

# PROSPECTS

## IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 21 (4), 10-23  
<https://prospects.wum.edu.pl/>

*Review Article*

### COUNTERFEIT AND ILLEGAL MEDICINAL PRODUCTS AS AN EXAMPLE OF DRUGS THAT DO NOT MEET THE BASIC QUALITY REQUIREMENTS

Agnieszka Kalicka<sup>1\*</sup>, Natalia Tarłowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Drug Chemistry, Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland.

\* Correspondence, e-mail: [agnieszka.kalicka@wum.edu.pl](mailto:agnieszka.kalicka@wum.edu.pl)

Received: 18.08.2023 / Accepted: 22.09.2023 / Published: 26.10.2023

#### ABSTRACT

Falsification or counterfeiting of medicinal products is a severe pharmaceutical crime. According to the World Health Organization, about 10% of medicinal products in developing countries are falsified. In the case of medicines sold over the Internet, the figure is as high as 50%, and this phenomenon's scale is increasing yearly. The illegally sourced preparations are not manufactured in accordance with Good Manufacturing Practice (GMP). Among the most frequently falsified medicinal products are preparations used for erectile dysfunction, weight loss aids, or anabolic-androgenic steroids. The presence of undeclared active ingredients and impurities, incorrect dosage due to different than declared contents, and the sourcing of over-the-counter medicines from unknown sources can lead to serious side effects that threaten patients' lives and health. In addition, inaccurate or incomplete descriptions of product formulation can additionally cause the risk of drug interactions, which can consequently lead to serious medical incidents. The purpose of this paper is to discuss the requirements for medicinal products and to present the problem of the quality of counterfeit and illegal medicinal products. This issue is discussed using phosphodiesterase type 5 inhibitors (applied to the treatment of erectile dysfunction) as an example.

**KEYWORDS:** falsified medicinal products, quality of medicinal products, PDE-5 inhibitors

#### STRESZCZENIE

Falszowanie lub podrabianie produktów leczniczych jest poważnym przestępstwem farmaceutycznym. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia, w krajach rozwijających się około 10% produktów leczniczych jest sfalszowanych. W przypadkach leków sprzedawanych przez Internet wynik ten sięga aż 50%, a skala tego zjawiska wzrasta z każdym rokiem. Pochodzące z nielegalnych źródeł preparaty nie są wytwarzane zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP). Do najczęściej sfalszowanych produktów leczniczych należą m.in. preparaty stosowane w zaburzeniach erekcji, wspomagające odchudzanie czy steroidy anaboliczno-androgenne. Obecność niedeklarowanych substancji czynnych i zanieczyszczeń, nieprawidłowe dawkowanie spowodowane inną niż deklarowana zawartość oraz pozyskiwanie leków bez recepty z niewiadomych źródeł, może prowadzić do poważnych działań niepożądanych, zagrażających życiu i zdrowiu pacjentów. Ponadto nieprawidłowy lub niekompletny opis składu produktu może dodatkowo powodować ryzyko wystąpienia interakcji między lekami, co może w konsekwencji prowadzić do poważnych incydentów medycznych. Celem niniejszego pracy jest omówienie wymagań stawianym produktom leczniczym oraz przedstawienie problemu jakości sfalszowanych i nielegalnych produktów leczniczych na przykładzie inhibitorów fotodiesterazy typu 5, stosowanych w zaburzeniach erekcji.

**SŁOWA KLUCZOWE:** sfalszowane produkty lecznicze; jakość produktów leczniczych; inhibitory PDE-5

Article is published under the CC BY license.

#### 1. Wstęp

Bardzo ważnym kryterium stawianym produktom

leczniczym jest ich odpowiednia jakość, w tym zgodna z obowiązującymi normami zawartość zanieczyszczeń [1]. Jakość produktu leczniczego oraz wszystkich substancji,

z których powstaje, począwszy od substancji czynnej - API (*Active Pharmaceutical Ingredient*), jak i substancji pomocniczych, a kończąc na postaci leku, wpływa na profil jego bezpieczeństwa dla pacjenta oraz skuteczność terapii. W związku z tym, tak ważne jest kontrolowanie jej już od początku procesu powstawania produktu leczniczego. Istnieją wytyczne dla przemysłu oraz wytyczne farmakopealne, do których muszą się stosować producenci farmaceutyków oraz farmaceuci przygotowujący lek apteczny oraz recepturowy [2, 3]. Wytyczne takie ustalane są przez ICH, czyli Międzynarodową Radę Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use*). Umieszczone są również w aktualizowanych co pewien czas wersjach Farmakopei Polskiej oraz Europejskiej. Określają one badania, które powinny być wykonywane na poszczególnych etapach powstawania produktu, by spełniał on normy jakościowe [2, 3]. Niestety w przypadku produktów leczniczych sfalszowanych i nielegalnie wprowadzanych na rynek, wymagania dotyczące ilości zanieczyszczeń nie są w żaden sposób kontrolowane.

## 2. Systemy zarządzania jakością produktu leczniczego

Wielu autorów podejmowało się zdefiniowania pojęcia jakości, jednakże ze względu na mnogość dziedzin i dyscyplin, której może ono dotyczyć, trudno byłoby wybrać spośród nich jedną właściwą definicję. W kontekście zapewnienia jakości produktu leczniczego trafne mogą okazać się dwie definicje - definicja B.A. Dubowikowa, która przedstawia jakość wyrobu przemysłowego jako „całokształt właściwości określających jego przydatność do użytkowania zgodnie z przeznaczeniem” oraz definicja określona przez Międzynarodową Organizację Normalizacyjną (*International Organization for Standardization*) w normie ISO 9000 jako „stopień, w jakim zbiór inherentnych właściwości spełnia wymagania” [4]. Ze względu na fakt, iż konsument lub pacjent, który zażywa produkt leczniczy nie jest w stanie samodzielnie ocenić jego jakości, pełna odpowiedzialność za to spoczywa na wytwórcy oraz organach regulacyjnych działających na poziomie krajowym i międzynarodowym. W celu zapewnienia bezpieczeństwa, skuteczności oraz wysokiej jakości produktów leczniczych przemysł farmaceutyczny jest regulowany przez szereg przepisów i wytycznych. Ich źródłem jest nie tylko obowiązujące w danym kraju prawo, lecz również przepisy międzynarodowe oraz wytyczne.

Mając na uwadze definicję wytwórcy zawartą w regulującej rynek farmaceutyczny w Polsce Ustawie z dnia 6 września 2001 roku Prawo Farmaceutyczne „wytwórcą jest przedsiębiorca, który na podstawie zezwolenia wydanego przez upoważniony organ wykonuje co najmniej jedno z działań (...) prowadzących do powstania produktu leczniczego, w tym zakup i przyjmowanie w miejscu wytwarzania materiałów używanych do produkcji, produkcja, dopuszczanie do kolejnych etapów wytwarzania, w tym pakowanie lub przepakowywanie oraz magazynowanie i dystrybucja wytwarzanych produktów leczniczych (...), a także czynności kontrolne związane z tymi działaniami” [5]. Obowiązek zapewnienia jakości produktu leczniczego musi być spełniany na każdym

z wymienionych etapów wytwarzania. Źródłem zasad, których stosowanie zapewnia uzyskanie produktu o odpowiedniej jakości jest wprowadzona na mocy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 roku Dobra Praktyka Wytwarzania (*Good Manufacturing Practice; GMP*), a na poziomie europejskim Dyrektywa Komisji Europejskiej 2003/94/EC. Zasady GMP zobowiązują wytwórcę m.in. do:

- opracowania i stosowania systemu zapewnienia jakości;
- zatrudnienia wyłącznie wykwalifikowanych i kompetentnych pracowników, którzy będą zdolni prowadzić procesy wytwarzania tak, by prowadziły do otrzymania produktu odpowiedniej jakości;
- takiej organizacji pomieszczeń i urządzeń, aby ryzyko pomyłek wynikające z ich użytkowania lub wprowadzenia zanieczyszczeń krzyżowych do produktu leczniczego było ograniczone do minimum;
- walidacji co najmniej krytycznych etapów procesu;
- prowadzenia działu kontroli jakości materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i produktów końcowych [6].

Nadzór nad jakością produktu leczniczego nie kończy się jednak z chwilą zakończenia ostatniego etapu wytwarzania. Na mocy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2015r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej, na podstawie Wytycznej Komisji Europejskiej 2013/C 343/01, zostały bowiem wprowadzone zasady regulujące działanie przedsiębiorstw prowadzących obrót hurtowy produktami leczniczymi, zgodnie z którymi również one muszą opracować i wdrożyć zasady zarządzania ryzykiem i system jakości, np. zapewnić ochronę produktów leczniczych przed szkodliwym wpływem światła, temperatury i wilgoci. Określone zasady kwalifikacji dostawców i odbiorców gwarantują natomiast, że nie zostanie przerwany legalny łańcuch dystrybucji produktów leczniczych [7].

Choć przywołane powyżej rozporządzenia regulują jedynie rynek farmaceutyczny na terenie Polski, analogiczne regulacje dotyczące dobrych praktyk zostały wprowadzone na terenie wszystkich krajów Unii Europejskiej, Stanów Zjednoczonych, Japonii, Australii, Kanady, Izraela, Nowej Zelandii i Szwajcarii. Państwa te są bowiem stronami porozumień o wzajemnym uznaniu (*Mutual Recognition Agreements, MRAs*), co stanowi zapewnienie dla organów regulacyjnych tych krajów, że obowiązujące zasady GMP są co do zasady spójne. Ujednolicenie zasad i procedur nie tylko zapewnia obywatelom tych krajów dostęp do produktów leczniczych takiej samej jakości, lecz również ułatwia wprowadzanie i obrót na rynku międzynarodowym [8].

Ponadto źródłem standardów i wytycznych regulujących branżę farmaceutyczną na skalę międzynarodową są: Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*), Europejski Dyrektoriat Jakości Leków (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*), Międzynarodowa Konferencja Harmonizacji Wymagań Rejestracyjnych Leków Stosowanych u Ludzi (*The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*), Międzynarodowa

Organizacja Normalizacyjna (*International Organization for Standardization, ISO*), Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) [9].

