

Pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – podstawy prawne i wytyczne

Pharmacovigilance System Master File – legal basis and guidelines

Małgorzata Gawryś

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, działanie niepożądane leku, wykwalifikowana osoba odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Streszczenie: Pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PSMF) to szczegółowy opis systemu nadzoru stosowanego przez posiadacza pozwolenia w odniesieniu do jednego lub większej liczby dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych. Każdy podmiot odpowiedzialny ma obowiązek stworzyć oraz utrzymywać taki system, a także udostępniać dokumentację z nim związaną potrzeby inspekcji. Podstawami prawnymi odnoszącymi się do PSMF jest Dyrektywa 2010/84/EU, Rozporządzenie (EU) Nr 1235/2010, Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (EU) Nr 520/2012 oraz Ustawa Prawo farmaceutyczne. Wytyczne na temat PSMF zamieszczone są natomiast w Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Moduł II.

Key words: pharmacovigilance System Master File, PSMF, adverse drug reaction, qualified person responsible for pharmacovigilance

Summary: Pharmacovigilance System Master File (PSMF) is a detailed description of the pharmacovigilance system used by the marketing authorisation holder with respect to one or more authorised medicinal products. Each MAH is obliged to create and maintain such system and to make it available for inspection. The legal basis of PSMF are Directive 2010/84/EU, Regulation (EU) No 1235/2010, Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 and Law on Medicinal Products. Guidelines on PSMF are included in Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II.

Podstawy prawne

Podstawami prawnymi odnoszącymi się do pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii-Pharmacovigilance System Master File (PSMF) jest *Dyrektywa 2010/84/EU* zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – *Dyrektywę 2001/83/EC*, *Rozporządzenie (EU) Nr 1235/2010* zmieniające – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – *Rozporządzenie (EC) Nr 726/2004*, *Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (EU) Nr 520/2012* oraz *Ustawę z dnia 27 września 2013 r. o zmianie ustawy Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw*. Wytyczne na temat PSMF zamieszczone są natomiast w *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Moduł II*.

Ustawa Prawo farmaceutyczne

Ustawa Prawo farmaceutyczne (w art. 10) nakazuje dołączenie do wniosku o dopuszczenie do

obrotu produktu leczniczego streszczenia opisu systemu monitorowania działań niepożądanych, który zostanie wdrożony przez podmiot odpowiedzialny, oraz oświadczenia podmiotu odpowiedzialnego potwierdzającego, że dysponuje on usługami osoby, do której obowiązków będzie należeć ciągły nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego będącego przedmiotem wniosku, oraz że dysponuje systemem zapewniającym możliwość niezwłocznego zgłoszenia podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, lub innych państw.

Kontrolę systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych przeprowadza Prezes Urzędu, który może w szczególności kontrolować podmioty odpowiedzialne w zakresie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, żądać przedstawienia dokumentacji związanej z zapewnieniem funkcjonowania systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produk-

Informacja dotycząca przeglądu danych na temat produktu leczniczego Esmya

Information Concerning The Review For Medicinal Product Esmya

Izabela Domalewska-Pawluczuk

Departament Rejestracji Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: Esmya, octan uliprystalu, mięśniaki macicy, uszkodzenie wątroby, badania czynności wątroby

Streszczenie: W związku z trwającym przeglądem dotyczącym produktu leczniczego Esmya, po zgłoszeniu przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby stwierdzono, że kobiety przyjmujące produkt leczniczy Esmya w przypadku leczenia mięśniaków macicy muszą regularnie wykonywać badania czynności wątroby. Żadna nowa pacjentka nie powinna na razie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Esmya.

Key words: Esmya, ulipristal acetate, uterine fibroids, liver injury, liver tests

Summary: In connection with ongoing review for medicinal product Esmya after reporting serious liver injury, it has recommended regular liver tests for women taking Esmya for uterine fibroids. No new patient should start treatment with medicinal product Esmya for the time being

Wprowadzenie

Na podstawie przeglądu danych dokonywanego przez Europejską Agencję Leków (The European Medicines Agency, EMA) stwierdzono, że kobiety przyjmujące produkt leczniczy Esmya w przypadku leczenia mięśniaków macicy muszą regularnie wykonywać badania czynności wątroby.

