

**PROTOKÓŁ NR 1/2018/10**  
**Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. METOD FIZYKOCHEMICZNYCH**  
**KOMISJI FARMAKOPEI**  
**W DNIU 16 STYCZNIA 2018 R.**

**Porządek obrad posiedzenia:**

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 1/2017/9 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 15 listopada 2017 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstem Suplementu 9.3 Farmakopei Europejskiej poniższych tekstów przeznaczonych do zamieszczenia w Suplemencie 2018 do Farmakopei Polskiej wydanie XI:
  - dalsza część polskojęzycznej wersji rozdziału 5.24. *Chemical imaging (Obrazowanie chemiczne)* (od części 3-2-2),
  - polskojęzyczna wersja znowelizowanego tekstu podstawowego 2.2.37. *Rentgenowska spektrometria fluorescencyjna*.
5. Uchwała Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w sprawie monografii wymienionych w porządku obrad posiedzenia.
6. 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

**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.

Na posiedzeniu Członkom Grupy eksperckiej została przekazana wersja elektroniczna części podstawowej nowego XI wydania Farmakopei Polskiej (FP XI 2017) na nośniku *pendrive* zawierająca polską wersję materiałów 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”).

Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zastrzeżeń.

Ad 3) Protokół nr 1/2017/9 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 15 listopada 2017 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu kontynuowano omawianie polskojęzycznej wersji nowego tekstu podstawowego opublikowanego w Suplemencie 9.3 Farmakopei Europejskiej 5.24. *Chemical imaging (Obrazowanie chemiczne)* oraz omawiano całkowicie znowelizowany tekst podstawowy 2.2.37. *Rentgenowska spektrometria fluorescencyjna*, przeznaczone 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

### **5.24. Chemical imaging (Obrazowanie chemiczne)**

Str. 13, wiersz 8-9 powinno być: „Celem kalibracji jest przetworzenie zarejestrowanego sygnału na dane odpowiednie do analizy, interpretacji lub porównania z danymi porównawczymi.”

Str. 13, wiersz 10 powinno być: „W systemie obrazowania podstawowa kalibracja przyrządu obejmuje”.

Str. 13, wiersz 14 powinno być: „Optymalna dokładność liczby falowej ma krytyczne znaczenie”.

Str. 13, wiersz 17-18 powinno być: „W celu ustalenia tych zależności, można wykorzystać źródła światła o dobrze zdefiniowanej charakterystyce lub materiały porównawcze.”

Str. 13, wiersz 19-20 powinno być: „porównawczych i certyfikowanych/normalizowanych wewnętrznych lub zewnętrznych wzorców, dostarczanych przez producenta lub innych dostawców”.

Str. 13, wiersz 21 powinno być: „warunki otoczenia”.

Str. 13, wiersz 23 powinno być: „Osie przestrzenne”.

Str. 13, wiersz 24-25 powinno być: „wpływa na rzeczywiste pole widzenia systemu obrazowania chemicznego i próbkowanego pola powierzchni, tj. lokalizację piksela. Kalibracja koryguje deformacje osi”.

Str. 13, wiersz 26-27 powinno być: „może towarzyszyć zmiana rozdzielczości spektralnej/widmowej od środka do granic”.

Str. 14, wiersz 2-4 powinno być: „Oba typy błędów zmieniają wygląd widm pikseli i mogą obniżyć dokładność dalszej analizy danych. Jeżeli nie jest możliwe określenie pozycji obrazowanych pikseli na powierzchni detektora ze wzoru na powierzchni docelowej, można użyć lub opracować specjalny test dla danego zastosowania.”

Str. 14, wiersz 10-11 powinno być: „Odpowiednie przetwarzanie danych i modelowanie jest konieczne aby uzyskać informację o własności, która koreluje z obserwowanymi cechami obrazu.”

Str. 14, wiersz 12-13 powinno być: „wymaga, np. identyfikacji i oszacowania charakterystycznej tożsamości lub ustalenia cech morfologicznych próbki”.

Str. 14, wiersz 16 powinno być: „obraz jest używany do wizualizacji i oszacowania kolejnych cech”.

Str. 14, wiersz 18 powinno być: „redukcja szumu, korekta krawędzi i granic”.