Wytyczne ICH regulują funkcjonowanie przemysłu farmaceutycznego w obszarze jakości (*Quality*), bezpieczeństwa (*Safety*), badań klinicznych (*Efficacy*), dokumentacji, terminologii i innych (*Multidisciplinary*) [10]. Stanowią one m.in. podstawę do opracowania Wspólnego Dokumentu Technicznego (*Common Technical Document, CTD*), który zawiera informacje oraz wyniki badań dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego, dzięki czemu możliwa jest analiza korzyści i ryzyka z jego stosowania u ludzi. CTD stanowi podstawowy dokument aplikacji o dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich Unii Europejskiej, Japonii oraz Stanów Zjednoczonych [11]. W Polsce organem uprawnionym do wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu jest Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB). W kompetencji Prezesa Urzędu jest również kontrola systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, w tym identyfikacja i wykrywanie zmian w częstości występowania niepożądanych działań leków (*pharmacovigilance*) i raportowanie ich do prowadzonego przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency, EMA*) systemu EudraVigilance [12]. Systemy ciągłego monitorowania zapewniają nie tylko stały rozwój wiedzy na temat profilu bezpieczeństwa leku, lecz również pozwalają na szybkie wykrycie produktu, który trafił na rynek mimo niespełniania wszystkich wymagań jakościowych i tym samym może powodować częstsze niż zwykle występowanie działań niepożądanych.

Przykładem prawidłowej reakcji organów europejskich i krajowych było pojawienie się w 2018 r. zanieczyszczenia N-nitrozodimetyloaminą (NDMA) w wielu lekach na nadciśnienie tętnicze zawierających w składzie walsartan, wytwarzany przez chińską firmę farmaceutyczną (Zhejiang Huahai Pharmaceutical). EMA zarekomendowała wycofanie z obrotu wskazanych serii produktów i ustanowiła dla tego typu leków rygorystyczne wymogi produkcyjne. W efekcie Główny Inspektorat Farmaceutyczny wycofał z obrotu lek z substancją czynną od chińskiego wytwórcy [13]. Dzięki temu zdarzeniu opracowano sposoby badania produktów leczniczych i substancji czynnych pod kątem obecności nitrozoamin (NA), określono też grupy substancji czynnych, dla których może istnieć ryzyko ich wystąpienia. Zalecono wytwórcom tych substancji czynnych i produktów leczniczych wykonywanie badań pod kątem obecności tych zanieczyszczeń i zakazano stosowania tych produktów, w których obecność NA przekracza dopuszczalne limity [14]. Wielu producentów zmieniło wówczas procesy technologiczne wytwarzania substancji czynnych, tak aby uniknąć ryzyka powstawania nitrozoamin w procesie produkcyjnym. Wprowadzono również nowe farmakopealne normy poziomu tych związków w substancjach czynnych i produktach leczniczych [15].

### 3. Metody zapewnienia jakości produktu leczniczego

Zarządzanie jakością to wszystkie działania przedsiębiorstwa, które poprzez planowanie, sterowanie i kontrolowanie procesu powstawania produktu mają na

celu stałe utrzymanie jego jakości. Istotą każdego systemu jakości jest ciągłe doskonalenie procesu [16]. Podstawą do budowania systemu zarządzania jakością są normy ISO serii 9000, na które składają się 4 normy podstawowe: ISO 9000:2015 (podstawy i terminologia związana z zarządzaniem jakością), ISO 9001:2015 (wymagania stawiane systemom zarządzania jakością), ISO 9004:2009 (podejście do rozwoju w kontekście zarządzania jakością), ISO 19011:2011 (audytowanie systemów zarządzania jakością) [17]. Normy ISO 9001 są uniwersalne i mogą być wdrożone przez organizacje każdej branży. Ich celem jest zapewnienie stabilności i powtarzalności procesów, efektem których jest uzyskanie produktów o niezmiennie wysokiej jakości. Osiągnięcie tego celu jest możliwe poprzez określenie zrozumiałych procedur postępowania, przypisanie poszczególnych zadań i odpowiedzialności osobom kompetentnym i odpowiednio przeszkolonym, sprawny obieg informacji oraz komunikacja, zapewnienie spójności pomiarowej, określenie wymagań (m.in. prawnych), którym musi sprostać produkt, stałe monitorowanie określonych parametrów jakości produktu oraz efektów działania i skuteczności systemu zarządzania jakością. Zarządzanie jakością według normy ISO 9001 powinno odbywać się w oparciu o analizę ryzyka [18]. Zarządzanie ryzykiem jakości polega na zidentyfikowaniu, oszacowaniu, kontroli i - jeśli to konieczne - redukcji czynników, które zagrażają jakości produktu w trakcie procesu produkcyjnego. Co istotne, powinien być to proces ciągły, stale aktualizowany, doskonały, rewidowany i poddawany okresowej ocenie w całym cyklu życia produktu poprzez identyfikację, redukcję i kontrolę źródeł zmienności [19].

Kwestia opracowania i stosowania systemu zarządzania jakością i ryzykiem pojawia się w wymaganiach stawianych przez GMP i Dobrą Praktykę Dystrybucyjną (*Good Distribution Practice, GDP*). Dokumentacja dotycząca zarządzania ryzykiem jakości powinna zawierać strategię kontroli ryzyka, listę krytycznych parametrów procesu (*Critical Process Parameters, CPP*), których zmienność może mieć bezpośredni wpływ na jakość, bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność produktu leczniczego - w związku z tym muszą być stale monitorowane, oraz krytycznych atrybutów produktu (*Critical Quality Attributes, CQA*), czyli wszystkich cech fizycznych, chemicznych, biologicznych i mikrobiologicznych, które ze względu na bezpośredni wpływ na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu muszą być zgodne z zatwierdzonym limitem [20]. Narzędziami wykorzystywanymi w procesie zarządzania ryzykiem są m.in. system analizy zagrożeń i krytycznych punktów kontroli (*Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP*), analiza rodzajów i skutków możliwych błędów (*Failure Mode and Effects Analysis, FMEA*) [21] oraz diagram Ishikawy, który obrazuje związki przyczynowo-skutkowe i wzajemne zależności wszystkich składowych i etapów procesu wytwarzania produktu. Diagram ten może więc zostać wykorzystany do zmapowania procesu produkcyjnego, w którym należy zidentyfikować wszystkie operacje jednostkowe, ich parametry i krytyczność wpływu na jakość produktu. Nad przygotowaniem takiego diagramu, jak również opracowaniem całego systemu zarządzania ryzykiem jakości, powinien pracować interdyscyplinarny zespół

specjalistów. Wyodrębnia się sześć głównych czynników mających znaczący wpływ na przebieg procesu i jakość finalnego produktu: człowiek (wiedza, kompetencje, doświadczenie, motywacja, przyzwyczajenia pracowników), maszyny (bezpieczeństwo, wydajność, awaryjność, parametry, możliwości stosowanych maszyn), metody (wdrożone procedury, instrukcje i zasady stosowane podczas procesu produkcyjnego), materiały (jakość i właściwości wykorzystywanych surowców i materiałów), zarządzanie (organizacja pracy, przewodzenie, komunikacja, kontrola otoczenia, środowisko pracy) [16].

#### 4. Nadzór nad jakością produktów leczniczych w Polsce

Nadzór nad jakością produktów leczniczych w Polsce sprawuje Państwowa Inspekcja Farmaceutyczna (PIF), która oprócz kontroli warunków transportu, przechowywania, wytwarzania i obrotu produktami leczniczymi, kieruje również produkty lecznicze po raz pierwszy dopuszczone do obrotu oraz te przewidziane w ramach Państwowej Kontroli Planowej do badań jakościowych w jednym z Państwowych Laboratoriów Kontroli Produktów Leczniczych (*Official Medicines Control Laboratory*, OMCL). Jeśli zaistnieją uzasadnione podejrzenia, że produkt leczniczy nie odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom, Główny Inspektor Farmaceutyczny może wstrzymać lub wycofać z obrotu określone serie produktu leczniczego na terenie całego kraju, natomiast decyzja wydana przez Wojewódzkiego Inspektora Farmaceutycznego obowiązuje na terenie odpowiedniego województwa [22]. W obszarze kontroli wytwarzania produktów leczniczych działają Inspektorzy ds. wytwarzania, którzy nie rzadziej niż raz na trzy lata przeprowadzają inspekcje planowe, sprawdzające stosowanie się przez wytwórcę do zasad GMP. Główny Inspektor Farmaceutyczny natomiast wydaje lub cofa zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych i substancji czynnych oraz po przeprowadzeniu stosownej inspekcji może wydać certyfikat Dobrej Praktyki Wytwarzania, który poświadcza zgodność warunków wytwarzania z zasadami GMP. Informacje te przekazywane są do europejskiej bazy EudraGMDP [23].

#### 5. Zanieczyszczenia w produktach leczniczych - definicje, regulacje, problematyka

Oceniając jakość produktów leczniczych, należy ustalić przede wszystkim tożsamość API, a także wykonać badania zawartości ewentualnych zanieczyszczeń, czystości mikrobiologicznej oraz oznaczyć zawartość poszczególnych składników [3, 24]. Jeśli badania te przebiegną pozytywnie, a wyniki badań będą mieściły się w określonych normach, można ubiegać się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W przypadku, gdy produkty lecznicze są nielegalnie wprowadzane na rynek, oznacza to, iż takiego pozwolenia nie uzyskały. Ponadto produkty niespełniające wymagań jakościowych mogą zawierać znaczną ilość zanieczyszczeń, które mogą powstawać na każdym etapie produkcji. W przypadku produkcji przemysłowej już na etapie opracowywania procesu należy przewidzieć możliwe produkty procesu, w których ryzyko zanieczyszczenia może być zwiększone, a następnie odpowiednio taki proces kontrolować. Niektóre rodzaje zanieczyszczeń są możliwe do przewidzenia na podstawie wcześniejszych doświadczeń

osoby odpowiedzialnej za przebieg procesu produkcyjnego, a niektóre mogą pojawić się po raz pierwszy [24].

W module 3 Wspólnego Dokumentu Technicznego - CTD (*Quality*) dotyczącym jakości substancji czynnej (rozdział 3.2.S znany jako *Active Substance Master File*, ASMF) oraz produktu leczniczego (rozdział 3.2.P. ASMF), opisano nie tylko szczegółowe dane dotyczące tożsamości, charakterystyki, wytwarzania, walidacji metod analitycznych i stabilności API, lecz również zidentyfikowanych zanieczyszczeń produktu [25]. Zalecenia dotyczące minimalizowania ryzyka płynącego z obecności zanieczyszczeń w nowych substancjach czynnych oraz produktach leczniczych zawarte są w wytycznych ICH. Szczególnie istotny jest punkt Q3 [30] (Q jako skrót od ang. *quality*, czyli jakość), dotyczący w części Q3A - nowych substancji leczniczych, Q3B - nowych produktów leczniczych, Q3C - rozpuszczalników oraz Q3D - zanieczyszczeń elementarnych [26].

