

PROTOKÓŁ NR 1/2019/14
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. POSTACI LEKU I LEKÓW
APTECZNYCH KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 17 PAŹDZIERNIKA 2019 r.

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 3/2016/12 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Postaci Leku i Leków Aptecznych Komisji Farmakopei w dniu 6 września 2016 r. oraz protokołu nr 1/2017/13 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Postaci Leku i Leków Aptecznych Komisji Farmakopei w dniu 28 marca 2017 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstem Farmakopei Europejskiej polskojęzycznej wersji nowego tekstu opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 10.0, przeznaczonego do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XII (FP XII 2020).
2.9.49. Powder flow properties by shear cell methods^{1(10.0)}
5. Omówienie wstępne uwag Ogólnopolskiej Sekcji Żywnienia Do- i Pozajelitowego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego do narodowej monografii „Leki sporządzane w aptece”.
6. Uchwała Grupy eksperckiej ds. Grupy eksperckiej ds. Postaci Leku i Leków Aptecznych Komisji Farmakopei w sprawie monografii wymienionej w porządku obrad posiedzenia.
7. Wolne wnioski.

Obecni na posiedzeniu

Przewodnicząca	- prof. dr hab. Renata Jachowicz
Zastępca Przewodniczącej	- prof. dr hab. Janusz Pluta
Członkowie:	- dr Lucyna Bułaś
	- prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska
	- prof. dr hab. Katarzyna Winnicka

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

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

Zaproszony ekspert: - dr Jan Felczak

Omówienie przebiegu posiedzenia:

Ad 1) Posiedzenie otworzyły Przewodnicząca Grupy Prof. dr hab. Renata Jachowicz oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka, witając zebranych na spotkaniu Grupy eksperckiej.

Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zastrzeżeń.

Ad 3) Protokół nr 3/2016/12 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Postaci Leku i Leków Aptecznych Komisji Farmakopei w dniu 6 września 2016 r. oraz protokół nr 1/2017/13 z

posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Postaci Leku i Leków Aptecznych Komisji Farmakopei w dniu 28 marca 2017 r. przyjęto jednogłośnie.

Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczną wersję nowego tekstu opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 10.0, przeznaczoną do publikacji w części podstawowej nowego XII wydania Farmakopei Polskiej (FP XII 2020). FP XII 2020 obejmować będzie zmiany i uzupełnienia wprowadzone w Ph. Eur. 10.0 – 10.2 oraz dalsze monografie narodowe; publikacja FP XII 2020 wraz z wersją elektroniczną FP XII, planowana jest w listopadzie 2020 r.

Ustalenia podjęte na niniejszym posiedzeniu zostaną wprowadzone przez Departament Farmakopei.

USTALENIA

Str. 1, wiersz 2-3 powinno być: „Badanie właściwości płynięcia proszku metodami z komorą ścinania”.

Str. 1, wiersz 6 powinno być: „zawartych w normach ASTM D6773-08 i ASTM D6128-14”.

Str. 1, wiersz 7-8 powinno być: „Właściwości płynięcia proszku odgrywają ważną rolę w projektowaniu postaci leku, procesów oraz urządzeń w produkcji farmaceutycznej”.

Str. 1, wiersz 15-16 powinno być „parametrów jak np. indeks płynięcia. Dzięki możliwości dokładnego kontrolowania parametrów doświadczalnych”.

Str. 1, wiersz 20-21 powinno być: „najszerzej wykorzystuje się komorę ścinania typu Jenike lub pierścieniowe komory ścinania jak komora typu Schulze (*Schulze-type ring shear tester*)”.

Str. 1, wiersz 23-24 powinno być: „**PODSTAWY**

TEST JEDNOOSIOWEGO ŚCISKANIA”.

Str. 1, wiersz 25-26 powinno być: „Test jednoosiowego ściskania ilustruje pojęcie zdolności płynięcia. Cylindryczny pojemnik, jak przedstawiono na ryc. 2.9.49.-1”.

Str. 1, wiersz 29 – str. 2, wiersz 1 powinno być: „Im bardziej objętość proszku może być zmniejszona, tym bardziej proszek ten jest ściśliwy. Oprócz wzrostu gęstości nasypowej (ρ_b) pod wpływem naprężenia konsolidującego, obserwuje się wzrost wytrzymałości. W związku z tym, w wyniku działania naprężenia konsolidującego proszek jest zarówno skonsolidowany jak i skompresowany.”.

Str. 2, wiersz 5-7 powinno być: „Po konsolidacji, proszek jest uwalniany od działania naprężenia konsolidującego (σ_1), a pusty pojemnik cylindryczny zostaje usunięty. Skonsolidowana cylindryczna próbka proszku zostaje następnie obciążona przez wzrastające wertykalne naprężenie ściskające”.