Str. 14, wiersz 26 powinno być: „Kontrast obrazu powstaje w oparciu o specyficzną sygnaturę składników”.

Str. 14, wiersz 27 powinno być: „danych spektroskopowych, takich jak intensywność pików”.

Str. 15, wiersz 2 powinno być: „z użyciem analizy wielowymiarowej”.

Str. 15, wiersz 4 powinno być: „**Wstępne przetwarzanie obrazu**”.

Str. 15, wiersz 5-7 powinno być: „Metody analizy danych, stosowane do zbiorów danych uzyskanych w trakcie obrazowania, zwykle wymagają tych samych etapów jak w przypadku punktowej analizy spektroskopowej. Wstępne przetwarzanie wykorzystuje się”.

Str. 15, wiersz 8 powinno być: „analiza opiera się na efektach fizycznych”.

Str. 15, wiersz 13-17 powinno być: „Zwykle operacje wstępnego przetwarzania widm to: korekcja linii podstawowej, pochodne, wygładzanie, filtrowanie w domenie falkowej, standaryzowana zmienna losowa (*standard normal variate*, SNV), korekcja wielokrotnego rozproszenia (*multiplicative scatter correction*, MSC), normalizacja, odcięcie, transformacja Fouriera. Należy ocenić czy wstępne przetwarzanie danych nie powoduje powstawania artefaktów”.

Str. 15, wiersz 21-22 powinno być: „dane mogą być oceniane pod kątem cech spektralnych, cech przestrzennych i kombinacji obu tych cech”.

Str. 15, wiersz 25 powinno być: „uwzględniające przetwarzanie obrazu, analizę wielowymiarowych danych itp.”.

Str. 16, wiersz 1 powinno być: „**Ocena wizualna**”.

Str. 16, wiersz 2-3 powinno być: „Ocena przez użytkownika obrazu wyświetlonego na ekranie może dostarczyć wstępnej informacji jeszcze przed etapem polepszania, rozpoznawania i oceny”.

Str. 16, wiersz 5 powinno być: „wielkość i kształt domen”.

Str. 16, wiersz 7 powinno być: „znacząco niejednorodne”.

Str. 16, wiersz 10-11 powinno być: „W praktyce, użycie metod zależy czy bardziej istotna jest informacja spektralna czy przestrzenna”.

Str. 16, wiersz 13-16 powinno być: „Metody wielowymiarowej analizy bez nadzoru takie jak analiza głównych składowych (PCA) mogą być zastosowane przed wyborem cech do opisu informacji zawartej w obrazie. Wstępna fragmentacja obrazów otrzymanych metodą PCA może być wykorzystana, aby ułatwić identyfikację badanych obszarów na obrazie, które są następnie przetwarzane”.

Str. 16, wiersz 24 powinno być: „**Wybór cech**”.

Str. 16, wiersz 25-26 powinno być: „Wybór chemicznych lub morfologicznych cech próbek wykorzystuje techniki analizy z nadzorem, aby dokonać redukcji wymiarowości”.

Str. 16, wiersz 27-28 powinno być: „cechach, które są istotne w analizie. Przykładowo, wybraną cechą może być ilość danej substancji lub postać badanego ciała stałego”.

Str. 16, wiersz 29 powinno być: „cechy spektralne są dobrze oddzielone”.

Str. 16, wiersz 30-31 powinno być: „metody jednowymiarowej opartej na pojedynczej długości fali dla cechy”.

Str. 17, wiersz 1-3 powinno być: „jednowymiarowe podejście jest niewystarczające. Wówczas wybór cech można poprawić włączając większy zasób informacji spektralnej i stosując wielowymiarowe podejście, takie jak grupowanie”.

Str. 17, wiersz 7 powinno być: „**Oznaczanie składników**”.

Str. 17, wiersz 8 powinno być: „pomiarów zmienności oznaczanego składnika”.

Str. 17, wiersz 10-11 powinno być: „koncentrację badanych obszarów na powierzchni próbki. Znane stężenie ogólne można wykorzystać wówczas, jeżeli dany składnik daje różne odpowiedzi w użytej metodzie”.