W związku z trwającym przeglądem dotyczącym produktu leczniczego Esmya żadna nowa pacjentka nie powinna na razie rozpoczynać leczenia tym produktem leczniczym.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee -PRAC) Europejskiej Agencji Leków (EMA) dokonuje obecnie przeglądu korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Esmya po zgłoszeniu przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczepu. Przegląd produktu leczniczego Esmya został zainicjowany na wniosek Komisji Europejskiej w dniu 30 listopada 2017 r. na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Przegląd przeprowadzany jest przez Komitet PRAC, który jest odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który przygotuje zestaw zaleceń.

W dniu 8 lutego 2018 r., podczas trwającego przeglądu, PRAC wydał tymczasowe zalecenia.

Ostateczne zalecenia PRAC zostaną przekazane do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Europejskiej Agencji Leków, który jest odpowiedzialny za produkty lecznicze stosowane u ludzi, które przyjmie opinię.

Powyższe zalecenia Komitetu CHMP zostaną przekazane do Komisji Europejskiej w celu wydania decyzji obowiązującej we wszystkich krajach UE. Produkt leczniczy Esmya, tabletki, 5 mg został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w 2012 roku na drodze procedury scentralizowanej. Stosowany jest w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy, które są nienowotworowymi (łagodnymi) guzami macicy u kobiet przed menopauzą. Produkt leczniczy Esmya stosuje się w powyższym wskazaniu w leczeniu przedoperacyjnym, jak również w leczeniu dłuższym (okresowym). Substancja czynna octan uliprystalu znajdująca się w produkcie leczniczym Esmya, działa poprzez przyłączenie do komórek docelowych (receptorów), do których normalnie przyłącza się progesteron. Progesteron kontroluje wzrost błony śluzowej, która wyściela macicę. Może on również powodować powstawanie mięśniaków macicy. Dolegliwości związane z obecnością mięśniaków to obfite krwawienia z macicy (w trak-

Zarys historii Farmakopei Polskiej

An Outline History of Polish Pharmacopoeia

Ewa Leciejewicz-Ziemecka

Departament Farmakopei

Słowa kluczowe: historia wymagań farmakopealnych, Farmakopea Polska

Streszczenie:

200 lat temu opublikowane zostało pierwsze wydanie Farmakopei Polskiej. Obecnie obowiązuje wydanie XI tej Farmakopei, zgodne z Farmakopeą Europejską i zawierające wymagania narodowe. Zarys historii wymagań farmakopealnych w Polsce oparto na tekstach wstępnych poszczególnych publikacji FP.

Key words: history of pharmacopoeias requirements, Polish Pharmacopoeia

Summary:

200 years ago, the first edition of the Polish Pharmacopoeia was published. Currently, the XI edition of this Pharmacopoeia, compliant with the European Pharmacopoeia and containing national requirements, is in force. The outline of the history of pharmacopoeias requirements in Poland is based on the introductory texts of PhPol publications.

Wprowadzenie

Rok 2017 to rok jubileuszowy dla Farmakopei Polskiej, przyjmuje się bowiem jako pierwsze wydanie Farmakopei Polskiej, zbiór wymagań jakościowych dla stosowanych specyfików pt. *Pharmacopoeia Regni Poloniae*, który ukazał się na terenie Królestwa Polskiego w roku 1817.

Historia takich opracowań na świecie sięga bardzo odległych czasów i powiązana jest z możliwościami edytorskimi, jak np. pojawienie się pisma. W przeszłości były to przepisy sporządzania specyfików i zalecenia ich stosowania, uzupełniane z czasem metodami potwierdzania ich tożsamości i kontroli czystości. Wraz z rozwojem leków sporządzanych na skalę przemysłową, zmieniały się coraz dynamiczniej metody i wymagania kontroli jakości leków. Zawartość Farmakopei Polskiej doskonale odzwierciedla niezwykle postęp naukowy, jaki nastąpił przez 200 lat korzystania z Farmakopei Polskiej, jako zbioru standardów jakości dla substancji i preparatów farmaceutycznych.

W niniejszym artykule, opartym na tekstach wprowadzających do poszczególnych wydań Farmakopei Polskiej, przedstawiono zarys historii tworzenia i stosowania wymagań farmakopealnych na terenie Polski, od XVII wieku do czasów obecnych.

