

Farmakopea Polska – od wymagań narodowych do zharmonizowanych

Ewa Leciejewicz-Ziemecka¹, Jan Pachecka²

¹Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Wydział Farmakopei, Warszawa

²Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej; Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komisja Farmakopei

Adres do korespondencji: Ewa Leciejewicz-Ziemecka, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Wydział Farmakopei, ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa, tel. 022 492 12 70, e-mail: ewa.leciejewicz@urpl.gov.pl

Wprowadzenie

Produkt leczniczy znajdujący się w obrocie musi posiadać właściwą jakość, gwarantującą bezpieczeństwo stosowania, jak również skuteczność działania. Prawidłowa jakość produktu leczniczego wiąże się ze spełnieniem wszystkich kryteriów jakości dotyczących tożsamości, czystości, zawartości substancji czynnej i przydatności, które zawarte są w odpowiednich dokumentach, m.in. w monografiach farmakopealnych tworzących Farmakopeę [1].

Farmakopee mają charakter wydawnictw dynamicznych, co związane jest z wprowadzaniem nowych substancji do użytku farmaceutycznego, z nowymi możliwościami analitycznymi kontroli jakości leków oraz ze zmianami wymagań stawianych produktom leczniczym. Stąd farmakopee publikowane są w formie kolejnych wydań, uzupełnianych tomami lub suplementami. Użytkownicy mogą obecnie korzystać nie tylko z wersji książkowych, ale także niezwykle praktycznych wersji na nośnikach elektronicznych (CD-Rom, *on-line*).

W krajach członkowskich Unii Europejskiej oraz państwach-stronach Konwencji o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej obowiązują wymagania Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) [2], przygotowywanej w ramach działalności Europejskiego Dyrektariatu Jakości Leków i Ochrony Zdrowia (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*) przy Radzie Europy w Strasburgu. W wielu krajach europejskich wydawane są jednocześnie farmakopee narodowe, które obok tłumaczonych na język narodowy wymagań Ph. Eur., zawierają monografie nieposiadające odpowiedników w tej Farmakopei. Jednocześnie Farmakopee trzech obszarów świata:

The Polish Pharmacopoeia – from national to harmonized requirements

Correct quality of medicinal products is connected with full filling all the criteria of quality of: identification, purity, content of active substance and functionality which are included in suitable documents, e.g. in pharmacopoeial monographs. General and individual monographs compose the Pharmacopoeia, however the national and international legislation makes them obligatory standards at a given territory.

Pharmacopoeias are published as sequential editions, volumes or supplements. Since January 2008 the 6th edition of the European Pharmacopoeia has been obligatory. The requirements of the European Pharmacopoeia are introduced into VII/VIII edition of the Polish Pharmacopoeia.

Pharmacopoeial harmonization process is connected with an activity of International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals, whose guidances facilitate the registration of medicinal product in the different countries of the world.

Keywords: European Pharmacopoeia, Polish Pharmacopoeia, pharmacopoeial harmonization.

© Farm Pol, 2010, 66(5): 369-372

Farmakopea Europejska, Farmakopea Stanów Zjednoczonych (USP) [3] oraz Farmakopea Japońska (JP) [4] uczestniczą w procesie ujednolicania swoich wymagań.

Farmakopee są wydawnictwami oficjalnymi, stąd stosowanie wymagań farmakopealnych określone jest w ustawodawstwie farmaceutycznym. W Unii Europejskiej zasady stosowania Farmakopei są określone w dyrektywach dotyczących procesu dopuszczania produktów leczniczych do obrotu (2004/27/

WE, 2003/63/WE, 2004/28/WE i 2001/82/WE). Prawidłowe stosowanie wymagań farmakopealnych w Polsce podaje art. 25 Ustawy z 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (DzU z 2008 r. nr 45 poz. 271).

Farmakopea Europejska w Farmakopei Polskiej

Opracowanie i wydawanie Farmakopei Polskiej (FP) powierzono Urzędowi Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Całokształt prac związanych z przygotowaniem polskojęzycznej wersji Ph. Eur. oraz monografii narodowych koordynuje i w nich aktywnie uczestniczy Wydział Farmakopei Urzędu. Organem opiniodawczo-doradczym Prezesa Urzędu w tym zakresie jest Komisja Farmakopei. W skład Komisji wchodzi 15 specjalistów z dziedziny farmacji i medycyny, w tym medycyny weterynaryjnej. Komisja Farmakopei realizuje swoje działania przez prace stałych zespołów tematycznych, problemowych i organizacyjnych.