Jako zanieczyszczenie produktu leczniczego ICH definiuje każdy jego składnik, który nie jest substancją czynną lub pomocniczą występującą w formulacji, natomiast jako zanieczyszczenie substancji aktywnej - każdą znajdującą się w niej substancję niebędącą API. W wytycznych określone są progi, po przekroczeniu których zanieczyszczenie znajdujące się w produkcie leczniczym lub API powinno zostać oznaczone ilościowo (próg wykazywania; *reporting threshold*), zidentyfikowane (próg identyfikacji; *identification threshold*) lub należy określić jego bezpieczeństwo (próg kwalifikacji; *qualification threshold*). Wartości tych poziomów zależą od maksymalnej dziennej dawki API zawartej w produkcie leczniczym i przedstawione są w Tabeli 1 dla produktu leczniczego i Tabeli 2 dla substancji czynnej [27, 28].

**Tabela 1.** Wartości graniczne zawartości zanieczyszczeń w produkcie leczniczym zgodnie z wytyczną ICH Q3B (R2).

Poziom	Maksymalna dzienna dawka API	Wartość graniczna *
Próg wykazywania	≤ 1 g	0,1%
	> 1g	0,05%
Próg identyfikacji	< 1 mg	1,0% lub 5 µg
	1 mg - 10 mg	0,5% lub 20 µg
	> 10 mg - 2 g	0,2% lub 2 mg
Próg kwalifikacji	> 2 g	0,1%
	< 10 mg	1,0% lub 50 µg
	10 mg - 100 mg	0,5% lub 200 µg
	> 100 mg - 2 g	0,2% lub 3 mg
	> 2 g	0,15%

\* Wartość graniczna wyrażana jest jako procent zawartości API w produkcie lub maksymalna dzienna dawka. Wybór wyższej wartości granicznej musi być uzasadniony i nie może stwarzać ryzyka dla zdrowia.

**Tabela 2.** Wartości graniczne zawartości zanieczyszczeń w substancji czynnej zgodnie z wytyczną ICH Q3A (R2).

Maksymalna dzienna dawka	Próg wykazywania	Próg identyfikacji	Próg kwalifikacji
≤ 2 g	0,05%	0,10% lub 1,0 mg *	0,15% lub 1,0 mg *
> 2 g	0,03%	0,05%	0,05%

\* Wartość graniczna wyrażana jest jako procent zawartości API w produkcie lub maksymalna dzienna dawka. Wybór wyższej wartości granicznej musi być uzasadniony i nie może stwarzać ryzyka dla zdrowia.

W przypadku gdy zawartość zanieczyszczenia przekracza granicę progu kwalifikacji i istnieją dowody, że w obecnym stężeniu stanowi ono zagrożenie dla zdrowia i życia, powinno ono zostać bezwzględnie zmniejszone do bezpiecznego poziomu. Nie zawsze są jednak dostępne dane na temat jego bezpieczeństwa, wówczas wytwórca jest zobowiązany przeprowadzić badania toksykologiczne oraz genotoksyczności, określić populację potencjalnych pacjentów oraz okres przez który mogą być oni narażeni na zanieczyszczenie i na tej podstawie oszacować bilans korzyści i ryzyka dla zdrowia. Jedynie w przypadku braku istotnych efektów klinicznych, ryzyko związane z przyjmowaniem produktu leczniczego zawierającego takie zanieczyszczenie może zostać zaakceptowane [27].

**Tabela 3.** Maksymalne dzienne spożycie (*Total Daily Intake*; TDI) zanieczyszczeń genotoksycznych w produkcji leczniczym w zależności od ich liczby i czasu trwania terapii zgodnie z wytyczną ICH M7(R1).

Liczba zanieczyszczeń w produkcie	Maksymalne dzienne spożycie [µg/dzień] w zależności od czasu trwania terapii			
	≤ 1 msc.	> 1 - 12 msc.	> 1 - 10 lat	> 10 lat
1-2	120	20	10	1,5
≥ 3	120	60	30	5

Rozpuszczalniki organiczne są wykorzystywane w procesie syntezy API i substancji pomocniczych, oczyszczania ich (np. krystalizacja) czy też uzyskiwania postaci leku (np. otoczki tabletek, lepiszcze granulatu). Muszą być one odpowiednio dobrane nie tylko ze względu na ich wpływ na wydajność przeprowadzanych procesów, lecz również z powodu ich potencjalnej lub udowodnionej toksyczności oraz trudności w całkowitym wyeliminowaniu ich z produktu końcowego [31, 32]. W wytycznej ICH Q3C (R6) rozpuszczalniki zostały podzielone na klasy w zależności od stopnia ich toksyczności:

- klasa 1 - rozpuszczalniki, które wykazują działanie kancerogenne lub stanowią zagrożenie dla środowiska; można je wykorzystać podczas produkcji farmaceutyków wyłącznie jeśli nie ma możliwości ich zastąpienia. Do tej klasy zalicza się m.in. benzen, tetrachlorometan, dichloroetan, trichloroetan;

- klasa 2 - rozpuszczalniki, których użycie należy ograniczać ze względu na prawdopodobne działanie kancerogenne, neurotoksyczne, teratogenne; m.in. acetonitryl, cykloheksan, metanol, chloroform, chlorobenzen;

- klasa 3 - rozpuszczalniki o niskim potencjale toksyczności; m.in. aceton, butanol, etanol, eter etylowy, kwas mrówkowy;

- rozpuszczalniki nieklasyfikowane - brak danych na temat ich toksyczności; m.in. izooktan, eter izopropylowy, kwas trichlorooctowy.

Dopuszczalna zawartość pozostałości rozpuszczalników klasy 1 została ustalona na poziomie 2 ppm, 4 ppm, 5 ppm, 8 ppm, 1500 ppm odpowiednio dla benzenu, czterochloru węgla, 1,2-dichloroetanu, 1,1-dichloroetanu i 1,1,1-trichloroetanu. W przypadku rozpuszczalników klasy 2 dopuszczalne stężenie ustala się na podstawie dopuszczalnego dziennego narażenia (*Permitted Daily Exposure*, PDE), które z kolei wynika z wartości najwyższego stężenia substancji, dla którego nie obserwuje się działania niepożądanego (*No-Observed-Adverse-Effect Level*, NOAEL) lub najniższego stężenia, które wywołuje widoczne efekty niepożądane (*Lowest-Observed-Adverse-Effect Level*, LOAEL). Badania analityczne zawartości pozostałości rozpuszczalników klasy 1 i 2 muszą być rutynowo przeprowadzane, nawet jeśli są one stosowane jedynie w początkowych etapach syntezy API [33]. Oznaczenie to można pominąć jeśli na początkowych etapach stosowane są wyłącznie rozpuszczalniki klasy 3.

Klasyfikacji zostały poddane również elementarne zanieczyszczenia nieorganiczne, które na etapie produkcji API pełnią rolę katalizatorów. Mogą one pojawić się jako efekt interakcji reagentów z maszynami procesowymi lub na skutek zastosowania wody o nieodpowiedniej czystości. Klasyfikacji tej dokonano na podstawie ryzyka toksyczności, jakie wykazują oraz prawdopodobieństwa pojawienia się ich w produkcie końcowym. Do klasy 1 należą metale o największej toksyczności (As, Cd, Hg, Pb), które nie powinny być wykorzystywane do produkcji farmaceutyków, a jeśli jest to niemożliwe - ich użycie powinno zostać ograniczone do niezbędnego minimum. Do klasy 3 należą metale o stosunkowo niskiej toksyczności (Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn). Tak jak w przypadku pozostałości rozpuszczalników, limit zanieczyszczeń ustala się na podstawie PDE [34].

Zarówno substancja czynna, substancje pomocnicze jak i gotowy produkt leczniczy muszą posiadać specyfikację przygotowaną zgodnie z wytyczną ICH Q6A i zatwierdzoną przez odpowiedni organ dopuszczający produkt na rynek. Znajdują się w niej m.in. kryteria akceptacji warunkujące odpowiednią jakość i bezpieczeństwo produktu końcowego, w tym wartości graniczne dla zanieczyszczeń oraz opis i walidacja metod analitycznych umożliwiających ich oznaczenie [35]. Ponadto w kolejnym dokumencie ICH Q11 wskazane jest, że zanieczyszczenia stanowią czynnik krytyczny dla jakości API i produktu leczniczego (*Critical Quality Attributes*; CQAs), dlatego powinny być one zidentyfikowane już na etapie rozwoju procesu wytwarzania, kryteria akceptacji dla nich ustalone, a wiedza o nich stale poszerzana w całym cyklu rozwoju produktu [36]. Tworzenie profilu zanieczyszczeń dla API i produktu leczniczego umożliwi prowadzenie skutecznej kontroli jakości, prowadzenie badań nad bezpieczeństwem toksykologicznym produktu, a profil ten może być wykorzystany jako wskaźnik homogenności produkowanych szarż [37].

Ponadto zanieczyszczenia mogą być wprowadzone do produktu leczniczego na etapie przygotowywania formulacji i tworzenia postaci leku. Ich źródłem mogą być nie tylko substancje pomocnicze, lecz również wykorzystywanie nieodpowiednich w stosunku do składników formulacji metod np. wymagających podwyższonej temperatury (substancje termolabilne), narażających składniki na wilgoć (substancje higroskopijne i ulegające hydrolizie), zmiany pH czy wprowadzenie zanieczyszczeń mikrobiologicznych [38].

Mimo tego, że wytyczne ICH Q3A(R2) i Q3B(R2) odnoszą się do nowych substancji czynnych i leków, zgodnie z Dyrektywą 2001/83/EC z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, produkty generyczne muszą spełniać te same wymagania jakościowe. Ponadto wartości graniczne dla zanieczyszczeń (próg wykazywania, identyfikacji i kwalifikacji) przyjmują takie same wartości w monografii Farmakopei Europejskiej „*Substances for pharmaceutical use*” co w wymienionych wytycznych ICH. Wytwórca produktu generycznego jest również zobowiązany do przedstawienia w dossier rejestracyjnym profilu zanieczyszczeń, porównania go z profilem produktu referencyjnego oraz wykazania jego bezpieczeństwa z uwzględnieniem potencjalnego efektu farmakologicznego i toksycznego [39,40]. Oprócz wytycznych ICH źródłem informacji na temat wymagań jakościowych stawianych przed generycznymi API są monografie Farmakopei Europejskiej lub narodowe, które sporządzane są na podstawie dokumentacji produktu oryginalnego. Jednakże wiele starych monografii, opracowanych przed wprowadzeniem obowiązujących wytycznych, odnosi się do technik analitycznych, które nie pozwalają na wykrycie zanieczyszczeń obecnych w niewielkich stężeniach, jak np. chromatografia cienkowarstwowa (*Thin Layer Chromatography*, TLC). Wówczas należy uznać za nadrzędne zapisy monografii Farmakopei „*Substances for pharmaceutical use*” oraz „*Control of impurities in substances for pharmaceutical use*”, które są zgodne z aktualnymi wytycznymi [41].

