

Analiza značaja kvaliteta ambalaže lekova za krajnje korisnike i farmaceutsku industriju u sklopu sistema upravljanja kvalitetom

Irma M. Lončar¹, Janko M. Cvijanović²

¹Galenika a.d. Beograd, Srbija

²Ekonomski institut Beograd, Srbija

Izvod

U radu su prikupljene i analizirane informacije o značaju kvaliteta ambalaže lekova, kao pokazatelja procesa sledljivosti u lancu snabdevanja i originalnosti leka, za krajnje korisnike i za farmaceutsku industriju. Sprovedene su dve ankete: jedna među korisnicima lekova (252 ispitanika) a druga među stručnjacima zaposlenim u 7 farmaceutskih kompanija u Srbiji. Većina korisnika (82,5%), smatra da je kvalitet ambalaže važan, ali samo 41,8% od njih misli da izgled ambalaže može biti pokazatelj originalnosti leka. Postojanje kontrolne markice (KM) na ambalažnom pakovanju leka za korisnike nema velikog značaja: većina (86,9%) zna njenu funkciju, ali bi se 60,2% od njih ipak odlučilo da kupi lek i bez KM. Više od dve trećine stručnjaka iz farmaceutske industrije (68,4%) smatra da uvođenje KM ne doprinosi efikasnijem poslovanju. Iako većina proizvođača (84,2%) smatra da bi uvođenje GS1 Datamatrix-a omogućilo kompletnu sledljivost leka od proizvođača do krajnjeg korisnika, samo 22,2 % od njih je počelo sa primenom ovog sistema, a samo 15,8% ima na svojim proizvodima neku dodatnu zaštitu od falsifikovanja. Svi ispitanici su u visokom procentu zadovoljni funkcionisanjem sistema sledljivosti u svojim kompanijama, a poboljšanje kvaliteta ambalažnog pakovanja lekova vide kao deo unapređenja kvaliteta procesa sledljivosti unutar kompanije u ukupnom procesu sistema menadžmenta kvalitetom.

Ključne reči: kvalitet ambalažnog pakovanja, sledljivost, farmaceutska industrija.

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.org.rs/HI/>

NAUČNI RAD

UDK 615.014.8:615.012

Hem. Ind. 67 (6) 951–959 (2013)

doi: 10.2298/HEMIND121221013L

Upravljanje sistemom kvaliteta (QMS, eng. *quality management system*) ima suštinski značaj u proizvodnji lekova, prvenstveno zbog toga što je lek specifičan proizvod čiji kvalitet ima direktan uticaj na zdravlje ljudi. U okviru QMS izuzetno je važno kontinuirano poboljšanje svih organizacionih procesa i sistema, uključujući i proces upravljanja kvalitetom ambalažnog materijala za pakovanje lekova, kako bi se unapredile vrednosti za krajnjeg korisnika/kupca. Do pre dvadesetak godina, ambalaži za pakovanje lekova se nije pridavao veliki značaj. Danas se, obzirom na novija saznanja o značaju ambalaže, posebno poklanja pažnja funkciji pakovanja, počev od razvoja proizvoda, pa sve do kraja isteka roka trajanja leka, kao i posle toga (zbrišnjavanje farmaceutskog otpada). Sledljivost robe u lancu snabdevanja postaje sve značajnija za farmaceutsku industriju, jer se povećana količina robe distribuira širom sveta povećavajući mogućnost zloupotreba, falsifikovanja i nelegalne trgovine. Upravo ovaj lanac praćenja podataka o kvalitetu u današnje vreme dobija zasluženu pažnju i postaje zakonska obaveza, pogotovo u farmaceutskoj industriji. Ustanovljavanje i uvođenje

sledljivosti je interes svakog proizvođača jer se na taj način povećava kvalitet poslovanja i pruža dodatna sigurnost tržištu i krajnjem kupcu. Potrebe tržišta su sve zahtevnije, a visoki standardi koji se nameću u farmaceutskoj industriji diktiraju uspešnoj kompaniji da stalno radi na unapređenju sistema upravljanja kvalitetom. Upravljanje lancima snabdevanja, pored aspekta pakovanja, manipulacije, transporta i skladištenja lekova [1], podrazumeva i aspekt sledljivosti podataka o leku od proizvođača do krajnjeg korisnika. Analiza uticaja uspostavljenog sistema menadžmenta kvaliteta na performanse poslovanja u farmaceutske-hemijskoj industriji Srbije, pokazuje da postoji pozitivan uticaj primene tehnika analize rizika i upravljanja znanjem [2].

U lancu snabdevanja pojavljuju se brojni sigurnosni i bezbednosni problemi koji mogu da dovedu do rizika za pacijente, materijalne štete i gubitka ugleda za brend proizvođače [3]. Ovi problemi mogu se okvirno podeliti u tri grupe. U prvoj grupi su problemi koji mogu nastati kao posledica trenda globalizacije svih aktivnosti u farmaceutskoj industriji, kao što je nabavka sirovina i izmeštanje proizvodnje generičkih lekova ili onih koji izlaze iz patentne zaštite u zemlje u razvoju zbog nižih troškova proizvodnje [4]. Kontrola rizika kroz zakonsku regulativu i inspekcije može biti neefikasna u otkrivanju svih rizika koji se mogu javiti u svakom trenutku u ogromnom broju lanaca snabdevanja, posebno kada je kontaminacija namerna ili kada postoji lažni sertifikat

Prepiska: I. Lončar, Galenika a.d. Batajnički drum b.b., 11000 Beograd, Srbija.

E-pošta: irma.loncar@gmail.com

Rad primljen: 21. decembar, 2012

Rad prihvaćen: 29. januar, 2013

da proizvod ispunjava sve propise i da je prošao inspekciju [5]. U drugu grupu problema spada falsifikovanje lekova [6], koje se suptilno razlikuje od kontaminacije, jer se odnosi na namernu lažnu proizvodnju lekova za ekonomsku dobit, a treću grupu problema čine sekundarni distribicioni kanali koji povećavaju složenost lanca snabdevanja.