W okresie powojennym opublikowano Farmakopeę Polską wydania II – VI (FP II to przedruk przedwojennego wydania Farmakopei), zawierające wymagania jakościowe dla substancji i produktów dopuszczonych do obrotu na terenie Polski oraz przepisy przygotowania leków sporządzanych w aptece. Wydania VII

i VIII FP [5, 6] to polskojęzyczna wersja nadrzędnych w Europie wymagań Farmakopei Europejskiej, z omówionymi poniżej elementami narodowymi. Informacje dotyczące aktualnych wymagań farmakopealnych zamieszczane są na bieżąco na stronie internetowej Urzędu Rejestracji www.urpl.gov.pl (zakładka „Farmakopea”, „Aktualności”, „Ogłoszenia”) oraz w czasopiśmie Urzędu „Almanach”.

Farmakopea Europejska jest przygotowywana od 1964 r. przez Komisję Farmakopei Europejskiej, zgodnie z postanowieniami Konwencji o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej, celem ujednolicenia wymagań jakościowych i metod badania substancji farmaceutycznych stosowanych do wytwarzania

produktów leczniczych dopuszczanych do obrotu w państwach-stronach Konwencji [2]. Komisja Farmakopei Europejskiej działa obecnie w ramach EDQM, którego działalność obejmuje także proces wydawania certyfikatów zgodności z Farmakopeą Europejską, koordynację działalności państwowych laboratoriów kontroli leków (*Official Medicines Control Laboratory, OMCL*), zagadnienia związane z preparatami krwiopochodnymi i organopreparatami oraz inne zagadnienia z obszaru zdrowia publicznego.

Farmakopea Europejska jest publikowana w dwóch oficjalnych językach Rady Europy angielskim i francuskim. Wydania Farmakopei Europejskiej, obowiązujące w okresie 3 lat, składają się z części podstawowej, która uzupełniana jest 8 suplementami, w systemie 3 suplementy w roku. Data, od której obowiązują monografie tworzące wydania i suplementy jest ściśle określona, zaś poszczególne publikacje ukazują się pół roku przed datą obowiązywania. Aktualne, szóste wydanie Ph. Eur. [2], obowiązujące od 1 stycznia 2008 r., uzupełnione jest obecnie 7 suplementami (Suplement 6.7 od 1 kwietnia 2010 r.). Od stycznia 2011 r. obowiązywać będzie nowe, siódme wydanie Farmakopei Europejskiej. Wydanie to zawierać będzie całość materiałów szóstego wydania, w tym teksty i monografie poddane procesowi nowelizacji („przejście” z Suplementu 6.8 do części 7.0) oraz teksty nowe, nieopublikowane dotychczas w Farmakopei. Wydawnictwo obejmować będzie ponad 2200 monografii szczegółowych (zostanie wyodrębniony dział monografii substancji i przetworów roślinnych), ponad 330 tekstów podstawowych i monografii ogólnych oraz wykaz 2500 odczynników. Ułatwieniem w korzystaniu z Ph. Eur. oraz możliwością niezbędnego śledzenia zmian i uzupełnień są wydawnictwa dodatkowe: kwartalnik *Pharmeuropa*, *Standard Terms*, *Technical Guide for the elaboration of monographs*, a także informacje zamieszczane na stronie internetowej www.edqm.eu.

Od grudnia 2006 r. Polska uczestniczy w pracach Komisji Farmakopei Europejskiej, jako strona Konwencji o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej. Zgodnie z postanowieniami tej Konwencji, kraje będące jej stronami zobowiązane są do podjęcia działań zapewniających, że monografie Farmakopei Europejskiej staną się oficjalnymi standardami stosowanymi na ich terytoriach, zastępując wymagania farmakopei narodowych. Wprowadzanie do Farmakopei Polskiej polskojęzycznej wersji wymagań Farmakopei Europejskiej jest pośrednim sposobem realizacji tych założeń *Konwencji*, zaś zapisy art. 25 Ustawy Prawo farmaceutyczne określają jednoznacznie zasady stosowania Farmakopei Europejskiej i jej tłumaczenia na język polski, zawartego w Farmakopei Polskiej.