## 6. Definicje sfalszowanego produktu leczniczego

Falszowanie produktów leczniczych jest zjawiskiem narastającym. Przyczynia się do tego m.in. brak uniwersalnej definicji leku sfalszowanego, powodując trudności w wykrywaniu przestępstw farmaceutycznych. Istnieje kilka definicji, wśród których najczęściej używana jest ta zaproponowana przez WHO. Mianem leków sfalszowanych określa ona: „*leki rozmyślnie i w celu wprowadzenia w błąd niewłaściwie oznakowane pod względem składu i/lub źródła pochodzenia. Falszowanie może dotyczyć produktów oryginalnych oraz generycznych, a sfalszowane produkty mogą zawierać właściwe substancje aktywne, niewłaściwe substancje, brak substancji aktywnych, nieprawidłową ilość substancji aktywnych, lub posiadać sfalszowane opakowanie*” [42].

Jeżeli chodzi o polskie stanowisko w tej kwestii, to w Ustawie z dnia 6 września 2001 roku Prawo Farmaceutyczne, w art. 2 pkt. 38a widnieje następująca definicja sfalszowanego produktu leczniczego:

„(...) sfalszowanym produktem leczniczym - jest produkt leczniczy, z wyłączeniem produktu leczniczego z niezamierzoną wadą jakościową, który został fałszywie przedstawiony w zakresie:

- a) tożsamości produktu, w tym jego opakowania, etykiety, nazwy lub składu w odniesieniu do jakichkolwiek składników, w tym substancji pomocniczych, oraz mocy tych składników,
- b) jego pochodzenia, w tym jego wytwórcy, kraju wytworzenia, kraju pochodzenia lub podmiotu odpowiedzialnego, lub
- c) jego historii, w tym danych i dokumentów dotyczących wykorzystanych kanałów dystrybucji”.

Definicja ta jest tożsama z dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/62/UE z 8 czerwca 2011 roku. Zgodnie z polskim tłumaczeniem tej dyrektywy ang. „*counterfeit medicine*” to lek podrobiony, czyli naruszający prawa własności intelektualnej i zarejestrowanego znaku towarowego, zaś ang. „*falsified medicines*” to lek sfalszowany, zaprojektowany tak, aby imitować prawdziwy lek [43].

Natomiast lek nielegalny to lek, który nie został dopuszczony do obrotu na terenie danego kraju, oraz lek, który został dopuszczony do obrotu na terenie danego kraju, ale jest sprzedawany w miejscach do tego nieuprawnionych.

Leki sfalszowane i nielegalne nie powinny być mylone z lekami substandardowymi (ang. *substandard medicines*). Według definicji WHO z 2010 roku „*leki substandardowe nazywane również lekami niespełniającymi specyfikacji (ang. „out of specification” OOS) są to autoryzowane produkty medyczne, które nie spełniają standardów jakości lub specyfikacji, lub obu*” [44]. Wytworzone są one legalnie przez autoryzowanego producenta, ale mają one niezamierzone wady jakościowe, które mogą być spowodowane brakiem odpowiednich systemów zapewnienia jakości czy stosowania zasad wynikających z GMP [44]. Przykładem produktów substandardowych mogą być przeterminowane lub przechowywane w zbyt wysokiej temperaturze szczepionki, antybiotyki oraz leki przeciwmalaryczne [45].

## 7. Falszowanie produktów leczniczych - problematyka

Niestety z roku na rok na świecie obserwuje się stały wzrost liczby raportowanych przypadków wprowadzania na rynek sfalszowanych produktów leczniczych. Spowodowane jest to po części dużym wzrostem zapotrzebowania na leki, szczepionki i inne produkty medyczne. W aptekach obserwujemy wysokie ceny leków, a także brak dostępności niektórych z nich. Czynniki te powodują wzrost zainteresowania sprzedażą leków prowadzoną przez Internet, często przez nielegalne apteki, co z kolei sprzyja rozwojowi procederu falszowania produktów leczniczych. WHO szacuje, że w krajach średnio rozwiniętych około 10% produktów leczniczych jest sfalszowanych, a w przypadku leków sprzedawanych przez Internet wynik ten sięga aż 50% [46]. Falszowane mogą być zarówno leki oryginalne, jak i generyczne, obejmujące zakresem produkty od tanich leków przeciwbólowych, poprzez leki stosowane w zaburzeniach erekcji, steroidy anaboliczno-androgenne, antybiotyki, leki przeciw-malaryczne czy



bardzo drogie leki przeciwnowotworowe [47].

Aktualnych danych dotyczących problemu rozpowszechnienia leków sfalszowanych dostarcza nam Instytut Bezpieczeństwa Farmaceutycznego (*Pharmaceutical Security Institute*, PSI). Jest to znajdująca się w Waszyngtonie organizacja non-profit, założona w 2002 roku przez 14 firm farmaceutycznych. Obecnie w skład członków PSI wchodzi 37 producentów farmaceutycznych z różnych krajów. Instytut ten rozwinął system identyfikacji fałszerstw (*Counterfeiting Incident System*, CIS), który ułatwia określenie zasięgu zjawiska fałszowania produktów leczniczych. Instytucja ta pomaga również w koordynowaniu przeprowadzanych międzynarodowych dochodzeń w sprawie przestępstw farmaceutycznych [48]. Dzięki temu systemowi prowadzony jest rejestr incydentów fałszerstwa, kradzieży i nielegalnego obrotu produktami farmaceutycznymi na świecie. Informacje zbierane przez CIS pochodzą z różnych źródeł, m.in. zgłoszeń członków organizacji czy relacji w mediach [49]. Według danych PSI zgromadzonych w latach 2012 - 2022 (Rysunek 1) w 2022 roku zanotowano 6615 incydentów farmaceutycznych, co stanowi 10,5% wzrost w porównaniu z rokiem 2021. Z kolei między rokiem 2020 a 2021 wzrost ten był największy i wyniósł aż 38%. Należy jednak zaznaczyć, iż w roku 2020 zanotowano 4344 incydentów farmaceutycznych, co stanowiło 14,5% spadek w porównaniu do roku 2019. Jako prawdopodobną przyczynę tego zjawiska PSI podaje wpływ pandemii COVID-19 [50]. Pomijając rok 2020, między rokiem 2019 a 2021 również widać 18% wzrost liczby incydentów farmaceutycznych.

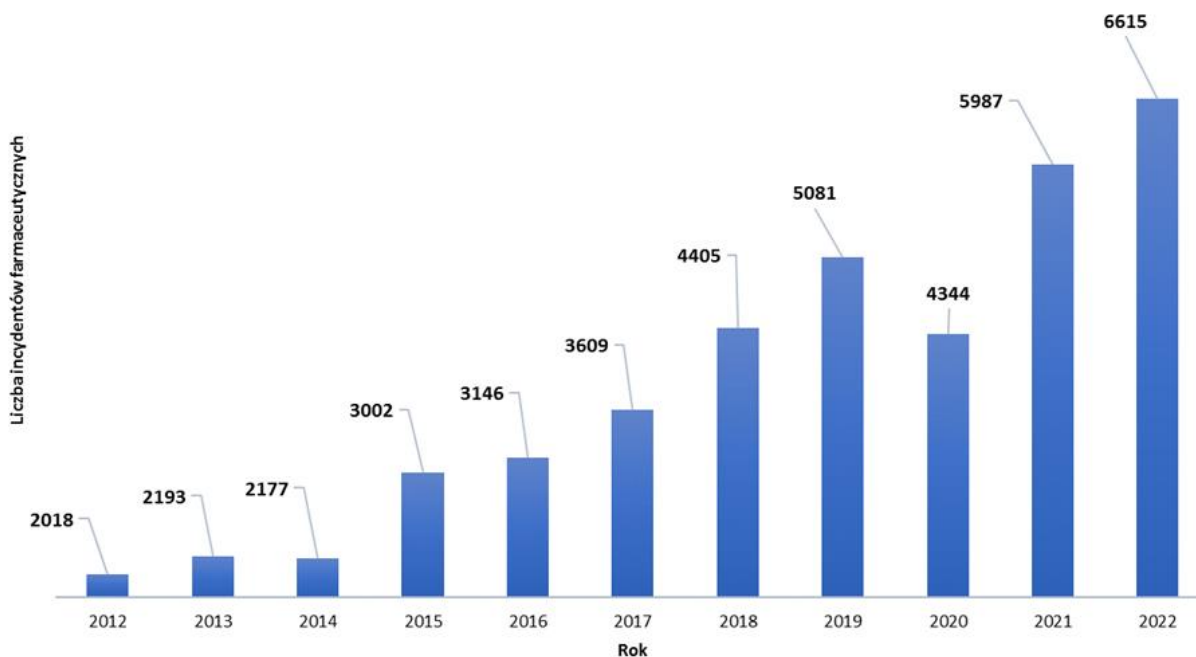
#### 8. Zagrożenia dla życia i zdrowia wynikające ze stosowania sfalszowanych i nielegalnych produktów leczniczych

Zadaniem leków jest ochrona zdrowia i życia ludzkiego. Fakt ten sprawia, iż produkcja, przechowywanie,

dystrybuowanie oraz stosowanie produktów leczniczych regulowane jest w szczególności i restrykcyjny sposób. Sfalszowane leki bardzo często produkowane są przez niewykwalifikowane osoby, w nieodpowiednich i niespełniających norm miejscach, niezgodnie z zasadami GMP. Dodatkowym problemem jest ich niewłaściwy sposób przechowywania i transportu. Dlatego też, nawet jeśli lek w swoim składzie będzie posiadał odpowiednią ilość substancji aktywnej, nie oznacza to, że będzie on bezpieczny w stosowaniu. Leki sfalszowane mogą zawierać niewłaściwą substancję czynną, właściwą substancję, ale w nieodpowiedniej ilości lub nie zawierać jej wcale. Prowadzenie leczenia nieskutecznymi, podrobionymi środkami leczniczymi, takimi jak np. antybiotyki, prowadzi do wzrostu oporności mikrobiologicznej drobnoustrojów. Kolejnym problemem związanym z przyjmowaniem sfalszowanych farmaceutyków jest brak możliwości przewidzenia ich potencjalnych interakcji z innymi lekami zażywanych przez pacjenta. Może to prowadzić do występowania różnych działań niepożądanych, a w skrajnych przypadkach nawet do śmierci. W wyniku takich szkodliwych działań leki sfalszowane podważają zaufanie pacjentów do systemów opieki zdrowotnej i ich pracowników, dostawców i sprzedawców oryginalnych leków oraz przemysłu farmaceutycznego jako całości.

