

PROTOKÓŁ NR 1/2017/9
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. METOD FIZYKOCHEMICZNYCH
KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 15 LISTOPADA 2017 R.

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 3/2016/8 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 8 marca 2016 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstem Suplementu 9.3 Farmakopei Europejskiej polskojęzycznej wersji nowego tekstu podstawowego 5.24. *Chemical imaging (Obrazowanie chemiczne)*, przeznaczonego do zamieszczenia w Suplemencie 2018 do Farmakopei Polskiej wydanie XI.
5. Wolne wnioski.

Obecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei:

Przewodniczący	- prof. dr hab. Zbigniew Fijałek
Zastępca Przewodniczącego	- prof. dr hab. Anna Gumieniczek
Członkowie:	- prof. dr hab. Tomasz Bączek
	- prof. nadzw. dr hab. Jan Maurin

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei:

prof. dr hab. Zenon Kokot, prof. dr hab. Jerzy Łukasiak

Obecni na posiedzeniu pracownicy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Dyrektor Departamentu Farmakopei - Ewa Leciejewicz-Ziemecka
Departament Farmakopei - Elżbieta Sadowska

Omówienie przebiegu posiedzenia:

Ad 1) Posiedzenie otworzył Przewodniczący Grupy eksperckiej prof. dr hab. Zbigniew Fijałek i Dyrektor Departamentu Farmakopei dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka, witając przybyłych.

Dyrektor Departamentu Farmakopei poinformowała, że od grudnia br. dostępna będzie w dystrybucji część podstawowa nowego XI wydania Farmakopei Polskiej (FP XI 2017). FP XI 2017 zawierać będzie materiały Ph. Eur. 9.0 z Suplementami 9.1 i 9.2 oraz wymagania narodowe (monografie szczegółowe i ogólne, „Wykaz dawek”, „Wykaz substancji bardzo silnie działających, silnie działających oraz środków odurzających”). FP XI 2017 dostępna będzie w trytomowej wersji książkowej oraz w wersji elektronicznej na nośniku *pendrive*.

Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka poinformowała także o prowadzonej przez Komisję Farmakopei Europejskiej aktualizacji metod ogólnych opublikowanych w Ph. Eur.

Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zastrzeżeń.

Ad 3) Protokół nr 3/2016/8 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 8 marca 2016 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczną wersję nowego tekstu podstawowego opublikowanego w Suplemencie 9.3 Farmakopei Europejskiej 5.24. *Chemical imaging (Obrazowanie chemiczne)* przeznaczoną do publikacji w Suplemencie 2018 FP XI. Suplement ten obejmować będzie zmiany i uzupełnienia wprowadzone w Ph. Eur. 9.3 – 9.5 oraz dalsze monografie narodowe; publikacja Suplementu wraz z zaktualizowaną kumulatywną wersją elektroniczną FP XI, planowana jest w listopadzie 2018 r.

Ustalenia podjęte na niniejszym posiedzeniu zostaną wprowadzone w Departamencie Farmakopei.

USTALENIA OGÓLNE

domain size – wielkość domeny

instrument – przyrząd

location – lokalizacja

setup – konfiguracja

spatially resolved – przestrzennie rozdzielcza

USTALENIA SZCZEGÓŁOWE

Str. 1, wiersz 6-8 powinno być: „Obrazowanie chemiczne (*chemical imaging*, CI) łączy technologie przestrzennie rozdzielczej detekcji i techniki analizy danych do scharakteryzowania próbki w sensie chemicznym i fizycznym, wykorzystując informację uzyskaną przede wszystkim z jej powierzchni.”

Str. 1, wiersz 9-17 powinno być: „szczególnie przydatne do analizy właściwości materiału próbek stałych, półstałych i ciekłych w tym tożsamości składników (substancji czynnych i pomocniczych), wielkości i dystrybucji domen, polimorfizmu i morfologii cząstek. Stąd, obrazowanie chemiczne może być wykorzystane do identyfikacji, oceny jakości i ilości substancji czynnych, produktów pośrednich i substancji pomocniczych luzem (*in bulk*) lub w stałych postaciach leku, próbek biologicznych, opakowań i wyrobów. Obrazowanie używa się do badań jednorodności próbek, wykrywania ich defektów fizycznych (np. pęknięć rdzeni lub powłoczek)”

Str. 1, wiersz 18-19 powinno być: „ustalenie przyczyn. Ponadto, jest narzędziem oceny sfalszowanych lub podrobionych produktów leczniczych”