Str. 2, wiersz 9-13 powinno być: „Wytrzymałość na ściskanie (σ_c) lub wytrzymałość na ściskanie w warunkach nieograniczonych (*unconfined yield strength*), jest definiowane jako naprężenie powodujące uszkodzenie złoża. Ponieważ złożo proszku ulega uszkodzeniu tylko pod wpływem wystarczająco dużego naprężenia wertykalnego, istnieje specyficzna dla danego proszku granica plastyczności.”.

Str. 2, wiersz 16-17 powinno być: „Stąd, testy jednoosiowego ściskania”.

Str. 2, wiersz 18-20 powinno być: „Przedstawiając te pary wartości odpowiednio jako punkty na wykresach (σ_1 , σ_c) i (σ_1 , ρ_b) i wykreślając linie pomiędzy punktami otrzymuje się zwykle krzywe podobne do przedstawionych na ryc. 2.9.49.-2”.

Str. 2, wiersz 22-24 powinno być: „Bardzo rzadko stwierdza się nachylenie progresywne podobne do przedstawionego w lewej części krzywej B. Wykres zależności σ_c od σ_1 nazywa się funkcją płynięcia (*flow function*)”.

Str. 3, wiersz 5 powinno być: „**LICZBOWA CHARAKTERYSTYKA ZDOLNOŚCI PŁYNIĘCIA**”.

Str. 3, wiersz 6-7 powinno być: „może być stosowana w celu scharakteryzowania przepływu proszku w postaci indeksu płynięcia (ff_c), określonego jako”.

Str. 3, wiersz 9-10 powinno być: „Indeks ff_c można stosować do klasyfikacji charakteru płynięcia proszku”.

Str. 3, wiersz 17-18 powinno być: „Rycina 2.9.49.-3 przedstawia funkcję płynięcia A, pochodzącą z wykresu (σ_1, σ_c) na ryc. 2.9.49.-2”.

Str. 3, wiersz 19 powinno być: „z których każda prezentuje”.

Str. 4, wiersz 1 powinno być: „wyraźnie pokazuje”.

Str. 4, wiersz 15 powinno być: „Możliwym powodem tej zależności”.

Str. 4, wiersz 20 powinno być: „*GRANICA PLASTYCZNOŚCI ORAZ KOŁO NAPRĘŻEŃ MOHRA*”.

Str. 4, wiersz 21-23 powinno być: „Zakładając możliwość pominięcia efektów siły grawitacji i tarcia ścianek, test jednoosiowego ściskania może być przedstawiony jako wykres (σ, τ), jak na ryc. 2.9.49.-4”.

Str. 5, wiersz 5-6 powinno być: „próbka uwolniona od działania naprężenia konsolidującego i po usunięciu z pojemnika cylindrycznego”.

Str. 5, wiersz 7-8 powinno być: „rosnącym obciążeniu pionowym”.

Str. 5, wiersz 13-14 powinno być: „koło Mohra B_3 na wykresie (σ, τ)”.

Str. 5, wiersz 16 powinno być: „stałe naprężenie horyzontalne $\sigma_h > 0$ zostałyby także zastosowane na próbkę”.

Str. 5, wiersz 25 powinno być: „innych właściwości”.

Str. 6, wiersz 6-8 powinno być: „usuwa się ostrzem, tak aby powierzchnia proszku znajdowała się w jednej płaszczyźnie z górną krawędzią komory ścinania. Następnie zestawia się komorę ścinania przez nałożenie pokrywy na górną powierzchnię próbki. Ostatni etap”.

Str. 6, wiersz 9 powinno być: „postępować według instrukcji producenta”.

Str. 6, wiersz 12 dopisać: „Ta granica plastyczności jest nazywana także granicą uplastycznienia (*yield locus*).”.

Str. 6, wiersz 15-16 powinno być: „Jeżeli jest oznaczana po upływie pewnego czasu od konsolidacji, wtedy bywa określana terminem granica plastyczności po czasie (*time yield locus*)”.

Str. 6, wiersz 20 powinno być: „jest wytwarzane w wyniku tarcia pomiędzy cząstkami”.

Str. 6, wiersz 21-22 powinno być: „w kierunku pionowym w celu dostosowywania do zmian gęstości nasypowej próbki.”.

Str. 6, wiersz 27-29 powinno być: „niezbędne są 2 etapy: najpierw próbka proszku jest konsolidowana w etapie wstępnego ścinania, a następnie dokonywany jest pomiar punktu granicy plastyczności w etapie ścinania (ścianania właściwego).”.

