

**PROTOKÓŁ NR 2/2019/12
Z POSIEDZENIA GRUPY EKSPERCKIEJ DS. METOD FIZYKOCHEMICZNYCH
KOMISJI FARMAKOPEI
W DNIU 29 PAŹDZIERNIKA 2019 R.**

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad posiedzenia.
3. Przyjęcie protokołu nr 1/2019/11 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 21 lutego 2019 r.
4. Omówienie i weryfikacja zgodności z tekstami Farmakopei Europejskiej polskojęzycznych wersji nowych^I i znowelizowanych^{II} (zmiany do omówienia zaznaczono linią na marginesie) tekstów opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 10.0, przeznaczonych do zamieszczenia w części podstawowej Farmakopei Polskiej wydanie XII (FP XII 2020).
2.2.25. *Absorpcyjna spektrofotometria w nadfiolecie i świetle widzialnym*^{II (10.0)}
2.9.52. *Skaningowa mikroskopia elektronowa*^{I (10.0)}
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.
- Ad 2) Porządek obrad posiedzenia przyjęto bez zastrzeżeń.
- Ad 3) Protokół nr 1/2019/11 z posiedzenia Grupy eksperckiej ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei w dniu 21 lutego 2019 r. przyjęto jednogłośnie.
- Ad 4) Na niniejszym posiedzeniu omawiano polskojęzyczne wersje tekstów (nowego i znowelizowanego), zawartych w Farmakopei Europejskiej 10.0, przeznaczonych do publikacji w części podstawowej nowego XII wydania Farmakopei Polskiej (FP XII 2020).

FP XII 2020 obejmować będzie wszystkie materiały zawarte w Ph. Eur. 10.0 – 10.2 oraz działy narodowe; publikacja FP XII 2020 wraz z wersją elektroniczną, planowana jest w grudniu 2020r.

Ustalenia podjęte na niniejszym posiedzeniu zostaną wprowadzone w Departamencie Farmakopei, następnie teksty zostaną wysłane do Członków Grupy do weryfikacji.

USTALENIA

2.2.25. Absorpcyjna spektrofotometria w nadfiolecie i świetle widzialnym

Str. 1, wiersz 3-4 powinno być: „Absorpcyjna spektrofotometria w nadfiolecie i świetle widzialnym”.

Str. 1, wiersz 10-15 powinno być: „Absorpcji tej towarzyszą zmiany energii, które spowodowane są chwilowymi przejściami elektronowymi, czyli przejściem elektronów do stanu wzbudzonego o wyższej energii. W cząsteczkach lub jonach cząsteczkowych każdy poziom energii elektronowej, ma również podpoziomy oscylacyjne i rotacyjne, istnieje stąd wiele dozwolonych przejść, których zwykle nie można rozdzielić, w związku z czym obserwuje się raczej pasma absorpcji niż ostre linie. Pasma te są charakterystyczne dla grup funkcyjnych”.

Str. 1, wiersz 17-18 powinno być: „pomiar osłabienia i/lub rozpraszania światła wychodzącego (przepuszczonego lub odbitego)”.

Str. 1, wiersz 25-26 powinno być: „Postanowienia niniejszego rozdziału dotyczące spektroskopii UV–Vis są stosowane w różny sposób”.

Str. 2, wiersz 1-2 powinno być: „jeżeli monografia lub tekst podstawowy odwołują się do niniejszego rozdziału, wymagania podane w danych częściach tego rozdziału są obowiązujące”.

Str. 2, wiersz 3 powinno być: „jeżeli UV-Vis jest stosowana jako technika detekcji w układach chromatograficznych”.

Str. 2, wiersz 6-10 powinno być: „jeżeli UV-Vis jest stosowana jako narzędzie w technologii analizy procesu (*process analytical technology*, PAT), wtedy w zastosowaniach w PAT podobnych do zastosowań opisanych w tym rozdziale, postanowienia tego rozdziału mają zastosowanie. W przypadku innych zastosowań w PAT zasady są takie same, ale ustala się kryteria do stosowania uwzględniające zamierzony cel analizy w oparciu o ocenę ryzyka”.

Str. 2, wiersz 17 powinno być: „monochromatora (np. siatka dyfrakcyjna)”.