Str. 1, wiersz 22-23 powinno być: „spektroskopii w zakresie średniej podczerwieni, bliskiej podczerwieni i ramanowskiej. Jednak, ma również zastosowanie do innych technik”

Str. 1, wiersz 25 powinno być: „specyficzne zalecenia”

Str. 1, wiersz 27 powinno być: „w głównej mierze przeznaczone do celów badawczych”

Str. 1, wiersz 29-31 powinno być: „spektroskopii w bliskiej podczerwieni (2.2.40) i spektroskopii ramanowskiej (2.2.48). Natomiast, należy ustalić indywidualne kryteria, stosując podejście oparte na ocenie ryzyka”

Str. 2, wiersz 4-5 powinno być: „zbiór odpowiedzi z miejsc rozmieszczonych przestrzennie na powierzchni próbki na naświetlanie”

Str. 2, wiersz 7-9 powinno być: „Wraz z sukcesywnie zmieniającymi się pozycjami x i y w zakresie długości fal oraz gromadzeniem odpowiedzi dla każdej lokalizacji, powstaje obraz powierzchni próbki.”

Str. 2, wiersz 10-13 powinno być: „Systemy obrazowania gromadzą informację przestrzenną przede wszystkim z powierzchni próbki. Chemiczne i morfologiczne właściwości lub cechy próbki są zestawiane w obrazie, który uwzględnia udziały pochodzące z wielu domen rozmieszczonych na powierzchni próbki. W efekcie, każdy mapowany punkt próbki (piksel) zawiera zasób informacji”

Str. 2, wiersz 15 powinno być: „orientacja, wielkość domen i wielkość cząstek”.

Str. 2, wiersz 20 powinno być: „filtry do określenia względnego znaczenia różnych długości fal”.

Str. 2, wiersz 22-23 powinno być: „nieco jak w przypadku użycia różnych detektorów”.

Str. 2, wiersz 26-27 powinno być: „rzutowania do/w 2D mierzonej powierzchni próbki o określonej grubości przekroju”.

Str. 2, wiersz 28-30 powinno być: „czujniki wykorzystują zaletę licznych i sąsiadujących ze sobą kanałów do wykrywania cech, których zwykle nie można wykryć stosując uśrednione widma uzyskane przez pojedynczy pomiar w klasycznej spektroskopii.”.

Str. 2, wiersz 31 powinno być: „spektralnej jakości porównywalnej do konwencjonalnie rejestrowanych widm”.

Str. 3, wiersz 2-3 powinno być: „Domeny próbki mogą zawierać złożone wzory spektralne połączone z danymi indywidualnego piksela.”.

Str. 3, wiersz 4-6 powinno być: „Identyfikacja ich wyłącznie w oparciu o ocenę wizualną jest niemożliwa i wymaga odpowiedniej analizy obrazu do uzyskania informacji analitycznej pochodzącej z wielu pomiarów”.

Str. 3, wiersz 11-13 powinno być: „Każdemu punktowi pomiaru towarzyszy kolumnowy wektor o wymiarze równym liczbie zarejestrowanych danych spektralnych. W efekcie, zebrane dane zostają upakowane w trójwymiarowej tabeli”.

Str. 3, wiersz 17-18 powinno być: „Nieco podobnie do klasycznej spektroskopii, która gromadzi chemiczną i fizyczną informację o pojedynczym obszarze badanym”.

Str. 4 na rycinie powinno być: „Obraz optyczny próbki” i „Obraz chemiczny dla v_{k-4} ”.

Str. 4, wiersz 3-5 powinno być: „Ryc. 5.24.-1. *Przykład kostki danych o wymiarach $n \times p \times k$ uzyskanej przez rejestrację widm o k liczbach falowych dla $n \times p$ pikseli próbki; obraz w skali odcieni szarości uzyskany dla liczby falowej v_{k-4}* ”.

Str. 4, wiersz 8-12 powinno być: „Przestrzenie rozdzielcze trójwymiarowe obrazowanie można opisać jako zwiększenie przestrzennej rozdzielczości wzdłuż trzeciego wymiaru (z), który uzupełnia obrazowanie x - y . Jest to proces układania zbioru obrazów, uwzględniający głębokość próbki większą w porównaniu z analizą przekroju. Można to osiągnąć w sposób pośredni (inwazyjnie, w procesie niszczącym)”.

Str. 4, wiersz 15-16 powinno być: „(proces nieinwazyjny i nieniszczący) wykorzystujące spektroskopię przestrzenie rozdzielczą x - y - z ”.

