medicines Institute in 2009

Produkty lecznicze			Suplementy diety i kosmetyki	Inne produkty	Ogółem liczba produktów	Ogółem liczba opinii	Zleceniodawca
Nielegalne	Sfalszowane	Galenowe					
105	29	–	160	150	444	30	Policja
42	13	1	53	98	207	14	Prokuratura
–	–	1	–	1	2	2	Żandarmeria Wojskowa
5	–	–	–	–	5	3	ABW
4	–	–	–	–	4	1	CBS
156	42	2	213	249	662	50	Razem

ROLA NIL W KONTROLI WYROBÓW MEDYCZNYCH

Sektor wyrobów medycznych jest bardzo różnicowany i stanowi obecnie około 8000 różnych typów produktów, od prostych bandaży i okularów, przez implanty, wyszukane urządzenia do diagnostyki i obrazowania, aż do skomplikowanych urządzeń do mało inwazyjnych zabiegów operacyjnych. W Stanach Zjednoczonych, największym na świecie producencie wyrobów medycznych, zarejestrowanych jest około 80 000 różnych produktów do stosowania bezpośrednio przez pacjentów, w gabinetach lekarskich, stomatologicznych i w szpitalach. W krajach UE do obrotu i stosowania mogą być wprowadzane wyroby medyczne oznakowane przez producenta znakiem CE, po przeprowadzeniu odpowiednich dla nich procedur oceny zgodności z wymaganiami. Nie oznakowuje się natomiast znakiem CE wyrobów medycznych wykonywanych na zamówienie, przeznaczonych do badań klinicznych czy diagnostyki *in vitro*. Wszystkie wyroby medyczne powinny być wytwarzane zgodnie z Normą ISO 13485:2003 (PN-EN ISO 13485:2004) *Wyroby medyczne – Systemy Zarządzania Jakością. Wymagania dla celów przepisów prawnych*. Określa ona wymagania dla systemu zarządzania jakością, który powinien być stosowany do projektowania, prac rozwojowych, produkcji, instalowania i serwisu wyrobów medycznych oraz projektowania, rozwoju i świadczenia związanych z tym usług.

Norma ta jest zharmonizowana z dyrektywą o wyrobach medycznych *MDD 93/42/EEC*, która wdrożona została do prawa polskiego jako *Ustawa o wyrobach medycznych* z dnia 20 maja 2010 r. (Dziennik Ustaw Nr 107, Poz. 679).

Jest ona niejako uzupełnieniem normy ISO 9001. Niektóre dodatkowe wymagania, bardziej istotne w przypadku przemysłu medycznego, powiązane są z nadzorem nad projektowaniem, nadzorem nad procesami (włączając mierniki środowiskowe), procesami specjalnymi, identyfikowalnością, utrzymaniem zapisów i działaniami regulującymi.

Wieloletnie badania wyrobów medycznych, powadzone w NIL wykazywały zwykle znacznie gorszą ich jakość niż produktów leczniczych (od 18% negatywnych wyników w 1993 do 7% w 2004 roku). Szczególnie często nieprawidłową jakością charakteryzowały się proste wyroby medyczne (takie jak np. rękawice chirurgiczne, strzykawki, zestawy do infuzji czy igły iniekcyjne) wytwarzane głównie w krajach Dalekiego Wschodu (posiadające jednak znak CE). Niestety, po wejściu naszego kraju do Unii Europejskiej i zmianie prawa farmaceutycznego wyroby medyczne przestały być praktycznie kontrolowane. Jest to szczególnie niebezpieczne również ze względu na wzrastającą ilość podrobionych i sfalszowanych wyrobów medycznych, wchodzących różnymi drogami do legalnych sieci dystrybucji (np. tylko w październiku 2006 roku wyco-

fano z obrotu w USA sfalszowane prezerwatywy Durex i pięć serii pasków testowych do pomiaru poziomu glukozy we krwi, a w Wielkiej Brytanii 3 serie wypełnień stomatologicznych).