Proces bezpośredniego wprowadzania wymagań Farmakopei Europejskiej do Farmakopei Polskiej zapoczątkowano w VII wydaniu FP [5], obejmującym tom I (2006 r.) i Suplement 2007. Wydanie to stanowi polską wersję Ph. Eur. 5.0–5.8 w zakresie materiałów I tomu tej Farmakopei, stąd zawiera teksty podstawowe (w tym metody badań), monografie ogólne i monografie ogólne postaci leku oraz monografie szczegółowe dla produktów specjalistycznych: szczepionek stosowanych u ludzi, szczepionek do użytku weterynaryjnego, surowic odpornościowych stosowanych u ludzi, surowic odpornościowych do użytku weterynaryjnego, preparatów radiofarmaceutycznych,

Farmakopea Europejska jest przygotowywana od 1964 r. przez Komisję Farmakopei Europejskiej, zgodnie z postanowieniami Konwencji o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej, celem ujednolicenia wymagań jakościowych i metod badania substancji farmaceutycznych stosowanych do wytwarzania produktów leczniczych dopuszczanych do obrotu w państwach-stronach Konwencji.

nici chirurgicznych stosowanych u ludzi, nici chirurgicznych do użytku weterynaryjnego oraz preparatów homeopatycznych. Wydanie VIII Farmakopei Polskiej stanowi polską wersję szóstego wydania Farmakopei Europejskiej, obowiązującego od 1 stycznia 2008 r. Część podstawowa FP VIII (FP VIII 2008) [6], opublikowana w styczniu 2009 r., zawiera materiały Ph. Eur. 6.0–6.2, łącznie z monografiami szczegółowymi, z tym że w przypadku tekstów, których aktualna wersja zamieszczona jest w FP VII, pod tytułem tekstu lub monografii znajduje się jedynie odpowiednie odwołanie do tomu I FP VII lub Suplementu 2007 FP VII, z podaniem dodatkowo numeru strony. Stąd oba wydania Farmakopei są nadal niezbędne do prawidłowego stosowania wymagań farmakopealnych w Polsce. W związku z publikacją w FP VIII 2008 monografii szczegółowych dla substancji do celów farmaceutycznych zamieszczone zostały w tym wydaniu, posiadające charakter narodowy, wykazy dawek zwykle stosowanych i dawek maksymalnych dla substancji czynnych opisanych w FP VIII 2008 oraz ich podział na substancje bardzo silnie działające, silnie działające oraz środki odurzające (odpowiednio wykazy A, B i N). System publikowania Farmakopei Europejskiej powoduje konieczność systematycznej aktualizacji materiałów Farmakopei Polskiej, stanowiącej jej polską wersję. Stąd w styczniu 2010 r. ukazał się Suplement 2009 FP VIII zawierający zmiany i uzupełnienia wprowadzone w Suplementach Ph. Eur. 6.3–6.5. z działami narodowymi, w tym obowiązująca wersja wykazu A, B i N. Polska wersja materiałów Suplementów Ph. Eur. 6.6–6.8, zamykających szóste wydanie, stanowić będzie zawartość Suplementu 2010 FP VIII, którego publikacja planowana jest w grudniu 2010 r.

Ustęp 2 art. 25 Ustawy Prawo farmaceutyczne określa stosowanie wymagań Farmakopei Polskiej w zakresie monografii nieposiadających odpowiedników w Farmakopei Europejskiej (monografie narodowe). Takie monografie oraz działy zamieszczone są obecnie w części podstawowej wydania VI Farmakopei Polskiej (FP VI 2002) [7]. W związku z koniecznością dostosowania monografii narodowych do aktualnych wymagań i metodyki badań FP VIII / Ph. Eur., w roku 2009 rozpoczęte zostały prace nad aktualizacją ponad 140 monografii narodowych FP VI 2002. W Suplemencie 2010 FP VIII planowana jest publikacja znowelizowanych monografii dla 15 mieszanek ziołowych i 6 narodowych substancji roślinnych, wchodzących w ich skład. W kolejnej publikacji FP zamieszczone zostaną monografie dla preparatów galenowych w postaci maści. Przygotowywana jest także narodowa monografia ogólna dla leków sporządzanych w aptece, zawierająca wymagania dotyczące zarówno sposobu i warunków sporządzania takich leków, jak i wymagania uzupełniające dla postaci leku recepturowego. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na opublikowaną w Suplemencie 2009 FP