Str. 4, wiersz 19 powinno być: „obrazowanie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (*magnetic resonance imaging*, MRI)”.

Str. 5, wiersz 4 powinno być: „szybkie i nieniszczące porównanie próbek”.

Str. 5, wiersz 6 powinno być: „różnią się w zależności od pozycji”.

Str. 5, wiersz 7 powinno być: „do badania niejednorodnych próbek pod względem”.

Str. 5, wiersz 9 powinno być: „składników i cech, tj. właściwości różnych części próbki”.

Str. 5, wiersz 11 powinno być: „w odpowiedniej skali”.

Str. 5, wiersz 14-17 powinno być: „Podstawowe zastosowania obrazowania chemicznego skupiają się na analizie właściwości ciała stałego, oznaczaniu cech chemicznych lub fizycznych, wykrywaniu zanieczyszczeń i zafałszowań i identyfikacji chemicznej. Przykładowo, przedmiotem rozważań może być pomiar grubości i jednorodności powłoczek tabletek i charakterystyka właściwości”.

Str. 5, wiersz 20-21 powinno być: „wykrywania rozdrobnionych i obcych cząstek”.

Str. 5, wiersz 23 powinno być: „postaci polimorficznych”.

Str. 5, wiersz 24-27 powinno być: „(np. rozproszonych cząstek). Materiały nanokrystaliczne i mikrokryształiczne charakteryzuje się poprzez monitorowanie zmian strukturalnych pod wpływem czynników stresowych i zachodzących w czasie, a także przez ocenę defektów kryształów, np. powstałych w wyniku mielenia i mikronizacji materiału”.

Str. 5, wiersz 30-31 powinno być: „Analiza ta może być prowadzona do oznaczenia obecnych na powierzchni indywidualów chemicznych jak cząsteczki, a także atomy pierwiastków.”

Str. 6, wiersz 1-2 powinno być: „gradient stężenia leku na granicy faz ciała stałe/roztwór i w masie roztworu”.

Str. 6 na rycinie powinno być: „natężenie ramanowskie”.

Str. 6, wiersz 6 powinno być: „Przykład charakterystyki składników za pomocą obrazowania ramanowskiego”.

Str. 6, wiersz 9-10 powinno być: „Wybór określonego przyrządu lub techniki do obrazowania zależy od określonego zamierzonego zastosowania analitycznego”.

Str. 6, wiersz 11-13 powinno być: „charakteryzowany przez konfigurację, rozdzielczość przestrzenną i spektralną, powiększenie, rodzaj i wielkość próbki, przygotowanie i prezentację próbki, przez fakt czy próbka jest w ruchu lub nie, czas zbierania danych,”.

Str. 6, wiersz 14-16 powinno być: „Niektóre z nich, oparte na technice spektroskopii oscylacyjnej, są krótko opisane poniżej wraz z ich potencjalnymi zastosowaniami i ograniczeniami”.

Str. 7, wiersz 1 powinno być: „Spektroskopia w średniej podczerwieni (MIR)”.

Str. 7, wiersz 2-6 powinno być: „Spektroskopia MIR (*mid-infrared spectroscopy*) wykorzystuje oddziaływanie światła z próbką do badania drgań wewnątrzcząsteczkowych materiału. Widmo promieniowania elektromagnetycznego zwykle obejmuje zakres 4000–400 cm^{-1} (2,5–25 μm). Obrazowanie MIR można wykorzystać do charakteryzowania indywidualów/substancji chemicznych w mieszaninach. Często pomiary wykonuje się wykorzystując mikroskopię osłabionego całkowitego odbicia (ATR)”.

Str. 7, wiersz 7 powinno być: „kryształem o wyższym współczynniku załamania światła”.

Str. 7, wiersz 8-9 powinno być: „próbek o podwyższonej zawartości wilgoci”.

Str. 7, wiersz 11 powinno być: „Spektroskopia w bliskiej podczerwieni (NIR)”.

Str. 7, wiersz 12-15 powinno być: „Spektroskopia NIR wykrywa drgania cząsteczkowe pochodzące od nadtonów grup C-H, N-H, O-H i S-H, a także tony kombinacyjne drgań podstawowych w zakresie średniej podczerwieni. Widmo promieniowania elektromagnetycznego zwykle obejmuje zakres 12500–4000 cm^{-1} (0,8–2,5 μm)”.

Str. 7, wiersz 18 powinno być: „Spektroskopia w dalekiej podczerwieni (FIR) i terahercowa (THz)”.