Grupe lekova koje se najčešće falsifikuju su lekovi za kardiovaskularne bolesti, za gojaznost i antihiperlipidemici. Zabrinjavajući događaji vezani za falsifikovanje lekova, kao na primer igle za insulinske olovke u Holandiji, lek za malariju u Gani i inhalator u Velikoj Britaniji prisiljavaju farmaceutske proizvođače da se stalno usavršavaju u borbi protiv falsifikatora. U SAD je u 2008. godini prijavljeno više od 80 smrtnih slučajeva, kao i stotine alergijskih reakcija, koji su bili povezani sa falsifikovanim heparinom [7].

Za sprečavanje falsifikovanja postoje vidljivi (bar-kodovi, hologrami, zaptivne trake, uređaji – radio frekventni identifikatori (RFID) i tajni (nevidljivi) sistemi kako bi se očuvao integritet farmaceutskog proizvoda. Navedene tehnike, iako pružaju značajnu zaštitu od falsifikovanja, imaju određena ograničenja koja se mogu prevazići primenom principa nanotehnologija [8]. Smartfon je proizveo sredstvo za autentifikaciju proizvoda i njegovu verifikaciju putem telekomunikacione mreže, koje je postalo sredstvo izbora za borbu protiv falsifikovanja. Pomoću smart telefona može se potvrditi autentičnost proizvoda u realnom vremenu u trenutku kupovine ili kod kuće. Još jedna od novijih tehnologija za zaštitu od falsifikovanja su mikro oznake na filmu za oblaganje čvrstih formi lekova. Ove mikro oznake mogu sadržati razne šifrovane informacije o vlasniku brenda, o serijskom broju, logotip ili neki drugi tekst, dezen, oblik i simbol u česticama manjim od prečnika ljudske kose. Proizvođači lekova mogu da uvedu ovu tehnologiju mikrooznaka na svoje proizvode bez prethodnog odobrenja regulatornih agencija. Ostale metode za zaštitu od falsifikovanja podrazumevaju ugradnju malih identifikatora u pakovanje, etiketu ili sam proizvod. Neki od tih tajnih alata oslanjaju se na smartfone skenera, dok drugi zahtevaju uređaje kao što su prenosivi uređaji za uvećanje. Jedna od nanotehnologija bazira se na tajnoj slučajnoj distribuciji mikro- i nanočestica u materijalu koja stvara mašinski čitljive otiske [9]. Novi fizičko–hemijski identifikatori na nivou tablete, koji omogućavaju autentičnost jedne doze, kao i autentičnost nivoa pakovanja mogu efikasnije pomoći u odbrani od falsifikatora [7].

U literaturi postoje podaci o istraživanjima sledljivosti u farmaceutskom lancu snabdevanja [10] u kojima je pokazano kako informaciona infrastruktura auto ID centara i tehnologija RFID-a, mogu da unaprede sledljivost lekova. Pored upotrebe RFID etiketa, mnogi proizvođači koriste holograme ili skrivena mastila koja nisu

vidljiva golim okom. Dati su prikazi [11] novih rešenja koja su našla primenu, kao na primer upotreba čestica (od celuloze i želatina) koje se mogu detektovati samo pomoću posebnog mikro čitača i softvera. Ove čestice mogu biti uključene u pakovanje na razne načine, stavljanjem u lepak, premazivanjem etikete ili neke druge podloge na etiketi, stavljanjem na unutrašnju stranu poklopca ili kombinovanjem sa desikantom. Praćenje svake ambalažne jedinice u toku pakovanja nudi veliki potencijal za smanjenje neusaglašenosti i time minimizira ljudske greške koje mogu dovesti do zamene i nudi farmaceutskim kompanijama način za dugoročnu lojalnost brendu i povećanje tržišnog udela [12,13]. Za inovativne farmaceutske proizvode sa povoljnim cenama, predstavljani su predlozi za tri nova propisa o bezbednosti i istaknut je značaj sledljivosti, a takođe i predlog u cilju jačanja sistema farmakovigilanse [14]. Jedan od alata za serijalizaciju i omogućavanje sledljivosti u lancu snabdevanja su nova tipografska rešenja za upotrebe sisteme bar kodiranih lekova koji mogu da se koriste za potvrdu identiteta proizvoda i omogućavaju njegovo praćenje i pronalaženje [15,16].

Upravljanje lancem snabdevanja pored značaja za bezbednost pacijenata ima i komercijalnu važnost u proširenju tržišta i kontroli tržišnog učešća. Mnoge farmaceutske kompanije imaju strateški fokus popunjavanja rupa u lancu snabdevanja lekovima izvan granica SAD i zapadne Evrope. Da bi smanjile troškove, kompanije okreću svoje proizvodne kapacitete ka „*off-shore*” lokacijama. Preko studijskih prognoza prihoda korišćenjem RFID-a, farmaceutskog obeležavanja, holograma, bezbednosnih mastila i vatermark tehnologija (vođeni žig) mogu se videti potencijali celokupnog svetskog tržišta do 2021.godine. Ovi izveštaji predstavljaju zbir opsežnih istraživanja, uključujući intervjue sa kompanijama koje primenjuju RFID i rešenja provajdera u različitim tržišnim aplikacijama RFID, dajući izuzetan nivo uvida u ukupnu RFID industriju [17–22].

Upravljanje lancem snabdevanja ima poseban značaj kod temperaturno kontrolisanih isporuka. Postoje brojne logističke aktivnosti, kao i veliki izbor raznovrsnih zaštitnih pakovanja i sistema za nadgledanje i praćenje za temperaturno osetljive farmaceutske proizvode kao što su biološki lekovi i krvni derivati. Opisana je druga generacija sistema za monitoring temperature u toku transporta (data logeri) koji predstavljaju jedinicu sličnu etiketi sa integrisanim temperaturnim senzorom i USB priključkom koji može da se direktno uključi u računar, za preuzimanje podataka hladnog lanca. Prikazane su i najnovije RFID tehnologije, oznake sa satelitskim modemom i GPS prijemnikom. Da bi zaštitili proizvode od „temperaturnog zlostavljanja” proizvođači lekova se oslanjaju na širi spektar alata za održavanje pošiljke u odgovarajućim uslovima. Ovi alati takođe identifikuju odstupanja od optimalnog temperaturnog opsega. Raz-

vijeni su i ekološki termalni kontejneri za višekratnu upotrebu dizajnirani da zauzimaju mnogo manje prostora od predhodnih, a njihov sadržaj se može reciklirati [23]. Neka termalna pakovanja, razvijena i testirana u skladu sa ISTA standardima, osmišljena su da pojednostave procese praćenja i obezbede poverenje u njegove performance [24].