Farmakopee miejskie

Pierwszymi stosowanymi urzędowymi lekospisami w Polsce, pochodzącymi z wieku XVII i zwanymi *farmakopeami* lub *dispensatoriami*, były podobnie jak w innych krajach Europy, farmakopee miejskie. Najstarszą z nich była farmakopea opracowana w 1665 r. przez lekarzy miejskich Jana Ernesta Schefflera i Jana Schmidta na polecenie Rady Miejskiej w Gdańsku. Nosiła ona tytuł *Dispensatorium Gedanense*, z tym, że trzy lata wcześniej ukazał się w druku spis jej treści pt. *Dispensatorii Gedanensis sciagraphia*.

Drugą znaną farmakopeą miejską była farmakopea krakowska *Pharmacopoea Cracoviensis*, wydana przez naczelnego lekarza królewskiego i dawniejszego profesora Akademii Lubelskiej dr Jana Woynę. Wydrukowano ją w roku 1683 we Frankfurcie nad Menem.

Wiele prób wydania zebranych standardów dla leków zakończyło się na etapie projektów. W 1704 r. dr Jan Zajączkowiec w ramach działań, które miały przyczynić się do podniesienia poziomu naukowego na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego, poddał myśl wprowadzenia *pharmacopoea universitatis et facultatis*. Zamierzenia te jednak nie zostały zrealizowane.

W drugiej połowie wieku XVIII powstał zamiar wydania lekospisu obowiązującego na całym te-

Nowe wydanie 9 Farmakopei Europejskiej w Farmakopei Polskiej wydanie XI

New 9 edition of the European Pharmacopoeia in the XIth edition of Polish Pharmacopoeia

Ewa Leciejewicz-Ziemecka

Departament Farmakopei

Słowa kluczowe: aktualne wymagania farmakopealne, Farmakopea Europejska, Farmakopea Polska
Streszczenie:

Od stycznia 2017 r. obowiązuje 9 wydanie Farmakopei Europejskiej, które będzie publikowane w polskojęzycznej wersji w XI wydaniu Farmakopei Polskiej. Część podstawowa FP XI 2017 zawiera wymagania Ph. Eur. 9.0–9.2 oraz działy narodowe, w tym 93 monografie.

Key words: current pharmacopoeias requirements, European Pharmacopoeia, Polish Pharmacopoeia
Summary:

Od stycznia 2017 r. obowiązuje 9 wydanie Farmakopei Europejskiej, które będzie publikowane w polskojęzycznej wersji w XI wydaniu Farmakopei Polskiej. Część podstawowa FP XI 2017 zawiera wymagania Ph. Eur. 9.0–9.2 oraz działy narodowe, w tym 93 monografie.

Wprowadzenie

Zawartość nowego XI wydania Farmakopei Polskiej, zgodnego z wydaniem 9 Farmakopei Europejskiej, odzwierciedla niezwyklej postępy jakiego nastąpił przez 200 lat korzystania z Farmakopei Polskiej, jako zbioru standardów jakości dla substancji i preparatów farmaceutycznych. Wydanie to obejmuje w trzech tomach ponad 2330 monografii oraz prawie 360 tekstów podstawowych, w tym metod badań, dostępnych w wersji książkowej oraz w wersji elektronicznej.

Od 1 stycznia 2017 r. obowiązują w krajach stosujących Farmakopeę Europejską (Ph. Eur.) wymagania jej 9 wydania (część 9.0), które uzupełnione zostają w 2017 roku w Suplementach 9.1 (od 1 kwietnia) i 9.2 (od 1 lipca). Polska wersja tych wymagań opublikowana została w części podstawowej FP XI 2017.

Farmakopea Europejska przygotowana jest zgodnie z postanowieniami *Konwencji o opracowaniu Farmakopei Europejskiej*, która stanowi, że „Umawiające się Strony zobowiązane są do podjęcia odpowiednich kroków, aby zapewnić, że monografie Farmakopei Europejskiej staną się oficjalnymi standardami stosowanymi na ich terytoriach”. Stąd do Farmakopei Polskiej wprowadzana jest bezpośrednio polskojęzyczna wersja Ph. Eur. od grudnia 2006 r., tj. od daty ratyfikacji przez Polskę ww. *Konwencji*, 23 specjalistów z Polski uczestniczy w pracach Komisji Farmakopei Europejskiej oraz jej grup eksperckich i roboczych.

