

# Farmakopea Europejska: standardy jakości dotyczące leków

## Wprowadzenie

Słowo „farmakopea” pochodzi z greckiego *φαρμακοποιία*. Dosłownie oznacza „robienie leków” i odnosi się do książki zawierającej recepty na różne leki. Podobnych książek używano od starożytności.

W przeszłości celem farmakopei było zapewnienie dobrej jakości leków. Książki zawierały opisy sporządzania pojedynczych leków, a w tym:

- Skład leku – jego zawartość
- Metoda przygotowania – jak sporządzić lek
- Cena leku (w wielu wypadkach)

## Farmakopee obecnie

Podstawowe zadanie farmakopei nie zmieniło się: zapewnić dobrą jakość leków. Leków nie wytwarza się już w aptekach – w krajach rozwiniętych niemal wszystkie pochodzą z produkcji przemysłowej. Dlatego przepisy na leki nie są już podawane w farmakopeach. Podstawowymi składnikami nowoczesnych farmakopei, takich jak Farmakopea Europejska, są:

- standardy jakości dotyczące substancji czynnych
- Ogólne standardy dotyczące postaci leku
- Ogólne standardy dotyczące produkcji leków
- Monografie gotowych produktów (tylko kilka)
- Standardowa terminologia

# Historia Farmakopei Europejskiej

W przeszłości wszystkie kraje Europy tworzyły i utrzymywały własne farmakopee. Po II wojnie światowej zarysował się jednak nowy trend – tworzenie międzynarodowych farmakopei. Grupy krajów nawiązały współpracę, aby zastąpić ich krajowe farmakopee wspólnymi, takimi jak Farmakopea Europejska. Inne regiony zachowały także własne wspólne farmakopee (na przykład Farmakopea Stanów Zjednoczonych).

Od 1952 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) publikuje Farmakopeę Międzynarodową. Początkowo obejmowała wszystkie leki dostępne i sprzedawane na całym świecie. Obecnie Farmakopea Międzynarodowa koncentruje się na:

- Lekach z listy WHO leków podstawowych
- Lekach priorytetowych o dużym znaczeniu dla zdrowia publicznego

## Zawartość Farmakopei Europejskiej

Farmakopea Europejska zawiera serię monografii ogólnych dotyczących wytwarzania leków, ogólnych metod analizowania substancji i leków, a także pewne ogólne wymagania dotyczące postaci farmaceutycznych (tabletki, kapsułki, zastrzyki itp.). Metody analizy mogą być także stosowane w branży farmaceutycznej w odniesieniu do substancji i leków nieopisanych w farmakopei.

Treść Farmakopei Europejskiej w większości zawiera standardy jakości, przedstawione zarówno w monografiach, jak i w częściach poświęconych metodom ogólnym. Standardy jakości zawierają opisy metod analitycznych służących do identyfikacji substancji i oceniania jej jakości oraz znaczenia ilościowego. Być może najważniejszą częścią standardów jakości substancji czynnych jest sekcja dotycząca zanieczyszczeń.

Substancje czynne leków są aktywne farmakologicznie ze względu

na strukturę cząsteczki chemicznej. Żadna substancja nie może być czysta w 100%, a źródłem zanieczyszczeń mogą być:

- Metody wytwarzania – sposób wytwarzania lub syntetyzowania substancji
- Rozpad substancji czynnej – inaczej mówiąc, jej rozkład

Struktura chemiczna takich zanieczyszczeń może być w większym lub mniejszym stopniu podobna do struktury właściwej substancji czynnej. Mogą one także wykazywać aktywność farmakologiczną – podobną do aktywności substancji czynnej lub odmienną. Zanieczyszczenia mogą wywoływać niepożądane skutki, mogą na przykład być toksyczne.

Niektóre zanieczyszczenia zostaną wykazane w momencie, gdy firma będąca pomysłodawcą przebadają substancję pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa działania. Oznacza to, że będą przedmiotem badań klinicznych i toksykologicznych wraz z substancją czynną. Dlatego ich obecność na tym poziomie jest akceptowalna. W monografii są szczegółowo przedstawione wszystkie zanieczyszczenia, które można wykryć daną metodą, oraz akceptowalny poziom każdego z nich.

Problemy mogą się pojawić, jeśli metoda syntezy zostanie zmieniona lub inna firma zacznie wytwarzać tę samą substancję po wygaśnięciu ochrony patentowej. Ważne jest, aby ocenić możliwe konsekwencje tych zmian w odniesieniu do jakości wytwarzanego produktu. W szczególności, należy wziąć pod uwagę następujące kwestie:

- Czy mogą pojawić się nowe zanieczyszczenia?
- Jeśli tak, czy można je wykryć metodami przedstawionymi w monografii?
- Jaki byłby ich akceptowalny poziom?

Może się okazać, że firma wytwarzająca substancję powinna przesłać dokumentację dotyczącą zgodności z monografiami Farmakopei Europejskiej do odnośnych władz, jeśli składa wniosek o rejestrację nowego leku lub zmienia istniejący lek

zawierający tę substancję.

## **Roła Europejskiego Dyrektoriatu Jakości Leków i Ochrony Zdrowia**

Europejski Dyrektoriat Jakości Leków i Ochrony Zdrowia (EDQM) oraz Komisja Farmakopei Europejskiej są organami Rady Europy. Farmakopea Europejska ma status prawny w UE i jest zatwierdzona w dyrektywach UE jako dokument ustanawiający oficjalne standardy jakości w UE. Komisja Farmakopei Europejskiej jest organem doradczym EDQM. Komisja jest odpowiedzialna za opracowywanie monografii i ogólnych rozdziałów farmakopei. Pracę praktyczną wykonują liczne grupy ekspertów.

EDQM wprowadził pojęcie Europejskiego certyfikatu zgodności z monografiami Farmakopei Europejskiej (Certificate of Suitability, CEP). Producent substancji czynnej może wystąpić do EDQM o przyznanie takiego certyfikatu. Wniosek powinien zawierać szczegółowy opis syntezy chemicznej danej substancji, a także możliwych i rzeczywistych zanieczyszczeń. Jeśli producent może dowieść, że jakość substancji jest zgodna z monografią Farmakopei Europejskiej, EDQM przyznaje certyfikat CEP.

CEP jest dołączany do dossier we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAA). Władze akceptują CEP jako wystarczającą dokumentację potwierdzającą, że monografia Farmakopei Europejskiej w pełni kontroluje jakość substancji czynnej.

EDQM odgrywa także rolę w analitycznej kontroli leków na rynku europejskim. Sieć państwowych laboratoriów kontrolnych (Official Medicinal Control Laboratories, OMCL) jest koordynowana przez EDQM w Strasburgu. Państwowe laboratoria kontrolne odpowiadają za przeprowadzanie kontroli analitycznych na swoich rynkach.

A2-5.17-v1.1