Rezultati objavljenih pilot studija sledljivosti leka [25–27] dali su temelje za sisteme koji još više povećavaju bezbednost pacijenta i efikasnost lanca snabdevanja na duži rok. Sa danas dostupnim tehnologijama može se obezbediti ispravna identifikacija proizvoda i sprečiti distribucija falsifikovanih lekova. Pokazano je da sistem sledljivosti ima dodirnih tačaka sa svakim aspektom poslovanja u farmaceutskoj industriji. Kod nas je takođe pokrenut pilot projekat pod koordinacijom asocijacije GS1 Srbija „Sledljivost u lancu snabdevanja u zdravstvu” [28] koji ukazuje na značaj postizanja efikasne eksterne sledljivosti i bolje raspoloživosti informacija o stanju i kretanju zaliha duž lanca snabdevanja, upravljanja rokovima upotrebe, efikasnom povlačenju serije leka sa tržišta i dr.

U Srbiji dosadašnja nestandardizovana praksa označavanja lekova može da dovede do povećanog rizika za pacijente, čija zaštita mora biti na prvom mestu. Iz tog razloga je fond INOVIA (u skladu sa preporukama Evropske komisije), ukazao na neophodnost uvođenja elektronske identifikacije lekova u Srbiji, počev od njihove proizvodnje, preko skladištenja i distribucije do upotrebe od strane krajnjih korisnika [29]. Kao rešenje, GS1 je ponudio novu bar-kod simbologiju – GS1 Data-Matrix (Data Matrix ECC200), kojom na veoma maloj površini može da se kodira veliki broj podataka (i do 2335 alfanumeričkih znakova) [30].

U ovom radu su prikupljene i analizirane informacije o percepciji značaja kvaliteta ambalaže lekova kao pokazatelja procesa sledljivosti u lancu snabdevanja i originalnosti, koji su elementi značajni za kvalitet leka, a samim tim i za povećanje zadovoljstva korisnika (pacijenata). Cilj rada bio je da se ispita koliki značaj za korisnike i proizvođače ima kvalitet ambalažnog pakovanja, koji ukazuje na sledljivost i originalnost lekova koji se nalaze u prometu na tržištu Srbije. Dodatni značaj ove studije je taj, što je ovo prva studija ove vrste koja je sprovedena na teritoriji Srbije. Hipoteza koju smo postavili je da će poboljšanje procesa sledljivosti, kao značajnog alata upravljanja sistemom kvaliteta u lancu snabdevanja lekovima, povećati zadovoljstvo korisnika lekova.

METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Definisani model za ispitivanje značaja sledljivosti i kvaliteta ambalažnog pakovanja za povećanje zadovoljstva korisnika u farmaceutskoj industriji u Srbiji, bazira se na predhodno navedenim istraživanjima. U cilju pri-

kupljanja empirijskih podataka, sprovedene su dve ankete: jedna među krajnjim korisnicima lekova (252), a druga među stručnjacima (19) (menadžeri u sektoru proizvodnje, kontrole i obezbeđenja kvaliteta, razvoja i registracije) u 7 farmaceutskih kompanija u Srbiji. Prvi deo upitnika za krajnje korisnike odnosio se na opšte podatke (pol, starost, učestalost terapije u poslednjih godinu dana, obrazovanje, prirodu bolesti i posebne potrebe), a drugi deo je obuhvatio pitanja vezana za aspekt originalnosti i sledljivosti u lancu snabdevanja lekovima. Anketa koja je sprovedena među stručnim osobama zaposlenim u farmaceutskoj industriji imala je takođe dva dela: prvi se odnosio na pitanja vezana za opšte podatke o kompaniji (tip organizacije, broj zaposlenih i broj poslovnih jedinica u okviru organizacije) a drugi deo na kvalitet ambalaže i kontrolu kvaliteta procesa sledljivosti u lancu snabdevanja lekovima.

Svi prikupljeni podaci obrađeni su savremenim metodama deskriptivne i analitičke statistike uz podršku softver paketa SPSS 20.0. Od deskriptivnih metoda korišćene su sledeće: tabelarni i grafički prikazi, izračunavanje parametara istraživačkog skupa, određivanje empirijske učestalosti, njihovo izražavanje u apsolutnim i relativim brojevima. Izvršeno je izračunavanje mera centralne tendencije (standardna devijacija i koeficijent korelacije). Od analitičkih metoda (pošto je najpre svuda testirana priroda raspodele), korišćeni su adekvatni analitički metodi za testiranje značajnosti razlika (Hi-kvadrat test) i za testiranje značajnosti povezanosti (Spirmanov test korelacije), pri čemu je vrednost $p < 0.05$ označavala statističku značajnost.

REZULTATI I DISKUSIJA

Naše istraživanje je sprovedeno u toku 2012. godine. Ukupni broj intervjuisanih osoba (krajnjih korisnika) u prvoj anketi iznosio je 252. Tabela 1 pokazuje rezultate vezane za opšte podatke ispitanika (krajnjih korisnika), a rezultati ispitivanja vezani za kvalitet ambalaže i proces sledljivosti i originalnosti u lancu snabdevanja lekovima prikazani su u tabeli 2.