Jednocześnie w art. 25 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211) określone są zasady stosowania w Polsce wymagań Ph. Eur. i FP.

Ustęp 1 tego artykułu ustawy stanowi, że „*Podstawowe wymagania jakościowe oraz metody badań produktów leczniczych i ich opakowań oraz surowców farmaceutycznych określa Farmakopea Europejska lub jej tłumaczenie na język polski zawarte w Farmakopei Polskiej*”. Ustęp 2 zaś podaje, że „*Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania o których mowa w ust. 1, określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronach, umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym*”.

Wymagania nieposiadające odpowiedników w Ph. Eur. (wymagania narodowe) publikowane są w aktualnej FP w dziale zawierającym monografie narodowe oraz wykazy dawek oraz kategoryzację A, B i N dla substancji czynnych opisanych w aktualnych monografiach farmakopealnych.

Farmakopea Polska jest opracowywana i wydawana przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych zgodnie z art. 4 ustęp 1 pkt 5 Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie (Dz. U. z 2016 r. poz. 1718). Organem opiniodawczo-doradczym

Międzynarodowa harmonizacja wymagań farmakopealnych

Pharmacopoeial harmonisation

Małgorzata Szmitowska¹, Ewa Leciejewicz-Ziemecka²

¹Komisja Farmakopei, Kierownik Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ²Departament Farmakopei

Słowa kluczowe: wymagania farmakopealne, harmonizacja farmakopei

Streszczenie:

Proces harmonizacji wymagań trzech światowych farmakopei, związany jest z działalnością Międzynarodowej Rady Harmonizacji Wymagań dla Leków, której wytyczne ułatwiają wprowadzanie do obrotu produktu leczniczego w różnych regionach świata.

Key words: pharmacopoeia requirements, pharmacopoeias harmonisation

Summary:

Pharmacopoeias harmonisation process is connected with an activity of International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, whose guidance's facilitate the registration of medicinal product in the different countries of the world.

Wprowadzenie

Farmakopee od dziesięcioleci stanowią oficjalne wydawnictwa, zawierające zestaw podstawowych wymagań jakościowych oraz metod badania produktów leczniczych znajdujących się na rynku farmaceutycznym na danym terytorium. Spełnienie wymagań farmakopealnych zapewnia odpowiednią jakość surowców farmaceutycznych i produktów leczniczych, która gwarantuje bezpieczeństwo ich stosowania i skuteczność działania.

Postępująca w latach 80-tych poprzedniego stulecia globalizacja rynku farmaceutycznego przyczyniła się do powstania koncepcji ujednoczenia wymagań stawianych produktom leczniczym w procesie dopuszczania do obrotu na świecie. Zadanie to powierzono Międzynarodowej Konferencji (obecnie Radzie) Harmonizacji Wymagań dla Leków (*International Conference (Council) for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH*), instytucji złożonej z przedstawicieli organów państwowych sprawujących nadzór nad produktami leczniczymi w Unii Europejskiej, Japonii i Stanach Zjednoczonych oraz zrzeszeń przemysłu farmaceutycznego tych regionów. Celem prac ICH jest wydawanie wytycznych w dziedzinach objętych procesem dopuszczania do obrotu nowego produktu leczniczego, w tym w zakresie jakości. Realizacja wytycznych z grupy jakości wymagała harmonizacji wymagań farmakopealnych obowiązujących w trzech regionach świata. Powołana grupa ICH Q4 w praktyce rozpoczęła działalność dopiero w pierwszych latach XXI w., w ramach spotkań z Grupą Dys-

kusyjną Farmakopei (*Pharmacopoeial Discussion Group, PDG*).

W krajach członkowskich Unii Europejskiej oraz państwach-stronach *Konwencji* obowiązują wymagania Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.), przygotowywanej w ramach działalności Europejskiego Dyrektoriatu Jakości Leku i Ochrony Zdrowia (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*) przy Radzie Europy w Strasburgu. W wielu krajach europejskich wydawane są jednocześnie farmakopee narodowe, które obok tłumaczonych na język narodowy wymagań Ph. Eur., zawierają monografie nieposiadające odpowiedników w tej Farmakopei. Liczącymi się na świecie Farmakopeami są także Farmakopea Stanów Zjednoczonych (USP) oraz Farmakopea Japońska.