#### 9. Jakość produktów leczniczych zawierających inhibitory PDE-5 w odniesieniu do leków sfalszowanych oraz produktów dostępnych w Internecie

W krajach uprzemysłowionych jedną z częściej fałszowanych grup produktów leczniczych stanowią leki stosowane w zaburzeniach erekcji zawierające inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (inhibitory PDE-5), takie jak sildenafil, tadalafil czy wardenafil. Produkty tego typu są bardzo często sprzedawane przez Internet, także jako nielegalne suplementy diety. Znajduje się w nich wiele



Rysunek 1. Liczba zanotowanych incydentów dotyczących fałszowania leków w latach 2012-2022, na podstawie danych PSI [50].

analogów strukturalnych oryginalnych substancji czynnych. Powszechne są analogi sildenafilu, takie jak: acetyldenafil, hydroksyacetyldenafil, dimetylsildenafil, tadalafilu - aminotadalafil, a także analog wardenafilu - pseudowardenafil. Obecnie zidentyfikowanych jest już ponad 60 różnych analogów inhibitorów PDE-5 [51], których struktury chemiczne potwierdzono wykorzystując techniki spektroskopowe: magnetyczny rezonans jądrowy (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) i spektrometrię mas (*Mass Spectrometry*, MS) [52]. Substancje te charakteryzują się podobną strukturą chemiczną oraz kierunkiem działania w porównaniu do związków występujących w oryginalnych produktach, jednak nie jest znana ich skuteczność ani profil bezpieczeństwa. Często ze względu na złe warunki wytwarzania mogą one zawierać zanieczyszczenia oraz być toksyczne [53]. Inhibitory PDE-5, stosowane głównie w leczeniu zaburzeń erekcji, są również zażywane w celach rekreacyjnych i spotęgowania doznań seksualnych. Wówczas łączy się je z ekstazy, ketaminą, amfetaminą czy też kokainą [54].

Zgodnie z danymi dostępnymi w raporcie oceniającym EMA oryginalnego produktu leczniczego Viagra®, zawierającego jako substancję czynną sildenafil (cytrynian sildenafilu), wszystkie obecne w nim zanieczyszczenia są poniżej poziomu identyfikacji (0,2%) [55]. Zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej ocenę jakości produktów zawierających sildenafil dokonuje się poprzez przeprowadzenie analizy metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją UV (*High Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet*, HPLC-UV), dzięki której można potwierdzić obecność i określić zawartość substancji innych niż API. Na podstawie badania autorstwa Veronin et al. możemy jednak wnioskować, że w przypadku badania sfalszowanych produktów leczniczych nie jest to metoda wystarczająca. W badaniu analizie poddano 14 zakupionych przez Internet generycznych produktów i porównano je z produktem oryginalnym Viagra®. Celem badania było m.in. zidentyfikowanie i określenie poziomu zanieczyszczeń (A, B, C i D) sildenafilu. Zanieczyszczenie A zostało wykryte we wszystkich próbkach, a zanieczyszczenie D tylko w przypadku dwóch próbek. Zanieczyszczenia te nie przekraczały progu kwalifikacji ICH. W czterech z 14 próbek wykryto zanieczyszczenie B obecne w stężeniu powyżej progu kwalifikacji, a w przypadku dwóch z nich granica ta została przekroczona sześciokrotnie. Z kolei zanieczyszczenie C powyżej progu kwalifikacji wykryto w ośmiu próbkach, a w czterech z nich dopuszczalny limit został przekroczony ponad trzykrotnie. W pozostałych sześciu próbkach limit zanieczyszczeń nie został przekroczony, jednakże ich stężenie i tak było wyższe w porównaniu z produktem oryginalnym [56]. Nieprzeprowadzenie przez autorów dodatkowych badań analitycznych uniemożliwia dokonanie oceny bezpieczeństwa stosowania zanieczyszczonych produktów.

W latach 2005 - 2009 firma Pfizer przebadła 2383 próbek przedstawianych jako Viagra®, skonfiskowanych przez *Medical Control Agency of the United Kingdom*. Zaledwie 10% z nich zawierało sildenafil w akceptowalnej ilości (90 - 110% wartości deklarowanej), a 25% nie zawierało go w ogóle. W niektórych próbkach wykryto również inne niż deklarowane substancje czynne - amfetaminę, kofeinę, paracetamol, metronidazol. W badanych próbkach udało się również zidentyfikować tusz drukarski użyty do zabarwienia otoczek tabletek

na charakterystyczny niebieski kolor [57]. Amfetamina wykryta w tych produktach najprawdopodobniej również pochodziła z nielegalnego źródła, co stwarza dodatkowe ryzyko narażenia na toksyczne zanieczyszczenia. Ponadto przyjmowanie amfetaminy prowadzi do uzależnienia psychicznego i fizycznego oraz wiąże się z groźnymi dla zdrowia działaniami niepożądanymi takimi jak: kołatanie serca, tachykardia, bóle wieńcowe czy agresywne zachowanie [58]. Z kolei nieświadome zażywanie paracetamolu jest niebezpieczne szczególnie dla osób z niewydolnością wątroby czy nerek [59].

Również analiza przeprowadzona przez Holenderski Instytut Zdrowia Publicznego (*The Dutch National Institute for Public Health and the Environment*) wykazała obecność w sfalszowanym produkcie o nazwie Viagra® innych niż sildenafil substancji czynnych - amfetaminy, chloramfenikolu, fluoksetyny, tadalafilu, johimbiny, kwasu gamma-aminomasłowego, kofeiny, L-argininy, chininy, a także analogów sildenafilu - homosildenafilu, hydroksyhomosildenafilu, acetildenafilu [60]. O niebezpieczeństwie płynącym ze stosowania sfalszowanych produktów zawierających analogi znanych substancji czynnych może świadczyć przypadek chińskiego młodego mężczyzny, u którego po zażyciu produktu na problemy z erekcją wystąpiła ataksja. Analiza składu produktu wykazała, że znajdowały się w nim analogi sildenafilu - acetildenafil, hydroksyacetyldenafil, hydroksyhomosildenafil i analog wardenafilu - piperidenafil [61].

Autorzy Patel et al. zwracają uwagę na ryzyko płynące ze stosowania w sfalszowanych produktach leczniczych analogów znanych substancji aktywnych nie tylko ze względu na zagrożenie dla zdrowia konsumenta, lecz również trudności w wykrywaniu ich za pomocą standardowych technik analitycznych, takich jak TLC i HPLC, które wymagają zastosowania standardu [62]. Dane dotyczące analogów strukturalnych sildenafilu, w tym drogi syntezy, są łatwo dostępne w dokumentacji patentowej, jednak właściwości farmakologiczne, farmakokinetyczne, ich toksyczność i siła działania nie są do końca przebadane. W większości przypadków są to substancje silnie działające, przeciwwskazane u osób ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, które dodatkowo mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta. Jeśli natomiast weźmiemy pod uwagę również półprodukty pochodzące z syntezy API oraz produkty jej rozpadu [63, 64], okaże się, że lista substancji, które potencjalnie mogą być obecne w niekontrolowanych produktach leczniczych pochodzących z czarnego rynku, jest znacznie dłuższa.

Z kolei badacze Trefi et al. wykorzystali technikę spektroskopii Ramana, spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego protonów (*Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*,  $^1\text{H}$  NMR) oraz technikę dyfuzyjnej spektroskopii NMR (*Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy*, DOSY  $^1\text{H}$  NMR) do określenia składu jakościowego formułacji sfalszowanych i oryginalnych produktów leczniczych. W badaniu skład siedmiu sfalszowanych preparatów zawierających tadalafil został porównany z produktem oryginalnym Cialis®. Oryginalne tabletki jako substancje pomocnicze zawierają: laktozę jednowodną, kroskarmelozę sodu, hydroksypropylocelulozę, stearynian magnezu, celulozę mikrokrystaliczną, laurylosiarczan sodu, w tym jako składniki otoczek:



laktozę jednowodną, hypromelozę, triacetynę, dwutlenek tytanu, żółcień żelazową (żółty barwnik) i talk. Tylko jedna z siedmiu przebadanych próbek posiadała skład zgodny z lekiem oryginalnym. Pozostałe preparaty nie zawierały wszystkich substancji. Zidentyfikowano natomiast: glikol polietylenowy, izopropanol, metyloparaben, propyloparaben, kwas cytrynowy, glikol polipropylenowy. Ilość substancji czynnej zgodną z deklarowaną na opakowaniu potwierdzono w sześciu badanych próbkach. W jednym preparacie, zamiast tadalafilu, potwierdzono obecność homosildenafilu i wardenafilu [65].

Metodę DOSY  $^1\text{H}$  NMR wykorzystali również Saleh et al. do badania produktów przedstawianych jako Viagra®. Oryginalny lek zawiera w swoim składzie cytrynian sildenafilu, celulozę mikrokrystaliczną, wodorofosforan sodu, kroskarmelozę sodu, stearynian magnezu oraz substancje tworzące otoczkę: hypromelozę, tlenek tytanu, laktozę, trioctan gliceryny i niebieski barwnik. W dwóch spośród 16 przebadanych sfalszowanych produktów wykryto metyloparaben, w 10 izopropanol, w trzech dietyloftalan, w pięciu glikol polietylenowy, a w jednej znaczną część substancji pomocniczych stanowiły cukry (sacharoza, mannitol), słodzik aspartam oraz mentol, których dodatek miał zapewnić poprawę smaku. W dwóch przebadanych produktach jako API zidentyfikowano mieszaninę homosildenafilu i wardenafilu, a w jednym z nich dodatkowo obecny był sildenafil w dawce subterapeutycznej [66].