Od ukupnog broja ispitanika, 82,5% (208) misli da je kvalitet pakovanja leka važan za pacijente (tabela 2). Interesantan je podatak da od njih, 80,8% (168) zna za postojanje i funkcije KM ($p < 0,05$), a samo 38,9% (81) i za funkciju DM sistema ($p > 0,05$). Od broja ispitanika koji misle da je kvalitet ambalaže važan, samo 41,8% (87) smatra i da se na osnovu izgleda ambalaže može prepoznati da li je lek originalan ili je u pitanju falsifikat. Priroda raspodele između pitanja (I grupa – 1 i 6 pitanje, tabela 2), određena Hi kvadrat testom ($p > 0,05$) i Spirmanovim koeficijentom korelacije ($p > 0,05$), ukazuje da rezultati nisu statistički značajni. Iako je kvalitet ambalažnog pakovanja leka važan za pacijente, većina njih smatra da ono ne može uvek biti pokazatelj da li je u pitanju falsifikat ili ne. Danas su razvijene sofisticirane

Tabela 1. Karakteristike ispitanika – krajnjih korisnika
Table 1. Characteristics of the responders – end users

Parametar	n (%)
Pol	
Ženski	190 (75,4)
Muški	60 (23,8)
Nepoznato	2 (0,8)
Godine starosti	
18–25	10 (4,0)
26–35	56 (22,2)
36–50	112 (44,4)
51–65	63 (25,0)
Više od 65	11 (4,4)
Učestalost terapije lekovima u poslednjih godinu dana	
1 put	75 (31,3)
2–5 puta	88 (36,7)
6–10 puta	18 (7,5)
Neprekidno	59 (24,6)
Obrazovanje	
Osnovno	10 (4,0)
Srednje	55 (21,8)
visoko i više	186 (73,8)
Nepoznato	1 (0,4)
Priroda bolesti za koju su uzimani lekovi	
Akutna	160 (66,7)
Hronicna	80 (33,3)
Da li pripadate grupi ljudi sa posebnim potrebama? (slep, slabovid, nemoćne u aktivnostima sa rukama, stare osobe, nešto drugo)	
Ne	249 (98,8)
Da	3 (1,2)

tehnologije za falsifikovanje, tako da je teško golim okom napraviti razliku.

Veći broj ispitanika (77,8%; 196) odgovorio je pozitivno na pitanje „da li znate da svaka kutija leka mora da ima na sebi oznaku (kontrolnu markicu, KM), kojom se potvrđuje da je lek originalan i da ima odgovarajuću dozvolu za promet?“, u poređenju sa odgovorima na pitanje „da li znate koju funkciju ima KM na ambalažnom pakovanju leka?“ 69,8% (176), koje ne sadrži potpuno objašnjenje. Ovo se može objasniti pretpostavkom da su osobe koje su početno dale negativan odgovor, prepoznale funkciju KM u detaljnijem pitanju. Na pitanje koje ima ponuđene tri opcije u vezi postojanja KM još veći broj ispitanika je odgovorio pozitivno 86,9% (218), pa se može pretpostaviti da jedan broj ispitanika „latentno“ zna ulogu KM na ambalažnom pakovanju leka. U prilog tome govore i rezultati testiranja prirode raspodele između drugog i četvrtog pitanja. Na osnovu vrednosti Hi kvadrata ($p < 0,01$) vidi se da postoji visoko statistički značajna razlika između dve varijable, a Spirmanov koeficijent korelacije ($p < 0,01$) ukazuje da je korelacija visoko statistički značajna. Rezultati testiranja prirode raspodele između pitanja (I grupa/2. pitanje) i (II grupa/odgovor pod a), pokazuju da postoji visoko značajna razlika između dve varijable (vrednost Hi kvad-

rata ($p < 0,01$)). Spirmanov koeficijent korelacije ($p < 0,01$) ukazuje da je korelacija visoko statistički značajna. Ovakav rezultat da veliki broj ispitanika zna tačno koja je funkcija KM i da svaka kutija leka mora da je poseduje, može se objasniti činjenicom da 73,8% (186) ispitanika ima visoko i više obrazovanje.

Urađena je i analiza značaja razlike i značaja povezanosti između odgovora gde su ispitanici znali koju funkciju ima KM i onih koji bi kupili lek bez KM. Vrednosti Hi kvadrata ($p > 0,05$) i koeficijenta korelacije ($p > 0,05$) ukazuju da rezultati nisu statistički značajni. Dobijeni rezultat ukazuje da ne postoji značajna razlika između ispitanika koji bi kupili lek i znaju i onih koji bi kupili lek i ne znaju koja je funkcija KM, što govori u prilog mišljenju da za pacijente postojanje KM na ambalažnom pakovanju leka nema velikog značaja.

Od ukupnog broja ispitanika 36,7% (92) zna koja je funkcija Data matrix (DM) obeležja (tabela 2). Od toga 92,4% (85) ispitanika zna koju funkciju ima i KM i DM sistem. Vrednosti Hi kvadrata ($p > 0,05$), ukazuju na to da nema statistički značajne razlike, dok koeficijent korelacije ($p < 0,05$) ukazuje na postojanje statistički značajne povezanosti. Pored toga, od ukupnog broja ispitanika koji znaju funkciju DM, 65,2% (60) bi kupilo lek bez KM, a 34,8% (32) ne bi kupilo lek bez KM ($p >$

Tabela 2. Rezultati I ankete – odgovori krajnjih korisnika na pitanja vezana za kvalitet ambalaže i proces sledljivosti i originalnosti u lancu snabdevanja lekovima

Table 2. Survey results (Questionnaire I) – answers of end users to questions regarding the drug packaging quality and process of traceability in the drug supply chain and originality of drugs