Farmakopea Europejska

Farmakopee narodowe powstawały od XIX w., i tak pierwsza Farmakopea Polska opublikowana została w roku 1817 r., Farmakopea Francuska w 1818 r., a Brytyjska w 1864 r.

W połowie XX w. ustalono, że powinno się dążyć do harmonizacji zasad wytwarzania, metod kontroli jakości oraz wymagań jakościowych dla produktów leczniczych znajdujących się na rynkach europejskich. W trosce o zdrowie publiczne oraz, aby ułatwić swobodny obrót produktami leczniczymi w Europie, w 1964 r. doszło do podpisania przez 8

Farmakopea na straży jakości i bezpieczeństwa mikrobiologicznego produktów leczniczych

Pharmacopoeia to protect the quality and microbiological safety of medicinal products

Stefan Tyski

Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii, Narodowy Instytut Leków
Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Zastępca Przewodniczącego Komisji Farmakopei Polskiej
Przewodniczący Grupy eksperckiej ds. Mikrobiologii KF
Ekspert Grupy 1 ds. Metod biologicznych i analizy statystycznej Komisji Farmakopei Europejskiej

Słowa kluczowe: badania mikrobiologiczne, jałowość, czystość mikrobiologiczna, bezpieczeństwo mikrobiologiczne produktów leczniczych, antyseptyki, aktywność przeciwbakteryjna

Streszczenie:

Wszystkie produkty lecznicze dopuszczone do obrotu posiadają odpowiedni status mikrobiologiczny – produkty są albo jałowe, albo o odpowiedniej czystości mikrobiologicznej. Metody badań mikrobiologicznych produktów leczniczych oraz wymagania mikrobiologiczne, jakie są stawiane substancjom do celów farmaceutycznych oraz produktom leczniczym o rozmaitej postaci i drodze podania, przedstawione są w szeregu monografiach Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) i Farmakopei Polskiej (FP). Opracowano również monografie związane z zapewnieniem bezpieczeństwa mikrobiologicznego surowców i produktów leczniczych.

Key words: Microbiological tests, sterility, microbial purity, microbial safety of medicinal products, antiseptics, antibacterial activity

Summary:

All medicinal products authorized for marketing have an appropriate microbiological status - the products are either sterile or of adequate microbiological purity. The methods of microbiological testing of medicinal products and microbiological requirements for substances for pharmaceutical purposes and medicinal products of various forms and administration are presented in a series of monographs of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) and the Polish Pharmacopoeia (PhPol). Monographs related to ensuring microbiological safety of raw materials and medicinal products have also been developed.

Wprowadzenie

Produkty lecznicze obecne na rynku poddawane są wielu badaniom analitycznym, chemicznym i mikrobiologicznym. Metody mikrobiologiczne stosowane w badaniu jakości produktów leczniczych można podzielić na 4 grupy; służą one do:

- a) wykrywania obecności drobnoustrojów (wszystkich lub określonych) w badanej próbce;
- b) określenia liczby komórek drobnoustrojów w badanej próbce;
- c) scharakteryzowania i identyfikacji drobnoustrojów obecnych w badanej próbce lub wyhodowanych z przesiewów;
- d) określenia działania substancji czynnych o aktywności przeciwdrobnoustrojowych w stosunku do drobnoustrojów testowych.

W analizach mikrobiologicznych stosowane są klasyczne, farmakopealne metody badań, takie jak:

- metoda płytkowa – do wykrywania, liczenia i identyfikacji drobnoustrojów,
- metoda sączków membranowych – do wykrywania i liczenia oraz
- metoda oznaczania najbardziej prawdopodobnej liczby bakterii w próbce (NPL).

Metody te stosowane od ponad 150 lat oparte są na hodowli drobnoustrojów i posiadają szereg niedogodności, z których największa to długie oczekiwanie na wynik badania. W przypadku badania zanieczyszczeń mikrobiologicznych to 5–7 dni, a w przypadku badania jałowości aż 14 dni. Wykrywanie określonych grup bakterii może trwać jeszcze dłużej, *Mycoplasma* sp. – 21 dni, a *Mycobacterium* sp. – 56 dni. Ponadto metody biologiczne obarczone są dużym błędem i trudne są do walidacji.