Str. 7, wiersz 2-4 powinno być: „W etapie wstępnego ścinania proszek zostaje obciążony ściśle zdefiniowanym naprężeniem normalnym ($\sigma = \sigma_{pre}$) w kierunku pionowym i potem jest poddany ścinaniu. Wstępne ścinanie kończy się”.

Str. 7, wiersz 19 powinno być: „Po skonsolidowaniu proszku w etapie wstępnego ścinania, naprężenie ścinające (τ)”.

Str. 7, wiersz 24 powinno być: „w etapie wstępnego ścinania (σ_{pre})”.

Str. 7, wiersz 27-28 powinno być: „Materiał zacznie się rozluźniać, tj. zmniejszać swoją gęstość nasypową”.

Str. 8, wiersz 9-10 powinno być: „Zwykle powinny być wykonane pomiary co najmniej w trzech punktach ścinania”.

Str. 8, wiersz 11-13 powinno być: „nowa próbka dla każdego punktu ścinania (zaznaczona jako „następny test” na ryc. 2.9.49.-6). Jednakże przy stosowaniu pierścieniowych aparatów ścinających, całkowita granica plastyczności jest zwykle wyznaczana z użyciem jednej próbki”.

Str. 9, wiersz 2 powinno być: „styka się w punkcie stanu ustalonego płynięcia”.

Str. 9, wiersz 6 powinno być: „Wytrzymałość na ściskanie (σ_c) jest wyznaczana z koła Mohra”.

Str. 9, wiersz 13-14 powinno być: „kąąt φ_c można uznać za miarę tarcia wewnętrznego w stanie ustalonego płynięcia”.

Str. 9, wiersz 15-16 powinno być: „Dalsze właściwości płynięcia można określić korzystając z wyznaczonej granicy plastyczności”.

Str. 9, wiersz 26-28 powinno być: „Dla wielu zastosowań granica plastyczności jest linearyzowana jako styczna do obu kół Mohra. Zlinearyzowaną granicę plastyczności charakteryzuje kąąt nachylenia φ_{lin} .”

Kohezja (τ_c) stanowi wartość naprężenia ścinającego, gdzie granica plastyczności”.

Str. 9, wiersz 30-31 powinno być: „na lewym końcu granicy plastyczności”.

Str. 10, wiersz 2-3 powinno być: „Z powodu wyraźnego braku liniowości granicy plastyczności przy niskich naprężeniach”.

Str. 10, wiersz 8 powinno być: „Podane powyżej”.

Str. 10, wiersz 9 powinno być: „jak wytrzymałość na ściskanie”.

Ad 5) Na niniejszym posiedzeniu omówiono uwagi Ogólnopolskiej Sekcji Żywienia Do- i Pozajelitowego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego do narodowej monografii „Leki sporządzane w aptece” opublikowanej w FP XI 2017. Po dyskusji ustalono następujące zmiany (tekst podkreślony) w ww. monografii.

str. 4402, kolumna I, wiersz 15-16 od góry powinno być: „W przypadku spodni, nogawki powinny być wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów w rękawice.”

Str. 4402, kolumna I, Tabela 5 powinno być:

Tabela 5. *Minimalna częstotliwość czyszczenia i dezynfekcji obszaru sporządzania leków jałowych*

W klasie A: powierzchnia robocza	Na początku każdej zmiany, przed każdą serią, oraz gdy stwierdzono lub podejrzewa się zanieczyszczenie powierzchni.
W klasach B, C, D: blaty lub inne dające się czyścić powierzchnie robocze, podłogi	<u>Raz dziennie, po zakończeniu pracy</u>
W klasach B, C, D: ściany, sufity	Raz w miesiącu

Str. 4402, kolumna II, Tabela 6 powinno być:

Tabela 6. *Zalecane częstotliwości monitoringu fizycznego*

Różnice ciśnienia między pomieszczeniami	Przed rozpoczęciem pracy, zwykle codziennie
Różnice ciśnienia w filtrach HEPA (stanowisko pracy)	<u>Jeżeli nie ma monitoringu ciągłego,</u> przed rozpoczęciem pracy, zwykle codziennie
Liczenie cząstek	<u>W działaniu, z częstotliwością zalecaną przez producenta, ale nie rzadziej niż co kwartał</u>

Str. 4403, kolumna I, wiersz 2-4 od dołu powinno być: „Jeżeli personel opuszcza strefę recepturową w czasie zmiany roboczej, odzież ochronna powinna być zdjęta i zachowana w służbie czystej do ponownego użycia ...”.

Str. 4405, kolumna II, po wierszu 22 od góry dodać: „Warunki sporządzania preparatów mogą być opisane w raporcie zbiorczym cyklu pracy.”.