VIII narodową monografię *Aqua pro usu officinale*. Określa ona wymagania dla wody stosowanej w recepturze aptecznej, odwołując się do monografii dla wody do użytku farmaceutycznego, zgodnych z wymaganiami Farmakopei Europejskiej i opublikowanych w Suplemencie 2009 FP VIII w dziale „Monografie szczegółowe” oraz podaje wymagania dodatkowe, zapewniające odpowiednią jakość takiej wody, szczególnie w aspekcie jej czystości mikrobiologicznej. Monografia wprowadza podział na wodę do receptury aptecznej, która jest wytwarzana w aptece (woda do bezpośredniego użycia) oraz wodę w pojemnikach. Zgodnie z wymaganiami wcześniej publikowanymi, jako uzupełniające w monografii *Aqua purificata*, zachowano dla wody do bezpośredniego użycia wymagania dotyczące częstotliwości kontroli jakości takiej wody, dla wody w pojemnikach zaś wymóg jałowości, odpowiedniej pojemności i etykietowania pojemnika oraz warunków przechowywania. Jednocześnie monografia ta obejmuje wymagania dla wody do sporządzania w recepturze aptecznej leków do oczu opublikowane dotychczas w FP w monografii *Aqua pro usu ophthalmico*; stąd uprzedni tekst tej monografii został wycofany z Farmakopei Polskiej.

Istotny wpływ na wymagania Farmakopei Europejskiej, a tym samym Farmakopei Polskiej, ma działalność Międzynarodowej Konferencji Harmonizacji, obejmująca trójstronny (Europa, Ameryka, Japonia) proces ujednolicania wymagań stawianych produktom leczniczym w trakcie procesu ich dopuszczania do obrotu [8].

Harmonizacja wymagań farmakopealnych

Proces ujednolicania wymagań farmakopealnych związany jest z globalizacją rynku farmaceutycznego, co z kolei przyczyniło się do powstania wspomnianej powyżej koncepcji ujednolicenia wymagań stawianych produktom leczniczym w procesie dopuszczania do obrotu na światowym rynku farmaceutycznym. Zadanie to powierzono w latach 90. XX w. Międzynarodowej Konferencji Harmonizacji (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*), instytucji złożonej z przedstawicieli organów państwowych sprawujących nadzór nad produktami leczniczymi w Unii Europejskiej, Japonii i Stanach Zjednoczonych oraz zrzeszeń przemysłu farmaceutycznego tych regionów. Celem prac ICH było wydanie szeregu wytycznych (obecnie ponad 40), w dziedzinach objętych procesem dopuszczania do obrotu nowego produktu leczniczego. Listę zagadnień, którymi

Istotny wpływ na wymagania Farmakopei Europejskiej, a tym samym Farmakopei Polskiej, ma działalność Międzynarodowej Konferencji Harmonizacji, obejmująca trójstronny (Europa, Ameryka, Japonia) proces ujednolicania wymagań stawianych produktom leczniczym w trakcie procesu ich dopuszczania do obrotu.

Procesem harmonizacji farmakopealnej objęte zostały zarówno teksty podstawowe, jak i monografie szczegółowe Farmakopei Europejskiej. W przypadku tekstów podstawowych, w zakresie metod badania pojawia się określenie „metody zamienniej”, a więc metody, która użyta niezależnie wg każdej z trzech Farmakopei, daje te same wyniki oraz taką samą decyzję o akceptacji lub odrzuceniu produktu.

zajmowała się ICH podzielono na trzy grupy: ocena bezpieczeństwa (*safety*) – badania przedkliniczne, ocena skuteczności (*efficacy*) – badania kliniczne oraz ocena jakości (*quality*).