Na rynku znajdują się również produkty lecznicze o krótkim okresie przydatności w leczeniu: radio-

Ocena jakości radiofarmaceutyków oraz ich zastosowanie w diagnostyce i w terapii

Radiopharmaceuticals - quality assessment and application in diagnosis and therapy

Magdalena Ogrodowczyk¹, Katarzyna Dettlaff¹, Anna Jelińska^{1,2,3}

¹Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Sekretarz Komisji Farmakopei

³Ekspert Grupy eksperckiej nr 10B Organic chemistry – Synthetic products Komisji Farmakopei Europejskiej

Słowa kluczowe: badania mikrobiologiczne, jałowość, czystość mikrobiologiczna, bezpieczeństwo mikrobiologiczne produktów leczniczych, antyseptyki, aktywność przeciwbakteryjna

Streszczenie:

Wszystkie produkty lecznicze dopuszczone do obrotu posiadają odpowiedni status mikrobiologiczny – produkty są albo jałowe, albo o odpowiedniej czystości mikrobiologicznej. Metody badań mikrobiologicznych produktów leczniczych oraz wymagania mikrobiologiczne, jakie są stawiane substancjom do celów farmaceutycznych oraz produktom leczniczym o rozmaitej postaci i drodze podania, przedstawione są w szeregu monografiach Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) i Farmakopei Polskiej (FP). Opracowano również monografie związane z zapewnieniem bezpieczeństwa mikrobiologicznego surowców i produktów leczniczych.

Key words: Microbiological tests, sterility, microbial purity, microbial safety of medicinal products, antiseptics, antibacterial activity

Summary:

All medicinal products authorized for marketing have an appropriate microbiological status - the products are either sterile or of adequate microbiological purity. The methods of microbiological testing of medicinal products and microbiological requirements for substances for pharmaceutical purposes and medicinal products of various forms and administration are presented in a series of monographs of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) and the Polish Pharmacopoeia (PhPol). Monographs related to ensuring microbiological safety of raw materials and medicinal products have also been developed.

Wprowadzenie

Radiofarmacja to niezwykle istotna dziedzina w obszarze zdrowia publicznego, co ma odzwierciedlenie w zakresie wymagań zawartych dla tej grupy produktów leczniczych w Farmakopei Europejskiej/Farmakopei Polskiej (Ph. Eur./FP). Jakość radiofarmaceutyków określona jest w Farmakopei w monografiach ogólnych *Radiopharmaceutica* (Preparaty radiofarmaceutyczne) i/lub *Praecursores chimici ad radiopharmaceutica* (Prekursory chemiczne do preparatów radiofarmaceutycznych) oraz w 76 monografiach szczegółowych dla tej kategorii produktów, zgrupowanych w dziale „Monografie szczegółowe preparatów radiofarmaceutycznych i materiałów wyjściowych do preparatów radiofarmaceutycznych”.

W rozdziale 5.19 podano wymagania dla *preparatów radiofarmaceutycznych przygotowywanych bezpośrednio przed użyciem*.

Rozdział 5.7 zawiera zaś *tabelę właściwości fizycznych radionuklidów opisanych w Farmakopei Europejskiej*.

Detekcję i pomiaru radioaktywności wykonuje się według wyodrębnionej metody opisanej w rozdziale 2.2.66.

Powyższa monografia ogólna *Radiopharmaceutica* definiuje *preparaty radiofarmaceutyczne (radiofarmaceutyki)*, jako produkty lecznicze, które gdy są gotowe do użycia, zawierają jeden lub więcej radionuklidów (izotopów promieniotwórczych) do celów medycznych. Monografia rozszerza definicję na *prekursory radionuklidowe*, czyli radionuklid wytwarzany w celu znakowania innej substancji przed użyciem, *generatory radionuklidowe*, czyli system oparty na trwale związanym radionuklidzie macierzystym, z którego produkowany jest radionuklid pochodny, oddzielany przez elucję lub wyodrębniany inną metodą i stosowany w postaci preparatu radiofarmaceutycznego, oraz *zestawy do przygotowania preparatu radiofarmaceutycznego przed podaniem pacjentowi*.