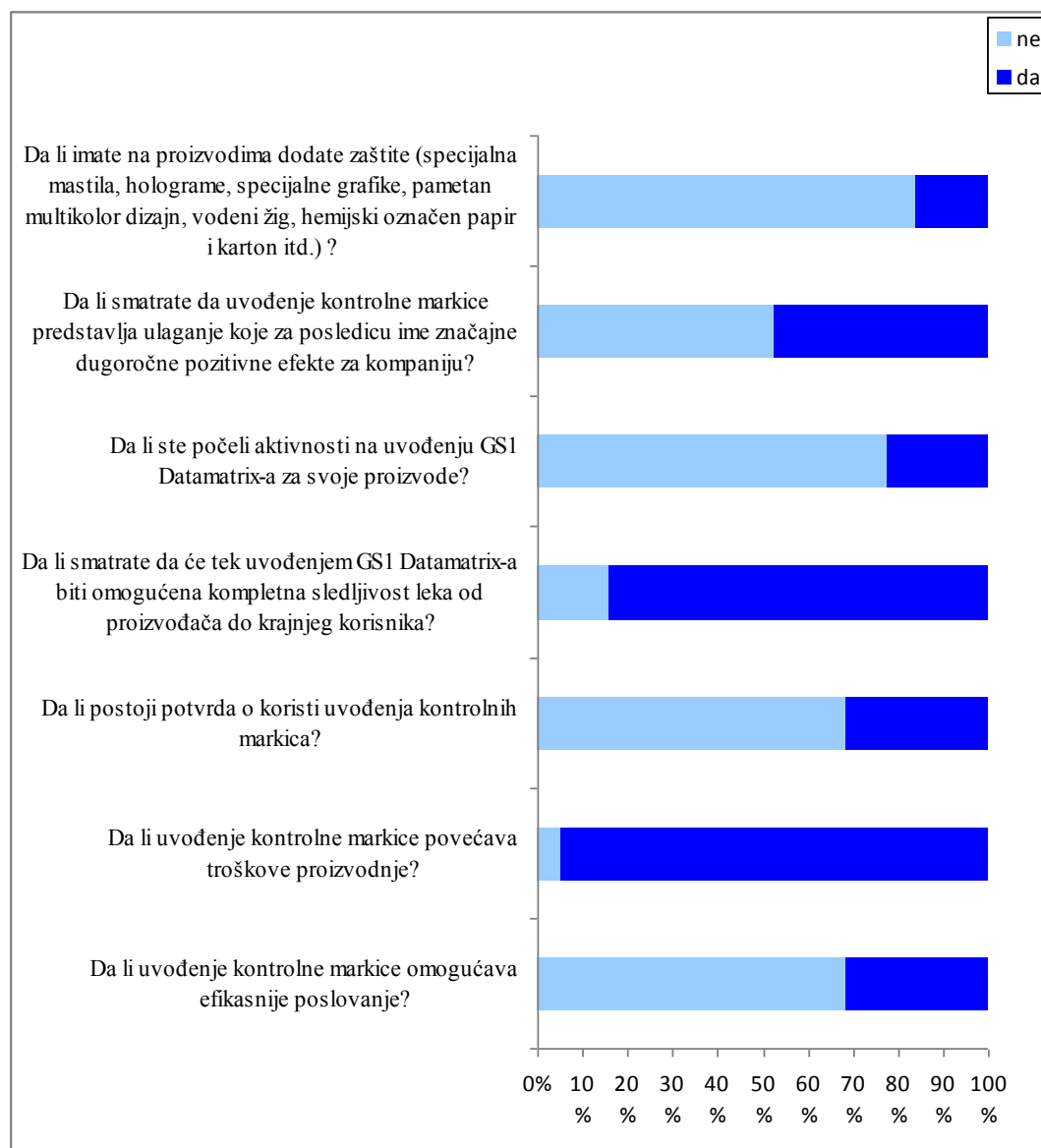
Pitanje	ne		da	
	n	%	n	%
I grupa pitanja				
1 Da li mislite da je kvalitet ambalažnog pakovanja leka važno pitanje za pacijente?	44	17,5	208	82,5
2 Da li znate koju funkciju ima kontrolna markica na ambalažnom pakovanju leka?	76	30,2	176	69,8
3 Da li znate koju funkciju ima Data matrix sistem na ambalažnom pakovanju leka?	159	63,3	92	36,7
4 Da li znate da svaka kutija leka mora da ima na sebi kontrolnu markicu, kojom se potvrđuje da je lek originalan i ima odgovarajuću dozvolu za promet?	56	22,2	196	77,8
5 Da li biste kupili lek koji nema kontrolnu markicu, ukoliko u ponudi na tržištu ima samo lekova koji nemaju kontrolnu markicu, a vama je neophodno?	107	42,5	145	57,5
6 Da li mislite da se na osnovu izgleda ambalaže može prepoznati da li je lek originalan ili je u pitanju falsifikat?	151	59,9	101	40,1
II grupa pitanja. Postojanje kontrolne markice na ambalažnoj kutiji leka ukazuje na to:				
a da je u pitanju originalni lek koji ima odgovarajuću dozvolu za promet	33	13,1	218	86,9
b da je u pitanju bezbedan i efikasan lek	209	83,3	42	16,7
c da je u pitanju neka oznaka bita za proizvođača lekova	233	92,8	18	7,2

> 0,05), što takođe ukazuje na to da za ispitanike, iako znaju ulogu i KM i DM, postojanje KM na ambalažnom pakovanju leka nema velikog značaja.

Ministarstvo zdravlja je 2008. godine donelo Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka i o sadržaju uputstva za pacijenta, a svi proizvođači i uvoznici lekova dobili su obavezu da do januara 2012. godine na spoljno pakovanje leka stave kontrolne markice [31]. Ovaj Pravilnik je izazvao mnogo polemike u javnosti, naročito među proizvođačima i uvozniciima lekova. Kao razlog za uvođenje kontrolnih markica navedena je bolja kontrola lekova na tržištu i sprečavanje falsifikata. Međutim, kontrolne markice ne mogu da omoguće sistemsko praćenje svake kutije leka, od proizvođača do pacijenta, a zakonska obaveza stavljanja DM na ambalažno pakovanje leka ne postoji. Jedan od zanimljivih faktora u našem istraživanju je što Srbija nije tržište koje karakterišu falsifikovani lekovi (za poslednjih sedam godina pojavila su se tek dva ili tri falsifikata).

Druga anketa obuhvatila je 19 stručnjaka iz 7 farmaceutskih kompanija. Po tipu organizacije bilo je 16 (84,2%) samostalnih kompanija, a 3 (15,8%) su bile deo međunarodnog lanca. Po broju zaposlenih 14 (73,7%) je imalo više od 500, 1 (5,3%) između 101–300, a 4 (21,0%) manje od 50 zaposlenih. Više od 5 poslovnih jedinica u okviru organizacije imalo je 10 (52,6%) kompanija, dok je 4–5 poslovnih jedinica imalo 3 (15,8%) kompanije, a jednu poslovnu jedinicu imalo je 6 (31,6%) kompanija. Rezultati vezani za kvalitet ambalaže lekova i proces sledljivosti i originalnosti u lancu snabdevanja lekovima kod proizvođača (I grupa pitanja) prikazani su na slici 1.