Realizacja pewnych wytycznych z grupy jakości wymagała harmonizacji wymagań Farmakopei obowiązujących w trzech regionach świata. Z uwagi na fakt, że komisje tych Farmakopei nie są bezpośrednio powiązane z organami nadzoru nad lekami, harmonizacja wymagań zawartych w tych Farmakopeach w ramach ICH okazała się nietatwa. Jednocześnie w 1990 r. została powołana przez Komisję Farmakopei Europejskiej, Komisję Farmakopei Stanów Zjednoczonych oraz Komisję Farmakopei Japońskiej nieformalna Grupa Dyskusyjna Farmakopei (*Pharmacopoeial Discussion Group, PDG*), której zadaniem było ujednolicenie wymagań ogólnych i szczegółowych zawartych w trzech Farmakopeach. Proces harmonizacji wymagań farmakopealnych okazał się i tu zadaniem nietatwym, stąd w praktyce dopiero od roku 2000 przebiega on intensywniej i we współpracy z ICH (grupa Q4). Należy podkreślić, że działalność ICH obejmowała nowe substancje i produkty dopuszczane do obrotu, zaś Farmakopee obejmują swoimi wymaganiami wszystkie substancje i produkty również te obecne już na rynku farmaceutycznym. A więc zmiany wprowadzane do Farmakopei mają poważny wpływ na wymaganą jakość tych produktów i stwarzają konieczność dostosowywania się do nich producentów i organów upoważnionych. Ponadto harmonizacja wymagań ogólnych powoduje potrzebę wprowadzenia poważnych zmian w danej Farmakopei, a te należy następnie uwzględnić w monografiach szczegółowych. Dodatkowym utrudnieniem okazały się różnice formalne w działalności komisji.

Rozdział 5.8 Ph. Eur. podaje informacje dotyczące podejścia Komisji Farmakopei Europejskiej do procesu światowej harmonizacji wymagań Farmakopei, omawia podstawowe zasady tego procesu oraz informuje o wymienności zharmonizowanych tekstów podstawowych [2].

Procesem harmonizacji farmakopealnej objęte zostały zarówno teksty podstawowe, jak i monografie szczegółowe Farmakopei Europejskiej. W przypadku

tekstów podstawowych, w zakresie metod badania pojawia się określenie „metody zamienniej”, a więc metody, która użyta niezależnie wg każdej z trzech Farmakopei, daje te same wyniki oraz taką samą decyzję o akceptacji lub odrzuceniu produktu. Harmonizacja monografii szczegółowych polega na ustaleniu identycznych wymagań dla wszystkich parametrów określanych dla danej substancji. Gdy w przypadku substancji czy produktów nie udaje się osiągnąć całkowitej harmonizacji tekstu, wprowadzono pojęcie „harmonizacji przez atrybuty”, gdzie „atrybutami” są elementy zaakceptowane przez trzy Farmakopee.

Do grupy zharmonizowanych tekstów podstawowych Ph. Eur. należą wybrane metody badania postaci leku (stałych i płynnych), metody badań biologicznych, w tym czystości mikrobiologicznej, metody fizykochemiczne użyteczne zarówno do badań substancji biologicznych, jak i przydatne w badaniach rozwojowych produktu leczniczego (metody badania proszków). Wykaz szczegółowy takich tekstów dostępny jest na stronie internetowej EDQM oraz w kwartalniku *Pharmeuropa*.

Procesowi harmonizacji poddano dotychczas ponad 30 monografii szczegółowych substancji pomocniczych, w przypadku zaś harmonizacji monografii szczegółowych substancji czynnych napotkano na zasadnicze różnice, dotyczące przede wszystkim podejścia komisji trzech Farmakopei do zakresu kontroli zanieczyszczeń.

Otrzymano: 2010.02.24 · Zaakceptowano: 2010.03.05

Piśmiennictwo

1. Leciejewicz-Ziemecka E.: Ocena zanieczyszczeń w surowcach farmaceutycznych jako element wymagań farmakopealnych; Biuletyn Instytutu Leków 44; Warszawa, 2000.
2. European Pharmacopoeia, Sixth Edition + Supplements 6.1-6.8; EDQM, Council of Europe, Strasbourg, 2008–2010.
3. The United States Pharmacopoeia 32 National Formulary 27; The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2008.
4. The Japanese Pharmacopoeia, Fifteenth Edition, The Ministry of Health, 2006.
5. Farmakopea Polska wydanie VII (tom I i Suplement 2007), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa, 2006–2007.
6. Farmakopea Polska wydanie VIII (część podstawowa i Suplement 2009), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa, 2008–2009.
7. Farmakopea Polska wydanie VI, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa, 2003.
8. Wieniawski W.: Międzynarodowa Konferencja Harmonizacji Wymagań dla Leków (ICH) – osiągnięcia i wpływ na przemysł farmaceutyczny; w: Osiągnięcia w chemii leków, red. Jelińska A, Marciniak B; Wydawnictwo Kontekst, Poznań 2007.