Str. 7, wiersz 19-20 powinno być: „zwykle obejmuje zakres od 400 do ok. 10 cm^{-1} (25–100 μm).”.

Str. 7, wiersz 22 powinno być: „charakterystykę różnych form ciał stałych, np. postaci polimorficznych”.

Str. 8, wiersz 1 powinno być: „Spektroskopia ramanowska”.

Str. 8, wiersz 4-5 powinno być: „światłem monochromatycznym (zwykle z lasera). Widma ramanowskie zawierają liczne wąskie pasma, co umożliwia identyfikację substancji chemicznych”.

Str. 8, wiersz 6-7 powinno być: „dostarcza informacji o substancjach chemicznych obecnych w próbce (włączając odmiany polimorficzne)”.

Str. 8, wiersz 13-15 powinno być: „W celu uzyskania obrazu wymagane są techniki sekwencjonowania przestrzennego lub spektralnego. Trzy tryby rejestracji kostek danych to mapowanie punktu (*point mapping*), mapowanie linii (*line mapping*) oraz pełne obrazowanie (*global imaging*).”.

Str. 8, wiersz 18-19 powinno być: „W mapowaniu linii (skanowanie liniowe), próbkę naświetla się wzdłuż linii, a sygnał obrazu jest rozpraszany”.

Str. 8, wiersz 21-26 powinno być: „ostatecznie zakończone. W tym przypadku, szybkość i elastyczność konfiguracji eksperymentalnej umożliwiają wykorzystanie ciągłe CI (*on-line*). Obrazowane pełne (skanowanie płaszczyzny ogniskowej) ma miejsce, gdy wszystkie punkty

obrazu próbki są jednocześnie obrazowane na matrycy detektora. Dokonuje się tego z wyborem długości fal, stosując filtry stałe lub regulowane”.

Str. 9, wiersz 2-3 powinno być: „wiele udziałów pochodzących od cech chemicznych i fizycznych obecnych na powierzchni i tuż pod powierzchnią próbki. Sprawność systemu obrazowania”.

Str. 9, wiersz 9 powinno być: „spektrometru. Rozdzielczość spektralna ma wpływ na wyodrębnienie cech chemicznych”.

Str. 9, wiersz 12-13 powinno być: „pomiędzy dwoma kolejnymi punktami”.

Str. 9, wiersz 13-14 powinno być: „uzyskanie pełnej informacji. Przykładowo, wielkość domeny wybranych składników”.

Str. 9, wiersz 17 powinno być: „wielkością plamki lasera, ograniczeniami dyfrakcji, wielkością detektora”.

Str. 9, wiersz 19-20 powinno być: „Rozproszenie pojawiające się pod powierzchnią może zaburzyć uzyskany obraz”.

Str. 9, wiersz 24 powinno być: „W zależności od konfiguracji przyrządu, topologia powierzchni próbki”.

Str. 9, wiersz 27 powinno być: „ocenić wpływ jednorodności próbki. Przykładowo”.

Str. 9, wiersz 29 powinno być: „można jedynie oszacować rzeczywista morfologię”.

Str. 10, wiersz 1-2 powinno być: „wyniki uzyskane przez analizę obrazu powierzchni mogą być niereprezentatywne dla całej próbki, ze względu na jej niejednorodność”.

Str. 10, wiersz 3-4 powinno być: „Jedno z podejść umożliwiających przezwycięzenie tego ograniczenia, wymagałoby pomiaru wielu przekrojów poprzecznych próbki aby poprawić oszacowanie dla całej próbki”.

Str. 10, wiersz 5-7 powinno być: „wykorzystanie alternatywnego projektu eksperymentu optycznego, w którym można zwiększyć głębokość penetracji, np. stosując spektroskopię konfokalną lub przestrzennie rozdzielcze pomiary kompensacyjne w celu pozyskania informacji w pobliżu powierzchni, albo tomografię”.

Str. 10, wiersz 10 powinno być: „ETAPY PROCESU OBRAZOWANIA CHEMICZNEGO”.

Str. 10, wiersz 12 powinno być: „Proces obrazowania obejmuje wiele etapów takich jak”.

Str. 10, wiersz 14 powinno być: „kontrola poszczególnych elementów przyrządu i działania układu”.

Str. 10, wiersz 15 powinno być: „kalibracja przyrządu i badanie przydatności układu”.

Str. 10, wiersz 17 powinno być: „analiza obrazu i obliczenia wyników liczbowych”.