Analizując jakość wyrobów medycznych badanych w NIL, w zleceniach reklamacyjnych w latach 2007–2009 stwierdzono od 34% do 74% wyrobów substandardowych (ryc. 6), nasuwa się przy tym istotne pytanie, czy aby na pewno zawsze możemy wierzyć certyfikatowi CE widniejącym na wyrobach medycznych. Problem ten może dotyczyć wszystkich wyrobów medycznych, które zgodnie z obecnym prawem nie są badane w procesie rejestracji, a co nawet znacznie ważniejsze –

w kontroli rynku. Na pytanie czy takie podejście jest słuszne i czy gwarantuje pełne bezpieczeństwo pacjentów, powinny odpowiedzieć instytucje odpowiedzialne za rejestrację i kontrolę wyrobów medycznych, stosując analizę ryzyka uwzględniającą przede wszystkim aktualną sytuację rynkową. Stwierdzone ilości produktów wadliwych wskazują wyraźnie, że jakość wszystkich produktów stosowanych w lecznictwie zamkniętym i dostępnych w aptekach powinna być okresowo sprawdzana. Jedynie bowiem świadomość możliwej kontroli wymusza na producentach stałe wytwarzanie wyrobów o odpowiedniej jakości i zapewnia pełne bezpieczeństwo zdrowia publicznego.

TABELA 5. Sfalszowane suplementy diety (odchudzające i na dysfunkcję erekcji) badane w NIL i w Sieci OMCL w latach 2008–2009

TABLE 5. Counterfeit food supplements (weight loss and erectile dysfunction) tested in National Medicines Institute and OMCL Network in the years 2008–2009

Nazwa produktu	Deklarowany status produktu	Deklarowany skład produktu	Producent	Stwierdzona substancja aktywna	Dawka
Super Slim	suplement diety	zioła	brak	sibutramina	24 mg/kaps.
Miaozi	suplement diety	zioła	Bainian Pharmacy Group	sibutramina	10 mg/kaps.
Meizitanc	suplement diety	zioła	My-Tshze-Ganh, Tibet China	sibutramina	26 mg/kaps.
Meizitang	suplement diety	zioła	Kunming-Dali Industry	sibutramina	28 mg/kaps.
Lida Daidaihuajiao Nang	suplement diety	zioła	Kunming-Dali Industry	sibutramina lub mono dezmetylo sibutramina	29 mg/kaps. 28 mg/kaps.
Paiyouji	suplement diety	zioła	brak	sibutramina fenoloftaleina	24 mg/kaps. 30 mg/kaps.
ErMax Power Plus	suplement diety	zioła	Kunming-Dali Industry	tadalafil	50 mg/kaps.
VPXL No1	suplement diety	zioła, witaminy, soja	brak (Chiny)	tadalafil sildenafil	7.8 mg/kaps. 6.3 mg/kaps.
Astra-SX	suplement diety	aminokwasy, witaminy, minerały	Netwich Producciones S.L.	hydroksy acetyldenafil	90 mg/kaps.
Herbal Viagra	produkt ziołowy	zioła	brak	tadalafil	51 mg/kaps.
VPXL	suplement diety	zioła, witaminy, soja	brak	sildenafil	6.1 mg/kaps.
Kostillskott	produkt ziołowy	zioła	brak	tadalafil	33 mg/tabł.
Herbal Vigour	produkt ziołowy	zioła	Kunming Dali	tadalafil	50 mg/kaps.
China Vigour	produkt ziołowy	zioła	Kunming Dali	Nor-acetyldenafil	70 mg/kaps.
Natura Vigour	produkt ziołowy	zioła	Kunming Dali	wardenafil	34 mg/kaps.
Libidfit	suplement diety	zioła	brak (Chiny)	acetyldenafil	40 mg/kaps.
Satibo	suplement diety	zioła	brak (Chiny)	N-metylo piperazyno sildenafil	40 mg/kaps.

Viamax	suplement diety	zioła	brak (Chiny)	N-piperidyno vardenafil	8 mg/kaps.
--------	-----------------	-------	--------------	----------------------------	------------