Dobór substancji pomocniczych do formułacji leku nie jest przypadkowy - ma on m.in. zapewnić odpowiedni profil uwalniania substancji czynnej, tak więc niekontrolowane zmiany w tym zakresie mogą prowadzić do zbyt szybkiego uwolnienia API w organizmie, co może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, lub nadmiernego spowolnienia tego procesu, przez co może nie wystąpić efekt terapeutyczny. Niską jakością sfalszowanych produktów leczniczych wykazali również Deconinck et al., którzy porównali profile uwalniania produktów skonfiskowanych przez belgijską *Federal Agency for Medicines and Healthcare Products* z oryginalnymi produktami Viagra® oraz Cialis®. Spośród 18 sfalszowanych produktów zawierających sildenafil, żaden nie posiadał profilu uwalniania równoważnego z oryginalną Viagrą®, natomiast w przypadku tadalafilu jedynie trzy spośród 18 próbek wykazywały równoważność uwalniania *in vitro* z Cialis®. Oceny profili uwalniania dokonano poprzez wyznaczenie współczynnika podobieństwa  $f_2$ , który świadczy o podobieństwie profili uwalniania gdy jego wartość przyjmuje wartość bliską 100 (50-100), co oznacza, że w każdym punkcie czasowym procent uwolnienia API z produktu różni się nie więcej niż o 10% [67].

Dobrym przykładem ukazującym zagrożenie dla zdrowia i życia jakie mogą nieść nielegalne farmaceutyki jest przypadek 39-letniego Japończyka, który trafił do szpitala z powodu hipoglikemii. Podczas pobytu w szpitalu przyznał się, że przed wystąpieniem objawów zażył zakupiony przez Internet preparat wspomagający erekcję. Analiza składu preparatu wykazała, że zawierał on nie tylko sildenafil w subterapeutycznej dawce 7,7 mg, lecz również 122,7 mg glibenklamidu (pochodnej sulfonilomocznika stosowanej w leczeniu cukrzycy), co stanowiło 50-krotne przekroczenie zalecanej dziennej dawki [68].

Oznaczenie ilości i rodzaju zanieczyszczeń w sfalszowanych produktach leczniczych jest istotne nie tylko ze względu na możliwość oszacowania bezpieczeństwa stosowania tego typu produktów, lecz również, jak donoszą niektórzy autorzy, oznaczenie profilu zanieczyszczeń może okazać się pomocne w szybkiej i efektywnej weryfikacji autentyczności produktów leczniczych. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu analizy chemometrycznej, która wykorzystując metody matematyczne i statystyczne umożliwia ocenę i interpretację wielowymiarowych danych pomiarowych i wydobywanie z nich użytecznych informacji [69].

Ortiz et al. do stworzenia profilu zanieczyszczeń wykorzystali technikę ATR-FTIR łączącą spektroskopię osłabionego całkowitego odbicia (*Attenuated Total Reflectance*, ATR) ze spektroskopią fourierowską w podczerwieni (*Fourier-transform Infrared*, FTIR). Badacze podkreślają, iż wykorzystana przez nich metoda jest prosta, szybka i skuteczna oraz nie wymaga specjalnego przygotowania próbki do badania. Uzyskane widma cechują się jednak wysoką złożonością i trudnością w interpretacji, dlatego zastosowanie chemometrycznych metod analizy danych okazuje się niezbędne, aby z dużego zakresu uzyskanych danych wydobyć informacje o tym, czy badany produkt leczniczy jest sfalszowany czy oryginalny. Autorzy badania uzyskali widma spektroskopowe dla 28 oryginalnych i 70 sfalszowanych produktów Cialis® oraz 25 oryginalnych i 34 sfalszowanych produktów Viagra®. Wzięto pod uwagę głównie zakres daktyloskopowy (*fingerprint region*), który zawiera układ pasm charakterystycznych dla danej cząsteczki. Dzięki zastosowaniu analizy głównych składowych (*Principal Component Analysis*, PCA), szeroki, trudny do interpretacji zbiór uzyskanych danych został ograniczony do tzw. głównych składowych, które wykazywały między sobą istotną zmienność (dużą wariancję). Uzyskany dla zbadanych i przeanalizowanych próbek wykres ukazywał więc kilka grup punktów, przy czym w gruncie rzeczy jedna taka grupa to wszystkie podobne (skorelowane ze sobą) widma. Dzięki temu badacze mogli określić, która z próbek była produktem sfalszowanym, a która oryginalnym. Co więcej, w jednej grupie znalazły się sfalszowane próbki Cialis® i Viagra®, co może sugerować wspólne pochodzenie tych produktów (np. wytwarzanie przez tę samą grupę przestępczą) [70].

Inną metodą spektroskopową wykorzystaną do analizy sfalszowanych produktów leczniczych pod kątem obecności zanieczyszczeń jest fluorescencja rentgenowska (*X-Ray Fluorescence*, XRF). Pozwala ona na ilościowe i jakościowe oznaczenie składu pierwiastkowego badanej próbki, dzięki czemu uzyskane widmo może być analizowane samodzielnie pod kątem obecności metali ciężkich, jak i w porównaniu z widmem próbki referencyjnej, co w przypadku produktów sfalszowanych może umożliwić ich identyfikację. Ortiz et al. przebadali po cztery oryginalne produkty Cialis® i Viagra®, 33 próbki pochodzące z dziewięciu różnych generycznych produktów zawierających sildenafil i tadalafil oraz 18 sfalszowanych produktów Viagra® i 38 sfalszowanych produktów Cialis®, które pochodziły z sześciu różnych nielegalnych źródeł. Uzyskane widma różniły się pod względem ilościowego udziału pierwiastków S, Ca, Fe, Ti. W wyniku analizy PCA uzyskano siedem grup - A, B, C

odpowiadały produktom imitującym Cialis®, pochodzącym odpowiednio ze źródeł oznaczonych jako VI, I, V; D, E - odpowiadały produktom imitującym Viagrę®, pochodzących odpowiednio ze źródeł I i II oraz III i IV; G, F - odpowiadały oryginalnym i generycznym produktom leczniczym [71]. Tak samo jak w poprzednim badaniu wyniki sugerują więc, że produkty pochodzące z tego samego nielegalnego źródła mogą posiadać podobny profil zanieczyszczeń.

Sacré et al. wykorzystali metodę HPLC-UV/Vis do stworzenia profilu zanieczyszczeń dla 77 próbek sfalszowanych produktów zawierających sildenafil i 10 oryginalnych produktów leczniczych Viagra® oraz dla 44 sfalszowanych preparatów zawierających tadalafil i pięciu oryginalnych produktów leczniczych Cialis®. Uzyskane profile zanieczyszczeń zostały poddane transformacji logarytmicznej i analizie PCA, dzięki czemu wyniki oznaczeń próbek sfalszowanych zostały wyraźnie rozdzielone od oryginalnych, po czym zostały podzielone na zbiór treningowy i testowy za pomocą algorytmu Kennarda-Stone'a. Następnie badacze wykorzystali dwa modele klasyfikacyjne - k najbliższych sąsiadów (*k-Nearest Neighbour*, k-NN) oraz niezależne modelowanie analogii klas (*Soft Independent Modelling of Class Analogy*, SIMCA), w celu weryfikacji, czy na podstawie uzyskanych podczas analizy danych będzie możliwe odróżnienie produktu sfalszowanego od oryginalnego. W przypadku obydwu zestawów próbek (sfalszowany Cialis® i Viagra®) model k-NN okazał się w 100% przypadków poprawnie klasyfikować produkty oryginalne i sfalszowane. Test oparty na SIMCA okazał się mniej skuteczny - choć poprawnie klasyfikował produkty jako oryginalne, kilkakrotnie nie rozpoznał produktów sfalszowanych. Autorzy wnioskują, że metoda weryfikacji oryginalności produktu leczniczego na podstawie jego profilu zanieczyszczeń mogłaby zostać wykorzystana przez laboratoria zajmujące się rutynowo wykrywaniem sfalszowanych produktów leczniczych [72].

Dalsze badania w tym temacie prowadzili badacze Custers et al., którzy za pomocą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*, GC-MS) przeanalizowali zawartość pozostałości rozpuszczalników w sfalszowanych produktach Viagra® i Cialis®. W dwóch z 31 przebadanych preparatów zawierających sildenafil i w jednym z 35 zawierających tadalafil wykryto tetrachlorometan - rozpuszczalnik klasy 1, dla którego normy w przypadku preparatów z sildenafilem zostały przekroczone niemalże 2- i 12-krotnie, a w przypadku preparatów z tadalafilami ponad 4-krotnie. Dla pozostałych badanych rozpuszczalników klasy 3 (etanolu, 2-propanolu, octanu etylu) i klasy 2 (acetonu, dichlorometanu) dopuszczalne limity nie zostały przekroczone, jednakże ich stężenia były wyższe niż w produktach oryginalnych, co w drugim etapie badania umożliwiło wykorzystanie algorytmu, który miałby określić, który z produktów jest sfalszowany, a który oryginalny. Tak samo jak w wyżej wspomnianym badaniu zastosowano analizę PCA, której efektem było wyraźne, rozdzielne grupowanie się wyników oznaczeń próbek produktów sfalszowanych i oryginalnych. W kolejnym etapie badań uzyskane dane zostały podzielone na pięć grup w zależności od ilości i klasy obecnego rozpuszczalnika, poddane podziałowi na zbiory treningowe i testowe przez algorytmy Kennarda-Stone'a, po czym modele CART

(*Classification and Regression Trees*) oraz SIMCA zostały przetestowane pod kątem zdolności do rozróżnienia produktu sfalszowanego i oryginalnego. Zarówno w przypadku sfalszowanych produktów Viagra® jak i Cialis® lepszym modelem predykcyjnym okazał się SIMCA, gdyż w 100% umożliwiał poprawne określenie próbki jako oryginalnej lub sfalszowanej [73].

Ci sami badacze w celu ustalenia profilu zanieczyszczeń produktów pochodzących z nielegalnych źródeł wykorzystali również metodę HPLC-PDA (wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem fotodiodowym) oraz HPLC-MS (chromatografię cieczą sprężoną ze spektrometrią mas). Analizie poddano wówczas 43 sfalszowanych i 11 oryginalnych produktów Cialis®. Chromatogramy uzyskane przy użyciu tych dwóch technik posłużyły jako „odciski palców” (określone jako odcisk palca MS1 i MS2) w analizie chemometrycznej. Rozdzielenie badanych próbek sfalszowanych od oryginalnych za pomocą PCA nie było możliwe w przypadku zaimplementowania wyłącznie danych z MS1. Lepsze, choć wciąż niecałkowite rozdzielenie uzyskano, gdy wykorzystano zarówno dane MS1, jak i MS2. W obydwu przypadkach wyraźne rozdzielenie próbek było natomiast możliwe z wykorzystaniem metody cząstkowych najmniejszych kwadratów (*Partial Least Squares Discriminant Analysis*, PLS-DA), która łączy ze sobą cechy PCA i regresji wielokrotnej [74].