Str. 17, wiersz 14-16 powinno być: „Jeżeli zbiór pojedynczych widm pikseli staje się coraz bardziej złożony, stosuje się narzędzia chemometryczne, zwykle analizę wielowymiarowych

danych wraz ze strategiami analitycznymi stosowanymi dla punktowej analizy spektroskopowej.”.

Str. 17, wiersz 17 powinno być: „można oszacować względną ilość składnika”.

Str. 17, wiersz 18 powinno być: „jako punkt wyjścia. Widma porównawcze użyte do utworzenia biblioteki”.

Str. 17, wiersz 20-21 powinno być: „Nieodłączna zmienność widm czystych składników”.

Str. 17, wiersz 22 powinno być: „dodatkową statystyczną odporność na niewielkie zmiany”.

Str. 18, wiersz 2 powinno być: „prowadzona w odniesieniu do rozkładu kształtów”.

Str. 18, wiersz 5-6 powinno być: „konwersję danych do zbioru barw”.

Str. 18, wiersz 7 powinno być: „podkreślić obecność lub udział danych analitów”.

Str. 18, wiersz 8-11 powinno być: „Alternatywnie, można łączyć rozkład kilku analitów w jeden barwny obraz. Można prowadzić dalszą analizę jak zliczanie pikseli, rozkład wielkości cząstek tego samego pochodzenia chemicznego, fragmentując obraz, co odpowiada procesowi dzielenia obrazu na obszary, które odpowiadają badanym polom powierzchni.”.

Str. 18, wiersz 13 powinno być „**Wymiary podlegające pomiarom**”.

Str. 18, wiersz 18-20 powinno być „Można wykonać analizę statystyczną pikseli, aby ułatwić dalszą analizę obrazu. Zastosowanie takich metod jak analiza wariancji i wykres pudełkowy dla wielkości domeny, kształtu, rozkładu i odległości pomiędzy domenami umożliwia oszacowanie zmienności”.

Str. 18, wiersz 22 powinno być „upraszczając analizę obrazu. Oszacowanie pewnych własności może również być uzyskane z ich wartości.”.

Tekst podstawowy 5.24. *Chemical imaging (Obrazowanie chemiczne)* po wprowadzeniu przez Departament Farmakopei ustaleń podjętych przez Grupę ekspercką, zostanie przekazany do opinii Autorowi projektu polskojęzycznej wersji tekstu Prof. dr hab. M. Daszykowskiemu.

### **2.2.37. Rentgenowska spektrometria fluorescencyjna**

Str. 1, wiersz 3 powinno być „**2.2.37. Rentgenowska spektrometria fluorescencyjna**”.

Str. 1, wiersz 5 powinno być „ZASADA METODY”.

Str. 1, wiersz 7-8 powinno być „po wzbudzeniu przez promieniowanie pochodzące z zewnętrznego źródła”.

Str. 1, wiersz 9-10 powinno być „Utworzona luka jest wypełniana przez jeden z elektronów z powłoki zewnętrznej o wyższej energii”.

Str. 1, wiersz 13 powinno być „Pomiar energii”.

Str. 1, wiersz 17 powinno być „Spektrometria XRF jest odpowiednia”.

Str. 1, wiersz 18-23 powinno być „szeroko stosowana w kontroli jakości i podczas procesu wytwarzania, do badań przesiewowych pierwiastków toksycznych lub zanieczyszczeń pierwiastkami w substancjach i produktach farmaceutycznych. Stosuje się ją także do identyfikacji obcych pierwiastków nieorganicznych podczas badań sfałszowanych produktów leczniczych. Jako, że XRF może być nieinwazyjna, nadaje się do zastosowań w technologii analizy procesu (PAT), takich jak analiza niepożądanych śladów katalizatora w czynnej substancji farmaceutycznej.”.

Str. 1, wiersz 28 powinno być „stosowania skaningowego mikroskopu elektronowego”.

Str. 1, wiersz 29 powinno być „urządzenia zapewniającego powtarzalną prezentację próbki”.

Str. 2, wiersz 3 powinno być: „W spektrometrze WD-XRF, promienie rentgenowskie emitowane przez próbkę”.

Str. 2, wiersz 6 powinno być: „W spektrometrze ED-XRF, promienie rentgenowskie emitowane przez próbkę”.

Str. 2, wiersz 10 powinno być: „Spektrometr ED-XRF może być również łączyony”.