Više od dve trećine stručnih osoba (68,4%; 13) smatra da uvođenje KM ne omogućava efikasnije poslovanje, što se može tumačiti samom funkcijom koju KM ima i činjenicom da domaći proizvođači nemaju problem falsifikovanja lekova iz svog proizvodnog asortimana. S druge strane, povećavaju se troškovi proizvodnje zbog nabavke proizvodne opreme za lepljenje KM, nabavke samih KM, regulatornih taksi za prijavu varijacije i utroška vremena za organizovanje svih aktivnosti vezanih za KM. Obzirom da od januara 2012. godine, kada su proizvođači bili dužni da uvedu KM, nije bilo nikakvih incidenata u vezi sa falsifikovanjem lekova i da je ovaj period vrlo kratak, za sad ne postoji potvrda o koristi uvođenja KM. Zaštita od falsifikata je posao od najvećeg interesa, kako za građane koji koriste lekove i za državu koja na taj način uvodi red u ovu oblast, tako i za same proizvođače lekova. Dvadesetogodišnje iskustvo iz kovnice novca sa sistemom izdavanja akciznih markica za alkohol i duvan (premda lekovi svakako ne spadaju u istu grupu), ukazuje da je sâm sistem veoma razrađen i delotvoran [32]. Manje od polovine ispitanika (47%; 9) smatra da uvođenje KM predstavlja ulaganje koje za posledicu ima značajne dugoročne pozitivne efekte za kompaniju. Iako većina (84,2%; 16) proizvođača smatra da bi uvođenje GS1 Datamatrix-a omogućilo kompletnu sledljivost leka od proizvođača do krajnjeg korisnika, samo 22,2% (4) je počelo sa aktivnostima na uvođenju ovog sistema za svoje proizvode, a samo 15,8% (3) ima na svojim proizvodima neku dodatnu zaštitu od falsifikovanja. Obzirom da je uvođenje svake novine u farmaceutskoj industriji skup i dugotrajan proces, a tržište Srbije ne karakterišu falsifikovani lekovi, jasno je zašto domaći proizvođači nemaju veliki



Slika 1. Rezultati II ankete – odgovori stručnih osoba na pitanja vezana za kvalitet ambalaže i proces sledljivosti i originalnosti u lancu snabdevanja lekovima.

Figure 1. Survey results (questionnaire II) – answers of experts to questions regarding the drug packaging quality and process of traceability in the drug supply chain and originality of drugs.

interes za uvođenjem dodatne zaštite na svojim proizvodima (specijalna mastila, holograme, specijalne grafike, pametan multikolor dizajn, vođeni žig, hemijski označen papir i karton, itd.).

Na pitanje „Da li Vaša kompanija ima sisteme za sprovođenje sledljivosti i navedite koje?” svi ispitanici su dali pozitivan odgovor. Implementacija GMP i ISO standarda je način za identifikaciju i sledljivost proizvoda i procesa u svim anketiranim kompanijama, u kojima svi materijali imaju svoje šifre, kontrolne brojeve, EAN kod i farmakod, a gotovi proizvodi serijski broj. U većim kompanijama materijalima se upravlja kompjuterizovanim sistemom, što omogućava laku manipulaciju, proveru skladištenog materijala i bezbedno

memorisanje podataka. U jednoj od anketiranih kompanija za sprovođenje aktivnosti sledljivosti koriste se integrisana softverska rešenja koja obuhvataju ključne poslovne funkcije organizacije, kao što je najpoznatija softverska aplikacija SAP ERP (*Enterprise Resource Planning*). Ispitanici iz jedne kompanije naveli su da je praćenje materijala i procesa omogućeno simultanim radom više kompjuterskih sistema, kao što je Mecalux Easy aplikacija za upravljanje skladištem (WMS – *Warehouse Management System*), čija je osnovna svrha da kontroliše ulaz, skladištenje i izlaz materijala, a povezan je sa HOST eksternim sistemima upravljanja i sistemom za automatsko razmeravanje. Ove veze sa eksternim sistemima omogućavaju elektronski prijem informacija

(punjenje i ažuriranje baze podataka, najave materijala koji ulaze u sistem, prijem zahteva za izdavanje materijala).

Svi ispitanici su naveli da praćenje sledljivosti leka od proizvođača do krajnjeg korisnika postižu brojnim kompleksnim aktivnostima koje su regulisane zakonskim propisima [33–36] i da imaju interes za poboljšanje poslovnih performansi i unapređenje kvaliteta ambalažnog pakovanja lekova u ukupnom procesu sistema menadžmenta kvalitetom. Ovakvi odgovori se mogu tumačiti time da je veći broj ispitanika 73,7% (14) bio iz velikih kompanija koje imaju više od 500 zaposlenih, sa više od 5 poslovnih jedinica u organizaciji.

Na pitanje „Da li su po vašem mišljenju ambalažni materijal i svi procesi vezani za ambalažni materijal kritična tačka za bezbednost proizvoda i zaštitu kompanije od velikih ekonomskih gubitaka, gubitka ugleda pa čak i totalnog propadanja od nelegalnih aktivnosti kao što su: kopiranje, zamena, falsifikovanje, krađa, nelegalna paralelna trgovina proizvoda, itd.?", 68,5% (13) ispitanika dalo je negativan odgovor.