ROLA NIL W KONTROLI SFALSZOWANYCH SUPLEMENTÓW DIETY

W grupie nielegalnych produktów stosowanych w ochronie zdrowia najczęściej wprowadzanymi do obrotu w krajach UE są sfalszowane suplementy diety (głównie zalecane na dysfunkcję erekcji i odchudzające), w tym przede wszystkim tradycyjnej medycyny chińskiej – *Traditional Chinese Medicine* (TCM). Do grupy tej zaliczane są głównie produkty ziołowe, ziołowo-mineralowe lub zawierające nieudokumentowane substancje aktywne. Dużą trudność w prawidłowej klasyfikacji takich wyrobów stwarza brak definicji sfalszowanego suplementu diety w prawie unijnym i polskim. W związku z czym nie jest jasne, jak powinien być traktowany suplement diety zawierający niedeklarowaną farmaceutyczną substancję aktywną – jak sfalszowany lek, czy jak nieodpowiadający składowi deklarowanemu na opakowaniu produkt żywnościowy. Oczywiście konsekwencje zdrowotne i karne w obu tych przypadkach są zupełnie inne. W Sieci OMCL i w NIL produkty takie traktowane są jak sfalszowane leki, gdyż zagrożenie, na jakie narażają pacjentów jest nawet większe – wierzą oni, iż zażywają produkty naturalne (najczęściej deklarowane jako całkowicie roślinne), bezpieczne i pozbawione działań niepożądanych oraz interakcji z przyjmowanymi lekami. W związku z tym występujące problemy zdrowotne nie są przez nich kojarzone z tymi produktami, co dodatkowo zwiększa ryzyko poważnego narażenia zdrowia i życia.

NIL prowadzi badania sfalszowanych i nielegalnych suplementów diety od 2006 roku (tab. 4 i 5). Badania wykonywane są głównie skryningową metodą proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej (*X-ray powder diffraction, XRPD*) [9, 10] oraz metodą wysoko sprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas z jonizacją poprzez elektrorozpraszanie i analizatorem czasu przelotu (LC-ESI-MS-TOF).

PODSUMOWANIE

Rola i znaczenie państwowej kontroli produktów leczniczych opartej na analizie ryzyka w krajach Unii Europejskiej i w Polsce staje się coraz istotniejsza. Związane jest to przede wszystkim z prawnym obowiązkiem nałożonym na narodowe i europejskie instytucje zapewnienia bezpiecznych i skutecznych leków i wyrobów medycz-

nych, poprzez pełny nadzór nad produktem od jego wytworzenia do dostarczenia pacjentowi. Z drugiej strony wzrastające ceny leków, problemy z refundacją czy dostępem do lekarza specjalisty doprowadzają do rozrastania się półlegalnego (szarego) i nielegalnego (czarnego) rynku leków, wyrobów medycznych i suplementów diety, co zaczyna stwarzać w wielu krajach europejskich poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Narodowy Instytut Leków, oprócz pełnienia roli służby państwowej w europejskim systemie ochrony zdrowia zajmuje się szeroką działalnością naukowo-badawczą i dydaktyczną, współpracując z wieloma ośrodkami naukowymi i akademickimi w Polsce i na świecie.

PIŚMIENNICTWO

1. *ISO 9001:2008 Quality management systems – Requirements.* (http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=46486).
2. *World Health Organization. New definition for Standard Medicines.* QAS/10.344, March 2010. <http://www.who.int/impact/FinalBrochureWHA2008a.pdf> (stan z lipca 2010).
3. *EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. European Commission, DG Enterprise and Industry, Pharmaceutical Unit.* v. 22, kwiecień 2010 (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/index.htm>).
4. *ICH Q9 Quality Risk Management.* EXT/24235/2006 (<http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/ICHQ9Step4QRM.pdf>) (stan z lipca 2010).
5. Noble P.T.: *Reduction of Risk and the Evaluation of Quality Assurance.* PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 2000; Tom 55, nr 4, 235–239.
6. Kieffer R.G., Bureau S., Borgmann A.: *Applications of Failure Mode Effect Analysis in the Pharmaceutical Industry.* Pharmaceutical Technology Europe. 1997.
7. Gad S. C.: *Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Regulation and Quality.* Wiley-Interscience. 2008; ISBN 978-0-470-25959-7.
8. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials.* World Health Organization. 2007; ISBN 92-4-154708-1.
9. Maurin J.K., Pluciński F., Mazurek A.P., Fijałek Z.: *The usefulness of simple X-ray powder diffraction analysis for counterfeit control – the Viagra example.* J. Pharm. Biomed. Analysis 2007; 43, 1514–1518.
10. Komsta Ł., Maurin J.K.: *Recognition of active ingredients in tablets by chemometric processing of X-ray diffractometric data.* Talanta 2010; 82 850–853.

Zbigniew Fijałek
Zakład Chemii Farmaceutycznej Narodowego
Instytutu Leków, ul. Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
tel. 22 851 44 96, fax. 22 840 63 30
e-mail: fijalek@il.waw.pl