Str. 2, wiersz 12-13 powinno być: „przenośnych spektrometrów ED-XRF do pomiarów w terenie.

Niektóre spektrometry są dostarczane ze wstępną kalibracją fabryczną”.

Str. 2, wiersz 18 powinno być: „badanych pierwiastków”.

Str. 2, wiersz 22-23 powinno być: „skład matrycy próbki oraz wielkość cząstek materiału próbki, mają swój udział w efektach matrycowych”.

Str. 2, wiersz 24-25 powinno być: „Podczas kalibracji badań ilościowych, niezależnie od metody kalibracji, należy wziąć pod uwagę obecność efektów matrycowych.”.

Str. 3, wiersz 3 powinno być: „Istotne jest, aby warstwa próbki była wystarczająca”.

Str. 3, wiersz 5-7 powinno być: „Próbki są analizowane „jako takie” przy założeniu, że roztwór jest przezroczysty, jednofazowy i o wystarczająco niskiej lotności. Wymagany jest specjalny uchwyt do próbek ciekłych i dostępne w handlu naczynko”.

Str. 3, wiersz 11-12 powinno być: „Próbki sproszkowane. Próbki mogą być analizowane „jako takie” w specjalnych naczynkach do badań rentgenowskich”.

Str. 3, wiersz 14-15 powinno być: „Jeżeli to konieczne, po ostukiwaniu można dodać więcej proszku do naczynka”.

Str. 3, wiersz 18 powinno być: „Masa materiału porównawczego i próbki muszą być mniej więcej takie same, a otrzymane pastylki”.

Str. 3, wiersz 21-22 powinno być: „Pomiary WD-XRF mogą wymagać przycięcia próbki, aby nadać jej stały jednolity kształt”.

Str. 3, wiersz 23 powinno być: „próbki do pomiarów ED-XRF mogą pozostać „jako takie” ”.

Str. 3, wiersz 26 powinno być: „Jeżeli badany pierwiastek nie jest lotny”.

Str. 3, wiersz 28-30 powinno być: „przenosi się do platynowego tygla. W razie potrzeby, np. w celu uniknięcia uszkodzenia tygla, można dodać środek przeciwprzyczepny i/lub środek utleniający”.

Str. 4, wiersz 4 powinno być: „PROCEDURA”.

Str. 4, wiersz 5-6 powinno być: „Spektrometr jest konfigurowany i stosowany zgodnie z instrukcjami producenta”.

Str. 4, wiersz 7 powinno być: „można wykonywać w próżni”.

Str. 4, wiersz 8-11 powinno być: „**Wzorce porównawcze.** Wzorce wymagane do kalibracji, przydatności układu lub kontroli działania spektrometru są sporządzane z certyfikowanych materiałów odniesienia (*certified reference materials*, CRM). W farmacji, wzorce o dużej zawartości węgla mogą być bardziej reprezentatywne.”.

Str. 4, wiersz 12-13 powinno być: „Stosowany model kalibracji musi być odpowiedni do celu pomiaru. Dostępne są różne strategie kalibracji”.

Str. 4, wiersz 14 powinno być: „normalizacja Comptona/ Rayleigha i wielokrotna regresja liniowa (*multiple linear regression*, MLR)”.

Str. 4, wiersz 15-17 powinno być: „**Badanie przydatności układu.** W celu upewnienia się, że działanie układu pomiarowego jest zadowalające, przed analizą musi być przeprowadzone badanie przydatności układu. Badanie to może być również wykonane w celu weryfikacji kalibracji układu.”.

Str. 4, wiersz 18-21 powinno być: „układ pomiarowy jest odpowiedni, jeżeli otrzymane stężenie we wzorcu zawierającym pierwiastek lub pierwiastki badane, w stosowanym zakresie stężeń, nie różni się w przypadku badania zawartości od stężenia rzeczywistego o więcej niż 5%, a w przypadku badania zanieczyszczeń o 20%.”.

Str. 4, wiersz 23-24 powinno być: „dostosowana do dokładności metody porównawczej; w takim przypadku przyjęcie kryterium akceptacji 10% dla badania zawartości może być bardziej odpowiednie”.

Str. 4, wiersz 25-26 powinno być: „Pomiary próbek są wykonywane z użyciem tych samych parametrów, jakie zastosowano do kalibracji spektrometru.”.