Na pitanje „Da li su po vašem mišljenju isplativa velika finansijska ulaganja u sistem bezbednosti celog lanca od dobavljača materijala, bezbednosti kretanja materijala tokom celog proizvodnog ciklusa do završne faze proizvodnje i nakon toga do krajnjeg korisnika?" 15,8% (3) ispitanika odgovorilo je pozitivno jer smatraju da su to dugoročna ulaganja koja štite proizvod. Znatno veći broj ispitanika (16; 84,2%) smatra da velika finansijska ulaganja u ceo lanac nisu isplativa, već su dovoljna samo ona koja unapređuju kvalitet sistema sledljivosti unutar kompanije. Obrazloženje za ovaj stav je nemogućnost postizanja konkurentne cene na tržištu. Pored toga, stav većine domaćih proizvođača da sledljivost u lancu snabdevanja i zaštitu od zloupotrebe za svoje proizvode mogu da postignu implementacijom standarda, propisa i aplikacijom kompjuterskih sistema, može se tumačiti činjenicom da je tržište na koje plasiraju svoje proizvode relativno malo, zbog čega imaju dobar uvid u stanje, kao i to da to tržište ne karakterišu falsifikati. Ovi odgovori mogu se objasniti strukturom kompanija iz kojih su bili ispitanici: samo 3 (15,8%) kompanije su deo međunarodnog lanca, dok je 16 (84,2%) samostalnih. Veliki svetski proizvođači, koji imaju proizvodnje izmeštene u različitim delovima sveta, kao i distribuciju svojih proizvoda u celom svetu, imaju i veći interes za ulaganje u lanac sledljivosti i sisteme za praćenje i povećanu bezbednost svojih proizvoda. U prilog tome ide i visok procenat ($\bar{x} = 90$) pozitivnog odgovora na pitanje „U kom procentu je efikasan sistem za sprovođenje sledljivosti koji imate u vašoj kompaniji?" što govori o tome da su svi ispitanici iz farmaceutskih kompanija zadovoljni funkcionisanjem sistema koji koriste. Ovo potkrepljuje i odgovor ($\bar{x} = 91$)

da je sistem sledljivosti koji imaju implementiran i da omogućava sprovođenje procesa farmakovigilance.

ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju prikupljene su informacije o značaju kvaliteta ambalažnog pakovanja leka kao pokazatelja procesa sledljivosti u lancu snabdevanja i originalnosti za krajnje korisnike (pacijente) i za proizvođače lekova. Većina anketiranih korisnika (82,5%) smatra da je kvalitet ambalažnog pakovanja leka bitan za kvalitet proizvoda, ali da pakovanje ne može uvek biti pokazatelj originalnosti leka. Postojanje KM na ambalažnom pakovanju leka nema velikog značaja, jer bi se veći deo ispitanika odlučio da kupi lek i bez KM, iako zna njenu funkciju.

Više od dve trećine anketiranih stručnih osoba zaposlenih u farmaceutske industriji (68,4%) smatra da uvođenje KM ne omogućava efikasnije poslovanje i da povećava troškove proizvodnje. Rezultati ovog istraživanja će otvoriti prostor za dugoročnije sagledavanje opravdanosti postojanja KM na ambalaži, obzirom da se veći broj ispitanika izjasnio da za sad ne postoji potvrda o koristi uvođenja KM, za unapređenje procesa sledljivosti i zaštitu od falsifikovanja. Mada veći broj ispitanika (84,2%) smatra da će uvođenjem GS1 Data-matrix-a biti omogućena kompletna sledljivost leka od proizvođača do krajnjeg korisnika, samo 22,2% je počelo sa aktivnostima na uvođenju ovog sistema za svoje proizvode. Ovo istraživanje je pokazalo da domaći proizvođači nemaju veliki interes za uvođenje dodatne zaštite (specijalna mastila, hologrami, specijalne grafike, pametan multikolor dizajn, vodeni žig, hemijski označen papir i karton, itd.) na svoje proizvode, s obzirom na to da samo 15,8% anketiranih ima na svojim proizvodima neku dodatnu zaštitu od falsifikovanja. Svi ispitanici bili su u visokom procentu zadovoljni funkcionisanjem sistema sledljivosti koji imaju u svojim kompanijama. Poboljšanje kvaliteta ambalažnog pakovanja lekova većina ispitanika vidi kao deo unapređenja sistema sledljivosti unutar kompanije u ukupnom procesu sistema upravljanja kvalitetom; velika finansijska ulaganja u ceo lanac sledljivosti nisu isplativa zbog nemogućnosti postizanja konkurentne cene na tržištu. Obzirom da su samo 3 anketirane kompanije bile deo međunarodnog lanca, ovo otvara prostor za nova istraživanja koja bi uključila i multinacionalne proizvođače lekova iz regiona, kako bi se u potpunosti sagledao značaj ulaganja u lanac sledljivosti leka i zaštitu od falsifikovanja, kao deo ukupnog procesa upravljanja kvalitetom u farmaceutske industriji.

Zahvalnica

Ovaj rad je podržan od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, u okviru projekta 179001.