Badanie sfalszowanych produktów leczniczych jest dużym wyzwaniem analitycznym nie tylko ze względu na złożony skład tych preparatów oraz trudność w określeniu, jakie związki oprócz API mogą się potencjalnie w nich znajdować (a więc trudności w przeprowadzeniu analizy celowanej), lecz również ze względu na bardzo dużą ilość danych uzyskaną w wyniku przeprowadzenia analizy niecelowanej.

## 10. Podsumowanie

Każdy produkt leczniczy powinien posiadać odpowiednią jakość, w tym zgodną z obowiązującymi normami zawartość zanieczyszczeń, która jest kontrolowana już na etapie wytwarzania. Wpływa ona na profil bezpieczeństwa dla pacjenta, a także skuteczność terapii. Jeżeli produkt leczniczy nie spełnia odpowiednich wymagań, zostaje on wycofany z obrotu przez odpowiedni podmiot nadzorujący. Niestety w przypadku sfalszowanych i nielegalnych produktów leczniczych nie wykonuje się żadnych badań. Ponadto obecność niedeklarowanych substancji aktywnych i zanieczyszczeń w sfalszowanych produktach leczniczych oraz nieprawidłowe dawkowanie spowodowane inną niż deklarowana zawartość może prowadzić do poważnych działań niepożądanych, a nawet śmierci osób stosujących tego typu produkty. Przestępczość farmaceutyczna jest zatem poważnym problemem dla zdrowia publicznego, powoduje bezpośrednie szkody dla pacjentów, podważa zaufanie społeczeństwa do całego systemu opieki zdrowotnej.

**Wkład autorów:** Opracowanie koncepcji, A.K., zasoby, A.K., N.T.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, A.K., N.T.; recenzja i edycja, A.K. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję artykułu.

**Finansowanie:** Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

**Konflikt interesów:** Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Bibliografia

1. Leciejewska-Ziemecka, E.; Pachecka, J., "Farmakopea Polska - od wymagań narodowych do zharmonizowanych", *Farm. Pol.*, **2010**, *66(5)*, 369-372. <https://www.ptfarm.pl/pub/File/Farmacja%20Polska/2010/05-2010/12%20Farmakopea.pdf> (data dostępu: 17-07-2023).
2. ICH Quality Guidelines. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (data dostępu: 17-07-2023).
3. Farmakopea polska wydanie X, **2014**
4. Bielawa, A. Postrzeganie i rozumienie jakości - przegląd definicji jakości. *Studia i Prace Wydziału Nauk Ekonomicznych i Zarządzania*. **2011**, *21*, 144-52. [http://wneiz.pl/nauka\\_wneiz/sip/sip21-2011/SiP-21-11.pdf](http://wneiz.pl/nauka_wneiz/sip/sip21-2011/SiP-21-11.pdf) (data dostępu: 17-07-2023).
5. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/O/D20011381.pdf> (data dostępu: 17-07-2023).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20150001979/O/D20151979.pdf> (data dostępu: 17-07-2023).
7. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2015000381/O/D20150381.pdf> (data dostępu: 17-07-2023).
8. EMA. Mutual recognition agreements (MRA). [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra) (data dostępu: 18-07-2023).
9. Fijałek, Z.; Sarn, K. Zarządzanie ryzykiem w wytwarzaniu i kontroli jakości produktów leczniczych. *Farm. Pol.* **2009**, *65(4)*, 305-10. [https://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/4\\_2009/15%2020jakosc%20lekow%20i%20kontrola.pdf](https://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/4_2009/15%2020jakosc%20lekow%20i%20kontrola.pdf) (data dostępu: 18-07-2023).
10. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human. [www.ich.org/page/mission](http://www.ich.org/page/mission) (data dostępu: 18-07-2023).
11. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human. [www.ich.org/page/ctd](http://www.ich.org/page/ctd) (data dostępu: 18-07-2023).
12. Wiela-Hojeńska, A; Jaźwińska-Tarnawska, E. Międzynarodowe i krajowe systemy monitorowania niepożądanych działań leków-ich rozpoznawanie i zgłaszanie. *Farm. Pol.* **2009**, *65(10)*, 725-32. <https://ptfarm.pl/pub/File/Farmacja%20Polska/2009/10-2009/09%20Systemy%20monitorowania.pdf> (data dostępu: 19-07-2023).
13. Decyzja GIF o wycofaniu z obrotu nr 123/WC/2018, 122/WC/2018, 121/WC/2018, 120/WC/2018, 119/WC/2018, 118/WC/2018, 117/WC/2018, 116/WC/2018, 115/WC/2018. <https://archiwum.gif.gov.pl/pl/decyzje-i-komunikaty/decyzje/decyzje/1358,Decyzja-Nr-123WC2018.html> (data dostępu: 19-07-2023).
14. EMA - Nitrosamine impurities. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities#sartan-medicines-section> (data dostępu: 19-07-2023).
15. EDQM - N-nitrosamine impurities in Ph. Eur. monographs: update on approach. <https://www.edqm.eu/en/-/n-nitrosamine-impurities-in-ph.-eur.-monographs-update-on-approach> (data dostępu: 19-07-2023).
16. Kowalik, K. Diagram Ishikawy w teorii i praktyce zarządzania jakością. *Archiwum Wiedzy Inżynierskiej*. **2018**, *3(1)*, 15-17. <http://yadda.icm.edu.pl/baztech/element/bwmeta1.element.baztech-7d322de1-e9c4-4d37-b04d-4bd570984bbf> (data dostępu: 20-07-2023).
17. ISO. Selection and Use of the ISO 9000 Family of Standards. International Organization for Standardization Geneva, Switzerland; **2009**. <https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/store/en/PUB100208.pdf> (data dostępu: 20-07-2023).
18. Zając, R. Najważniejsze zmiany wprowadzone w normie ISO 9001: 2015. *Maszyny górnicze*. **2016**, *34(4)*, 116-123. <http://yadda.icm.edu.pl/baztech/element/bwmeta1.element.baztech-ed392285-86e2-4791-965c-a00c14ba153e> (data dostępu: 20-07-2023).
19. Blossom, D.B.; Kallen, A.J.; Patel, P.R.; Elward, A.; Robinson, L.; Gao, G. et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *New Engl. J. Med.* **2008**, *359(25)*, 2674-84. DOI: 10.1056/NEJMoa0806450
20. Skowronek, M. Zarządzanie Ryzykiem w Cyklu Życia Walidacji cz. 2. [www.kierunekfarmacja.pl/artykul,31288,zarzadzanie-ryzykiem-w-cyklu-zycia-walidacji-cz-1.html](http://www.kierunekfarmacja.pl/artykul,31288,zarzadzanie-ryzykiem-w-cyklu-zycia-walidacji-cz-1.html) (data dostępu: 20-07-2023).
21. EMA. ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-17.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-17.pdf) (data dostępu: 21-07-2023).
22. Główny Inspektorat Farmaceutyczny; Nadzór nad jakością. [www.gov.pl/web/gif/nadzor-nad-jakoscia](http://www.gov.pl/web/gif/nadzor-nad-jakoscia) (data dostępu: 21-07-2023).
23. Główny Inspektorat Farmaceutyczny; Wytwarzanie i import produktów leczniczych. [www.gov.pl/web/gif/wytwarzanie-i-import-produktow-leczniczych](http://www.gov.pl/web/gif/wytwarzanie-i-import-produktow-leczniczych) (data dostępu: 21-07-2023).
24. "Badanie czystości środków leczniczych", opracowanie na podstawie Farmakopei X oraz materiałów szkoleniowych Zakładu Chemii Leków WUM. [https://chemialekow.wum.edu.pl/sites/chemialekow.wum.edu.pl/files/czystosc\\_.pdf](https://chemialekow.wum.edu.pl/sites/chemialekow.wum.edu.pl/files/czystosc_.pdf) (data dostępu: 24-07-2023).
25. ICH. Guideline on Active Substance Master File Procedure. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-active->

- substance-master-file-procedure-revision-3\_en.pdf (data dostępu: 24-07-2023).
26. The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human, Quality Guidelines. [www.ich.org/page/quality](http://www.ich.org/page/quality) (data dostępu: 24-07-2023).
  27. EMA, ICH Topic Q3B (R2): Impurities in new drug products - Step 5. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-b-r2-impurities-new-drug-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-b-r2-impurities-new-drug-products-step-5_en.pdf) (data dostępu: 25-07-2023).
  28. EMA, ICH Topic Q3A (R2) Impurities in new Drug Substances, ICH Step 5. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-r2-impurities-new-drug-substances-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-r2-impurities-new-drug-substances-step-5_en.pdf) (data dostępu: 25-07-2023).
  29. EMA, ICH M7(R1) Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk, 2023. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m7r2-guideline-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m7r2-guideline-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit_en.pdf) (data dostępu: 25-07-2023).
  30. Kelce, W.R.; Castle, K.E.; Ndikum-Moffor, F.M.; Patton, L.M. Drug substance and drug product impurities, now what? *MOJ Toxicol.* 2017, 3(1), 9-13. DOI: 10.15406/mojt.2017.03.00043.
  31. EMA. Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents Annex II: residues of solvents used in the manufacture of finished products. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annexes-cmp/ich/283/95-impurities-guideline-residual-solvents-andcvmp/vich/502/99-guideline-impurities-residual-solvents-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annexes-cmp/ich/283/95-impurities-guideline-residual-solvents-andcvmp/vich/502/99-guideline-impurities-residual-solvents-revision-1_en.pdf) (data dostępu: 25-07-2023).
  32. Witschi, C.; Doelker, E. Residual solvents in pharmaceutical products: acceptable limits, influences on physicochemical properties, analytical methods and documented values. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1997, 43(3), 215-42, DOI:10.1016/S0939-6411(96)00037-9.
  33. EMA, ICH guideline Q3C (R6) on impurities: guideline for residual solvents - Step 5, 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-33.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-33.pdf) (data dostępu: 26-07-2023).
  34. EMA, ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities - Step 5, 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-16.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-16.pdf) (data dostępu: 26-07-2023).
  35. EMA, ICH Topic Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical_en.pdf) (data dostępu: 26-07-2023).
  36. EMA, ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological/biological-entities\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological/biological-entities_en.pdf) (data dostępu: 27-07-2023).
  37. Venkatesan, P.; Valliappan, K. Impurity profiling: Theory and practice. *J. Pharma. Sci. Res.* 2014, 6(7), 254.
  38. Waterman, K.C.; Adami, R.C.; Hong J.Y. Impurities in drug products. *Sep. Sci. Technol.*; 2004. 5:75-88. DOI:10.1016/S0149-6395(03)80006-5.
  39. EMA. Recommendation on the assessment of the quality of medicinal products containing existing/known active substances. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/recommendation-assessment-quality-medicinal-products-containing-existing/known-active-substances\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/recommendation-assessment-quality-medicinal-products-containing-existing/known-active-substances_en.pdf) (data dostępu: 27-07-2023).
  40. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use; Annex I, Part I, Module 2. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20121116:EN:PDF> (data dostępu: 27-07-2023).
  41. EMA, Committee For Proprietary Medicinal Products (CPMP); Guideline on Control of impurities of pharmacopeial substances: Compliance with the European Pharmacopoeia General Monograph "Substances for pharmaceutical use" and general chapter "Control of impurities in substances for pharmaceutical use". [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-control-impurities-pharmacopoeia-substances-compliance-european-pharmacopoeia-general\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-control-impurities-pharmacopoeia-substances-compliance-european-pharmacopoeia-general_en.pdf) (data dostępu: 28-07-2023).
  42. WHO, Counterfeit Drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65892/WHO\\_EDM\\_QSM\\_99.1.pdf?sequence=1&iSAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65892/WHO_EDM_QSM_99.1.pdf?sequence=1&iSAllowed=y) (data dostępu: 28-07-2023).
  43. Fijałek, Z.; Kalicka, A.; Sottyszewski, I. *Przeciwdziałanie patologiom na rynku medycznym i farmaceutycznym. Wybrane aspekty przestępczości farmaceutycznej*. Wydawnictwo C.H.Beck, 2019, 31-44.
  44. WHO, Substandard and falsified medical products. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> (data dostępu: 28-07-2023).
  45. Johnston, A.H.; David, W. Substandard drugs: a potential crisis for public health. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2014, 78(2), 218-243, DOI: 10.1111/bcp.12298.
  46. Główny Inspektorat Farmaceutyczny, Sfałszowane produkty lecznicze. <https://www.gov.pl/web/gif/informacje-ogolne> (data dostępu: 07-08-2023).
  47. WHO Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products, 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/3>