Str. 4, wiersz 30-31 powinno być: „kryteria akceptacji i przedziały czasowe stosowane do charakterystyki działania układu XRF są specyficzne dla danego spektrometru”.

Str. 5, wiersz 1-2 powinno być: „Wykazanie stabilnego działania spektrometru w dłuższym okresie czasu, zapewnia uzyskanie wiarygodnych wyników pomiarów”.

Str. 5, wiersz 4-5 powinno być: „w odpowiednich odstępach czasu, określonych zgodnie z systemem zapewnienia jakości użytkownika”.

Str. 5, wiersz 7 powinno być: „Zaleca się, aby oś  $x$  (energia lub kąt pików)”.

Str. 5, wiersz 8-9 powinno być: „w odpowiednich odstępach czasu, określonych zgodnie z systemem zapewnienia jakości użytkownika”.

Str. 5, wiersz 10 powinno być: „kąt pików w technice WD-XRF”.

Str. 5, wiersz 16-18 powinno być: „w przypadku badania zawartości wartość rozdzielczości nie różni się o więcej niż 20%, a w przypadku badania tożsamości i zanieczyszczeń pierwiastkami o 25%, od wartości określonej podczas kalibracji spektrometru.”.

Str. 5, wiersz 19 powinno być: „WYMAGANIA WALIDACJI”.

Str. 5, wiersz 21 powinno być: „badanie zawartości, jednolitość zawartości, badania graniczne i badania tożsamości”.

Str. 5, wiersz 22-23 powinno być: „materiały badane były domieszkowane przed każdym etapem przygotowania”.

Str. 5, wiersz 24 powinno być: „domieszkowana na początku tego etapu”.

Str. 5, wiersz 25-26 powinno być: „Dla badania zanieczyszczeń wymagania walidacji są podane w rozdziale 2.4.20. W innych zastosowaniach, walidacja jest wykonywana zgodnie z odpowiednimi wytycznymi ICH.”.

Ad 5) Po omówieniu tekstów wymienionych w porządku obrad posiedzenia Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych KF podjęła poniższą uchwałę.

**UCHWAŁA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. METOD FIZYKOCHEMICZNYCH  
KOMISJI FARMAKOPEI  
NR 1/2018/5 Z DNIA 16 STYCZNIA 2018 R.**

Działając na podstawie art. 7 ust. 8 ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1718) Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei postanawia, co następuje:

**§ 1.**

Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei zatwierdza polskojęzyczne wersje monografii Farmakopei Europejskiej 9.3: 5.24. *Chemical imaging (Obrazowanie chemiczne)* i 2.2.37. *Rentgenowska spektrometria fluorescencyjna*, omówione i zweryfikowane na posiedzeniach Grupy w dniu 15 listopada 2017 r. i 16 stycznia 2018 r.

**Uzasadnienie zajętogo stanowiska:**

Na posiedzeniach w dniu 15 listopada 2017 r. i 16 stycznia 2018 r. zostały omówione i zweryfikowane w zakresie zgodności z tekstem Farmakopei Europejskiej oraz ustaleniami ogólnymi i zawartymi w „Instrukcji do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Farmakopei Europejskiej”, polskojęzyczne wersje: nowego tekstu 5.24. *Chemical imaging (Obrazowanie chemiczne)* i znowelizowanego tekstu 2.2.37. *Rentgenowska spektrometria fluorescencyjna*, opublikowane w Suplemencie 9.3 Farmakopei Europejskiej i przeznaczone do zamieszczenia w Suplemencie 2018 do XI wydania Farmakopei Polskiej. Zgłoszone na

posiedzeniach uwagi oraz ustalenia zostaną wprowadzone do tekstów przez Departament Farmakopei.

**§ 2.**

Uchwała została podjęta jednogłośnie /większością ..... głosów.

W głosowaniu brało udział 4 członków Grupy eksperckiej.

Głosy za - 4, w tym głos Przewodniczącego Grupy eksperckiej \*

Głosy przeciw - 0, w tym głos Przewodniczącego Grupy eksperckiej \*

Wstrzymało się – 0.

**§ 3.**

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

\* niepotrzebne skreślić

Ad 6) 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*