Monografia *Praecursores chimici ad radiopharmaceutica* określa *prekursor chemiczny*, jako nie-

Indigo naturalis, barwnik o właściwościach leczniczych – o wyższości tradycyjnych sposobów produkcji nad syntezą

Indigo naturalis – a pigment with therapeutic properties - superiority of traditional methods of production over synthetic pathways

Virginia Kukuła-Koch¹, Natalia Stasiak¹, Kazimierz Główniak^{1,2,3,4}

¹Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra Kosmetologii, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania, Tyczyn

³Komisja Farmakopei

⁴Ekspert Grupy roboczej TCM (Traditional Chinese Medicine) Komisji Farmakopei Europejskiej

Słowa kluczowe: *indigo naturalis*, barwienie tkanin, indygo, indyrybina, barwniki roślinne

Streszczenie:

W tej pracy zostaną omówionad skład indygo naturalis, jego charakterystyka chemiczna i farmakologiczna, tradycyjne wytwarzanie i źródła roślinacy. Ze względu na cenne właściwości barwiące indygo naturalis coraz częściej stosuje się go w procesie farbowania tkanin, także ze względu na jego ekologiczną produkcję prowadzoną na bazie naturalnych składników.

Key words: *indigo naturalis*, natural pigments, indigo, indirubin, textile coloriry

Summary:

Composition of indigo naturalis, its chemical and pharmacological characteristics, the advances in traditional pigment manufacturing and plant sources of indigo are discussed. Because of its important properties in textile industry, the application of indigo containing preparation - Indigo naturalis is reaching a new high in recent years, supported by the need for green industrial methods.

Wprowadzenie

Indigo naturalis to ciemnoniebieski proszek stosowany w krajach azjatyckich od setek lat do barwienia tkanin. Jego intensywna barwa pochodzi z liści trzech gatunków roślin wykorzystywanych do jego produkcji: *Baphicacanthus cusia* (Nees) Bremek. z rodziny akanowatych (*Acanthaceae*), rdestu barwierskiego *Polygonum tinctorium* Ait. z rdestowatych (*Polygonaceae*) oraz urzetu barwierskiego *Isatis indigotica* Fort. należącego do rodziny kapustowatych (*Brassicaceae*) [1].

Otrzymywanie indygo

Tradycyjny sposób produkcji tego barwnika rozpoczyna się powolnym suszeniem zebranych liści, w celu zwiększenia stężenia naturalnych barwników [2, 3]. Następnie pozbawione ogonków blaszki liściowe fermentowane są w wielkich kadziach przez okres ok. 2–3 miesiące.

Efektywność procesu fermentacji liści zawierających indygo uwarunkowana jest właściwym, zasadowym pH, zależnym od ilości dodawanych węglanów wapnia i magnezu w postaci pokruszonego wapienia, czasu

trwania procesu oraz zasadowego roztworu zawierającego sproszkowany węgiel drzewny. Wartość pH procesu fermentacji powinna być utrzymywana w zakresie około 10 jednostek, co jednak przy różnych wielkościach kotłów fermentacyjnych, związane jest z dodatkiem różnej ilości zasadowych składników. Do mieszaniny stopniowo dodaje się także otręby pszenne, które stanowią pożywkę dla bakterii usprawniających proces fermentacji [4]. Z czasem, dzięki aktywności bakterii fermentacyjnych, wzrasta kwasowość mieszaniny, co wymaga wprowadzenia kolejnych substancji o charakterze alkalicznym, ponieważ w warunkach wysokiego pH alkaloidy, główne związki o charakterystycznej barwie indygo i indyrybina, efektywniej przechodzą do roztworu. Poza trudnością utrzymania powtarzalności procesu wytwarzania, proporcja blaszek liściowych do ogonków liściowych, posiadających zdecydowanie mniejszą ilość alkaloidów, jest trudna do standaryzacji.

Wszystkie wymienione powyżej parametry sprawiają, iż wytworzenie przetworu tj. *indigo naturalis* o określonej zawartości alkaloidów jest trudne, a proporcje poszczególnych składników są zależne