LITERATURA

- [1] D.A. Dean, E.R. Evans, I.H. Hall, *Pharmaceutical packaging technology*, 2rd ed., Taylor & Francis, London and New York, 2005.
- [2] V.D. Marinković, T.V. Šibalića, V.D. Majstorović, Lj. Tasić, Analiza uticaja uspostavljenog sistema menadžmenta kvaliteta na performanse poslovanja u farmaceutske-hemijskoj industriji Srbije, *Hem. Ind.* **67** (2013) 535–546.
- [3] Maruchek, N. Greis, C. Mena, L. Cai, Product safety and security in the global supply chain: Issues, challenges and research opportunities, *J. Oper. Manag.* **29** (2011) 707–720.
- [4] Grackin, Counterfeiting and piracy of pharmaceuticals, *IEEE Eng. Med. Biol.* **27**(6) (2008) 66–69.
- [5] C.S. Tang, Making products safe: process and challenges, *International Commerce Review*, *ECR J.* **8** (2008) 48–55.
- [6] G. Jackson, Faking it: the dangers of counterfeit medicine on the internet, *Int. J. Clin. Pract.* **63** (2009) 181.
- [7] H. Forcinio, Pill-Level Product Protection, *Pharmaceut. Tech.* **33**(9) 2009.
- [8] R.Y. Shah, P.N. Prajapati, YK. Agrawal, Anticounterfeit packaging technologies, *J. Adv. Pharm. Tech. Res.* **1**(4) (2010) 368–373.
- [9] H. Forcinio, Verification through Telecommunication, *Pharmaceut. Tech.* **35**(9) (2011) 40–43.
- [10] A. Bellman, Product Traceability in the Pharmaceutical Supply Chain: An Analysis of the Auto-ID Approach, Master of Engineering in Logistic, Massachusetts Institute of Technology, 2003.
- [11] H. Forcinio, New Systems for Counterfeit Protection and Quality Control, *Pharmaceut. Tech.* **6**(29) 2005.
- [12] N. Niven, Monitored dose packaging: A win-win situation, *Innovat. Pharmaceut. Tech.* **35** (2010) 64–67.
- [13] Paxton, Current challenges with supply-chain integrity and the threat to the quality of marketed drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.* **89** (2011) 316–319.
- [14] R. Schnettler, I. Müller, C. Wawretschek, The 15th GMP Conference: From the EU pharmaceutical package to supplier management. EU Pharmaceutical Package/Risk management systems/GMP inspections/Supplier qualification/15th Drug Law amendment, (Conference Paper), *Pharmaceut. Ind.* **72**(1) (2010) 132–140.
- [15] H. Forcinio, Adopting Serialization, *Pharmaceut. Tech.* **34**(8) 2010.
- [16] R. Koppel, T. Wetterneck, J. L. Telles, B.T. Karsh, Workarounds to Barcode Medication Administration Systems: Their Occurrences, Causes, and Threats to Patient Safety, *J. Am. Med. Inform. Assn.* **15**(4) (2008) 408–423.
- [17] *Pharmaceutical Anti-counterfeiting Strategies and Commercial Analysis 2010-2020*, Visiongain, BSG House, London, EC1V 2QY, UK, 2010.
- [18] *Pharmaceutical anti-counterfeiting technologies: market analysis 2011-2021*, Visiongain, BSG House, London, EC1V 2QY, UK, 2011.
- [19] Radio Frequency Identification (RFID) in Pharmaceuticals: Supply Chain Security Concerns Provide Impetus for RFID Adoption, GBI Research, 2010.
- [20] P. Harrop, T. Crotch-Harvey, *RFID for Healthcare and Pharmaceuticals 2008–2018*, Securing Industry Ltd., UK, 2008.
- [21] Filling the Holes in the Drug Supply Chain (Strategic Focus), Datamonitor, [3] DMTC2266, 2009.
- [22] R. Das, P. Harrop, *RFID Forecasts, Players and Opportunities: 2009–2019*, Securing Industry Ltd. UK, 2009.
- [23] H. Forcinio, Temperature-Controlled Shippers, *Pharmaceut. Tech.* **36**(9) (2012) 34–36.
- [24] H. Forcinio, Preventing Temperature Abuse, *Pharmaceut. Tech.* **35**(2) (2011) 34–37.
- [25] L. Médioni, C. Hay, SmartLog: a Swiss drug traceability pilot, in *GS1 Healthcare Reference Book*, 2009/2010, pp. 1–4.
- [26] J. Jenkins Associates and WP6 partners, *Pharma Traceability Pilot, Problem analysis*, BRIDGE Project, 2007.
- [27] P. Taylor, Traceability of medicines in EU: feasible, but challenging, *Securing Pharma*, 2009.
- [28] B. Mitić, Pokrenut pilot projekat u zdravstvu, *E-bilten GS1 Srbija Info* (4), 2011.
- [29] *Elektronska identifikacija lekova*, Inovia bilten, Fond proizvođača inovativih lekova INOVIA, 2011.
- [30] D. Miljević, GS1 DataMatrix, u *Sibologija koja dolazi*, *E-bilten GS1 Srbija Info* (1), 2009.
- [31] Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek, *Sl. glasnik RS*, br. 41/2011.
- [32] <http://www.pharmanetwork.rs/>, datum pristupa: oktobar 2012.
- [33] *Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima*, *Sl. glasnik RS*, br.30/2010.
- [34] *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, the European Commission, http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm, datum pristupa: novembar 2012.
- [35] *Smernice dobre proizvodjačke prakse*, *Sl. glasnik RS*, br. 28/2008. i 35/2008 (ispr.).
- [36] *ICH guideline Q10, Pharmaceutical Quality System*, 2011, EMA/INS/GMP/79818/2011.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE IMPORTANCE OF DRUG PACKAGING QUALITY FOR END USERS AND PHARMACEUTICAL INDUSTRY AS A PART OF THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM

Irma M. Lončar¹, Janko M. Cvijanović²

¹*Galenika a.d., Belgrade, Serbia*

²*Economics Institute, Belgrade, Serbia*

(Scientific paper)

In this study, we collected and analyzed information on the importance of drug packaging quality to end users and pharmaceutical industry, as an indicator of the process of traceability and originality of drugs. Two surveys were conducted: one among the end users of drugs (252 patients) and the other among professionals working in seven pharmaceutical companies in Serbia. For most end users (82.5%), the quality of the packaging was important, but only 41.8% of them thought that the appearance of the packaging could be an indicator of genuinity of drugs. The existence of the control marks (KM) on drug packaging was not of great importance, since most of the users (86.9%) know its function, but the majority (60.2%) would nevertheless decide to buy the drug without KM. Regarding the experts from the pharmaceutical industry, more than two thirds (68.4%) believed that the existence of KM did not contribute to efficient operations. Although a great number of pharmaceutical industry professionals (84.2%) answered that the introduction of GS1 DataMatrix system would allow for complete traceability of the drug from the manufacturer to the end user, only 22.2% of them introduced this system to their products. This study also showed that domestic producers did not have a great interest for additional protection (special inks, holograms, special graphics, smart multicolor design, watermark, chemically labeled paper and cardboard, etc.) on their products, given that only 15.8% of them had some kind of additional protection against counterfeiting. Monitoring drug traceability from a manufacturer to end user is achieved by many complex activities regulated by law. A high percentage of responders said they were satisfied with the functionality of traceability systems used in their companies. As a way to increase the quality of drug packaging and business performance, most responders saw in the continuous improvement of the system of traceability within the company's overall quality management system. For them, a big financial investment in the complete traceability chain was not feasible because of the inability to achieve competitive prices in the market. Since only three of the surveyed companies were part of international chains, these findings open the path for new research that would include more multinational drug manufacturers from the region, in order to fully comprehend the importance of investing in the drug chain traceability and protection against counterfeiting, as a part of total quality management process in the pharmaceutical industry.

Keywords: Drug packaging quality • Traceability • Pharmaceutical industry