- 26708/9789241513425-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (data dostępu: 07-08-2023).
48. Pharmaceutical Security Institute, About PSI. <https://www.psi-inc.org/about> (data dostępu: 07-08-2023).
49. Pharmaceutical Security Institute, Measuring Pharma Crime. <https://www.psi-inc.org/pharma-crime> (data dostępu: 08-08-2023).
49. Pharmaceutical Security Institute, Incident Trends. <https://www.psi-inc.org/incident-trends> (data dostępu: 08-08-2023).
50. United States Pharmacopeia, <2251> Adulteration of dietary supplements with drugs and drug analogs. <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/press-releases/usp-gen-ch-2251-proposal.pdf> (data dostępu: 08-08-2023).
51. Patel, D.N.; Li, L.; Kee, Ch-L.; Ge, X.; Low, M-Y.; Koh, H-L. Screening of synthetic PDE-5 inhibitors and their analogues as adulterants: analytical techniques and challenges. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2014**, *87*, 176-190. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.04.037.
52. Sacré, P-Y.; Deconinck, E.; Chiap, P.; Crommen, J.; Mansion, F.; Rozet, E.; Courselle, P.; De Beer, J.O. Development and validation of a ultra-high-performance liquid chromatography-UV method for the detection and quantification of erectile dysfunction drugs and some of their analogues found in counterfeit medicine. *J. Chromatogr. A*, **2011**, *1218*, 6439- 6447. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.07.029.
53. Fisher, D.G.; Malow, R.; Rosenberg, R.; Reynolds, G.L.; Farrell, N.; Jaffe, A., Recreational Viagra Use and Sexual Risk among Drug Abusing Men. *Am. J. of Infect. Dis.* **2006**, *2(2)*, 107-114. DOI: 10.3844/ajidsp.2006.107.114
54. EMA. Viagra - Assessment Report, Procedure No. EMEA/H/C/000202/X/0070, **2013**. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/viagra-h-c-202-x-0070-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/viagra-h-c-202-x-0070-epar-assessment-report-extension_en.pdf) (data dostępu: 09-08-2023).
55. Veronin, M.A.; Nutan, M.T.; Dodla, U.K.R. Quantification of active pharmaceutical ingredient and impurities in sildenafil citrate obtained from the Internet. *Ther. Adv. Drug Saf.* **2014**, *5(5)*, 180-189. DOI: 10.1177/2042098614543091.
56. Jackson, G.; Arver, S.; Banks, I.; Stecher, V.J. Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks. *Int. J. Clin. Pract.*, **2010**, *64(4)*:497-504.
57. Szukalski B., *Narkotyki: Kompendium wiedzy o środkach uzależniających*, Rozdział 3: 33-41, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska, 2005.
58. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Paracetamol Biofarm, 500 mg, tabletki. [https://www.biofarm.pl/fileadmin/user\\_upload/Paracetamol\\_Biofarm\\_500\\_-\\_ChPL.pdf](https://www.biofarm.pl/fileadmin/user_upload/Paracetamol_Biofarm_500_-_ChPL.pdf) (data dostępu: 09-08-2023).
59. Blok-Tip, L.; Vogelpoel, H.; Vredenburg, M.J.; Barends, D.M.; Kaste, D. Counterfeits and imitations of Viagra® and Cialis® tablets: trends and risks to public health - A survey of the analyses carried out at the Dutch National Institute for Public Health and the Environment in the time period 2000-2004. **2005**. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/26704101.pdf> (data dostępu: 09-08-2023).
60. Poon, W.T.; Lam, Y.H.; Lai, C.K.; Chan, A.Y.W.; Mak, T.W.L. Analogues of erectile dysfunction drugs: an under-recognised threat. *Hong Kong Med. J.*, **2007**, *13(5)*, 359-63.
61. Patel D.N., Li L., Kee Ch-L., Ge X., Low M-Y, Koh H-L. Screening of synthetic PDE-5 inhibitors and their analogues as adulterants: analytical techniques and challenges. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2014**, *87*,176-190. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.04.037.
62. Daraghmeh, N.; Al-Mari, M.; Badwan, A.A.; Jaber, A.M. Determination of sildenafil citrate and related substances in the commercial products and tablet dosage form using HPLC *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2001**, *25(3-4)*, 483-492. DOI: 10.1016/S0731-7085(00)00512-4.
63. Gilla, G.; Anumula, R.R.; Aalla, S.; Vurimidi, H.; Ghanta, M.R. Synthesis and characterization of related substances and metabolite of tadalafil, a PDE-5 inhibitor. *Org. Commun.* **2013**, *6(1)*, 12-22.
64. Trefi, S.; Routaboul, C.; Hamieh, S.; Gilard, V.; Malet-Martino, M.; Martino, R. Analysis of illegally manufactured formulations of tadalafil (Cialis) by 1H NMR, 2D DOSY 1H NMR and Raman spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *47(1)*,103-113. DOI: 10.1016/j.jpba.2007.12.033.
65. Trefi, S.; Gilard, V.; Balayssac, S.; Malet-Martino, M.; Martino, R. The usefulness of 2D DOSY and 3D DOSY-COSY 1H NMR for mixture analysis: application to genuine and fake formulations of sildenafil (Viagra). *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47(1)*, 163-173. DOI: 10.1002/mrc.2490.
66. Deconinck, E.; Andriessens, S.; Bothy, J.L.; Courselle, P.; De Beer, J.O., Comparative dissolution study on counterfeit medicines of PDE-5 inhibitors. *J. Pharm. Anal.*, **2014**, *4(4)*, 250-257. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.03.002.
67. Kuramoto, N.; Yabe, D.; Kurose, T.; Seino, Y. A case of hypoglycemia due to illegitimate sexual enhancement medication. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **2015**, *108(1)*, 8-10. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.014.
68. Kupis, J.; Skowron-Jaskólska, M.; Szczukocki, D.; Krawczyk, B. *Metrologia i chemometria w analityce środowiska*. Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego, 2016. [https://wydawnictwo.uni.lodz.pl/wp-content/uploads/2016/08/Szczukocki\\_Metrologia\\_ebook-.pdf](https://wydawnictwo.uni.lodz.pl/wp-content/uploads/2016/08/Szczukocki_Metrologia_ebook-.pdf) (data dostępu: 10-08-2023).
69. Ortiz, R.S.; De Cassia Mariotti, K.; Fank, B.; Limberger, R.P.; Anzanello, M.J.; Mayorga, P. Counterfeit Cialis and Viagra fingerprinting by ATR-FTIR spectroscopy with chemometry: can the same pharmaceutical powder mixture be used to falsify two medicines? *Forensic Sci. Int.*, **2013**, *226(1-3)*, 282-289. DOI: 10.1016/j.forsciint.2013.01.043.
70. Ortiz, R.S.; Mariotti, K.C.; Schwab, N.V.; Sabin, G.P.; Rocha, W.F.C.; De Castro, E.V.R.; Limberger, R.P.; Mayorga, P.; Bueno, M.I.M.S.; Romão, W. Fingerprinting of sildenafil citrate and tadalafil tablets in pharmaceutical formulations via X-ray fluorescence

(XRF) spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2012**, *58*, 7-11. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.09.005.

71. Sacre, P.Y.; Deconinck, E.; Daszykowski, M.; Courselle, P.; Vancauwenberghe, P.C.; Crommen, J.; De Beer, J.O. Impurity fingerprints for the identification of counterfeit medicines--a feasibility study. *Anal. Chim. Acta* **2011**; *701(2)*:224-231. DOI: 10.1016/j.aca.2011.05.041.
72. Custers, D.; Canfyn, M.; Courselle, P.; De Beer, J.O.; Apers, S.; Deconinck, E. Headspace-gas chromatographic fingerprints to discriminate and classify counterfeit medicines. *Talanta* **2014**, *123*, 78-88. DOI: 10.1016/j.talanta.2014.01.020.
73. Custers, D.; Krakowska, B.; De Beer, J.O.; Courselle, P.; Daszykowski, M.; Apers, S.; Deconinck, E. Chromatographic impurity fingerprinting of genuine and counterfeit Cialis® as a means to compare the discriminating ability of PDA and MS detection. *Talanta* **2016**, *146*, 540-548. DOI: 10.1016/j.talanta.2015.09.029.