W odniesieniu do pozostałych uwag zawartych w powołanym piśmie zaznaczono, że nie jest celowe cytowanie „Farmaceutycznych Standardów Sporządzania Mieszanin do Żywienia Pozajelitowego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego”, gdyż aktualne zapisy (str. 4399, kolumna II, wiersz 30-32 od dołu) dają już możliwość stosowania *innych metod, materiałów i procedur niż podane w tej monografii, jeżeli zostanie wykazane, że są odpowiednie*.

W przypadku propozycji zmian do Tabeli 7. *Zalecane częstotliwości monitoringu mikrobiologicznego* (str. 4402, kolumna II) podkreślono, że wymagania farmakopealne zawarte w tabeli, oparte na „Przewodniku PIC/S w zakresie dobrych praktyk przygotowania produktów leczniczych w zakładach opieki zdrowotnej”, są właściwe z uwagi na szczególnie charakter preparatów do żywienia pozajelitowego, m. in. ich naturalną podatność na zanieczyszczenia mikrobiologiczne, liczbę i stan zdrowia pacjentów, którym podawane są te preparaty.

Ad 6) Po omówieniu tekstu wymienionego w porządku obrad posiedzenia Grupa ekspercka ds. Postaci Leku i Leków Apteicznych KF podjęła poniższą uchwałę.

**UCHWAŁA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. POSTACI LEKU I LEKÓW APTEICZNYCH
KOMISJI FARMAKOPEI
NR 1/2019/7 Z DNIA 17 PAŹDZIERNIKA 2019 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 2019 r., poz. 662) Grupa ekspercka ds. Postaci Leku i Leków Apteicznych Komisji Farmakopei postanawia, co następuje:

§ 1.

Grupa ekspercka ds. Postaci Leku i Leków Apteicznych Komisji Farmakopei zatwierdza polskojęzyczną wersję nowego tekstu Farmakopei Europejskiej 10.0: *2.9.49. Powder flow properties by shear cell methods*, omówioną i zweryfikowaną na posiedzeniu Grupy w dniu 17 października 2019 r.

Uzasadnienie zajętogo stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 17 października 2019 r. została omówiona i zweryfikowana w zakresie zgodności z tekstem Farmakopei Europejskiej oraz ustaleniami ogólnymi i zawartymi w „Instrukcji do przygotowania polskojęzycznej wersji monografii Farmakopei Europejskiej”, polskojęzyczna wersja nowego tekstu *2.9.49. Powder flow properties by shear cell methods* opublikowanego w Farmakopei Europejskiej 10.0 i przeznaczonego do zamieszczenia w części podstawowej nowego XII wydania Farmakopei Polskiej (FP XII 2020). Zgłoszone na posiedzeniu uwagi oraz ustalenia zostaną wprowadzone do tekstu przez Departament Farmakopei.

§ 2.

Uchwała została podjęta jednogłośnie.

W głosowaniu brało udział 5 członków Grupy eksperckiej.

Głosy za - 5, 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 7) W związku z wprowadzeniem przez Komisję Farmakopei Europejskiej do elektronicznej bazy EDQM *Standard Terms* nowych terminów dotyczących postaci leku i terminów łączonych, na niniejszym posiedzeniu Grupy omówiono i ustalono przygotowane przez Departament Farmakopei propozycje polskiej wersji nazewnictwa, przekazane drogą elektroniczną przed posiedzeniem, oparte na dotychczas ustalonym i opublikowanym nazewnictwie.

Nazewnictwo po zatwierdzeniu przez Komisję Farmakopei i Prezesa Urzędu Rejestracji zostanie wprowadzone przez upoważniony do tego Departament Farmakopei, do elektronicznej bazy *Standard Terms*, zaś na stronie internetowej Urzędu Rejestracji zamieszczona zostanie odpowiednia informacja Prezesa Urzędu.

Wykaz zaakceptowanych przez Grupę polskich wersji terminów *Standard Terms* podano poniżej:

Terminy standardowe postaci leku

Medicinal larvae – Larwy lecznicze

Urethral ointment – Maść do cewki moczowej


Łączone terminy standardowe

Nasal powder in single-dose container – Proszek do nosa w pojemniku jednodawkowym

Powder and solution for suspension for injection – Proszek i roztwór do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

Solution for infusion in cartridge – Roztwór do infuzji we wkładzie

Na zakończenie posiedzenia Przewodnicząca Grupy eksperckiej Prof. dr hab. R. Jachowicz oraz Dyrektor Departamentu Farmakopei Dr E. Leciejewicz-Ziemecka podziękowały zebranych za przybycie i merytoryczną dyskusję.

Przewodnicząca
Grupy eksperckiej ds. Postaci Leku
i Leków Aptecznych KF

prof. dr hab. Renata Jachowicz

Przygotowano w Departamencie Farmakopei.