Str. 10, wiersz 21 powinno być: „zgodne ze stosowaną techniką obrazowania”.

Str. 10, wiersz 22-23 powinno być: „konfiguracje do rozpraszania ramanowskiego”.

Str. 10, wiersz 24-26 powinno być: „w celu uzyskania dość gładkiej powierzchni. Jeżeli przyrząd nie jest w stanie dokonać kompensacji zmienności topograficznej”.

Str. 10, wiersz 27-28 powinno być: „Ustawienia w trybie automatycznego ponownego ogniskowania podczas mapowania, nieznacznie kompensują nierówności powierzchni”.

Str. 11, wiersz 5 powinno być: „Konfigurację optymalizuje się w celu zmniejszenia lustrzanego odbicia geometrycznego najbardziej jak to możliwe.”.

Str. 11, wiersz 10-11 powinno być: „Ocena działania przyrządu i metod analizy obrazu jest zasadnicza dla uniknięcia błędnej interpretacji lub artefaktów. Parametry uwzględniają aspekty spektralne”.

Str. 11, wiersz 12-14 powinno być: „Weryfikacja działania przyrządu obejmuje okresowe kwalifikacje działania oraz badania przydatności układu. Odstępy czasu zależą od użytkowania przyrządu”.

Str. 11, wiersz 17-18 powinno być: „Należy uzasadnić wybór ocenianych parametrów i kryteria akceptacji stosowane podczas kwalifikacji działania oraz badania przydatności układu”.

Str. 11, wiersz 21 powinno być: „Dostosowanie elementów systemu CI”.

Str. 11, wiersz 22-23 powinno być: „typowy system CI składa się z elementów zawierających”.

Str. 11, wiersz 25 powinno być: „System i jego poszczególne elementy spełniają wszystkie oczekiwane wymagania”.

Str. 12, wiersz 2-4 powinno być: „Szczególnie należy zweryfikować intensywność źródła przed rozpoczęciem procedur kalibracyjnych lub nową serią pomiarów próbki”.

Str. 12, wiersz 5 powinno być: „wydajność energetyczna w każdej pozycji x-y”.

Str. 12, wiersz 7-9 powinno być: „Ustawienie elementów optycznych, próbki i detektorów odpowiada wymaganiom pomiarowym pod względem odległości, kątów i polaryzacji. Ustawienie to może zmieniać się wraz z temperaturą”.

Str. 12, wiersz 10 powinno być: „lub obszarów badanych było jednorodne”.

Str. 12, wiersz 11-12 powinno być: „Należy kontrolować zjawiska zakłócające i efekty niepożądane jak np. rozpraszanie, tło, szum, piksele złej jakości, promieniowane kosmiczne i obecność światła fluorescencyjnego”.

Str. 12, wiersz 14-15 powinno być: „Obejmują one światło zakłócające, z którym należy odpowiednio postępować”.

Str. 12, wiersz 18-22 powinno być: „Systemy uwzględniające wiele długości fal należy zweryfikować dla długości fal na skali, na podstawie pików wybranych wzorców porównawczych o dobrym stosunku sygnału do szumu. Systemy multispektralne są zweryfikowane na podstawie wszystkich możliwych źródeł sygnałów.”.


Str. 12, wiersz 25-26 powinno być: „W przypadku nakładania obrazów uzyskanych z więcej niż jednego przyrządu, konieczna jest weryfikacja skali x-y”.

Str. 13, wiersz 2-5 powinno być: „Jeżeli system obrazowania chemicznego umożliwia uzyskanie różnych powiększeń, należy zoptymalizować poziom powiększenia optycznego lub elektronicznego. Kiedy powiększenie jest nieodpowiednie dla rozdzielania istotnych cech, wartość obrazowania może zmniejszyć się; podczas gdy przy ustawieniu większego powiększenia niż potrzebne, ulega zawężeniu pole obrazowania”.

Ad 5) Omawianie tekstu zakończono na części 3-2-1-4. *Powiększenie*. Dalsza część tekstu 5.2.4 omówiona zostanie na posiedzeniu Grupy w dniu 16 stycznia 2017 r.

Na zakończenie posiedzenia Przewodniczący Grupy eksperckiej prof. dr hab. Zbigniew Fijałek oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka podziękowali zebranych za przybycie i merytoryczną dyskusję.

Przewodniczący
Grupy eksperckiej ds. Metod
Fizykochemicznych KF



Prof. dr hab. Zbigniew Fijałek