Str. 2, wiersz 22 powinno być: „naczynia pomiarowego, uchwytu lub urządzenia do dozowania prób”.

Str. 2, wiersz 27-29 powinno być: „detektora jednokanałowego (np. fotopowielacz, fotodiody) lub detektora wielokanałowego (np. matryce fotodiodowe (PDA) lub matrycy CCD (*charge-coupled device*))”.

Str. 2, wiersz 30 powinno być: „odpowiednich informatycznych układów przetwarzania i oceny danych”.

Str. 3, wiersz 1-2 powinno być: „W przypadku spektrofotometrów stacjonarnych stosuje się kuwety lub naczynia o określonej długości drogi optycznej (grubości warstwy)”.

Str. 3, wiersz 8 powinno być: „grubości lub ich równoległości”.

Str. 3, wiersz 12-13 powinno być: „W przypadku korzystania ze spektrofotometrów skanujących, zaleca się skanowanie w określonym zakresie widma”.

Str. 3, wiersz 19 powinno być: „(zakres UV) i 0,035 dla 1 cm kuwet szklanych (zakres widzialny)”.

Str. 3, wiersz 24 powinno być: „Tryb transmisyjny opiera się na pomiarze transmitancji (T)”.

Str. 3, wiersz 32 – str. 4, wiersz 1 powinno być: „Absorbancję definiuje się jako logarytm dziesiętny z odwrotności transmitancji promieniowania monochromatycznego”.

Str. 4, wiersz 12-13 powinno być: „Absorbancja właściwa ($A_{1\text{cm}}^{1\%}$) substancji stosowana zwykle w monografiach, jest powiązana z absorbancją (A) w następujący sposób”.

- Str. 4, wiersz 16 powinno być: „ $A_1^{1\%}$ oznacza absorbcję właściwą (absorbowalność) substancji rozpuszczonej”.
- Str. 4, wiersz 23 powinno być: „stosuje się odpowiednie uchwyty do próbek”.
- Str. 4, wiersz 25 powinno być: „wykonane są z materiału, który jest przepuszczalny dla promieniowania UV-Vis”.
- Str. 4, wiersz 27-28 powinno być: „W trybie odbicia rozproszonego mierzy się wielkość współczynnika odbicia (reflektancji) (R)”.
- Str. 4, wiersz 30 powinno być: „natężenie promieniowania odbitego i/lub rozproszonego przez próbkę”.
- Str. 5, wiersz 1-2 powinno być: „natężenie promieniowania odbitego i/lub rozproszonego przez odnośnik (*blank*) lub powierzchnię odbijającą odnośnika”.
- Str. 5, wiersz 6-7 powinno być: „Widma reflektancji UV-Vis są zwykle otrzymywane przez obliczanie i przedstawiane graficznie jako $\log_{10}(1/R)$ w funkcji długości fali”.
- Str. 5, wiersz 9-12 powinno być: „W monitorowaniu procesów, materiał może być analizowany przez wypolerowane okno (np. kwarcowe lub szafirowe) lub *in-line* stosując sondę. Należy zapewnić warunki pomiaru kolejnych próbek na tyle powtarzalne na ile to tylko możliwe.”.
- Str. 5, wiersz 13 powinno być: „**Obsługa sprzętu**”.
- Str. 5, wiersz 15 powinno być: „Należy wybrać tryb pomiaru odpowiedni dla zamierzonego zastosowania i typu próbki.”.
- Str. 5, wiersz 16 powinno być: „Należy określić warunki pomiaru (np. wielkość wiązki)”.
- Str. 5, wiersz 20-21 powinno być: „które przy zamierzonym zastosowaniu zapewnią niezbędną rozdzielczość optyczną”.
- Str. 5, wiersz 26-28 powinno być: „Przed przeprowadzeniem pomiaru absorbcji, przy podanych długościach fal lub w odpowiednim zakresie długości fal, powinna być ustawiona lub określona zerowa pozycja absorpcji (korekcja linii podstawowej)”.
- Str. 6, wiersz 1-4 powinno być: „Jeżeli nie podano inaczej w monografii, zmierzyc absorbcję, przy podanej długości fali używając długości drogi optycznej równej 1 cm. Jeżeli w monografii podano pojedynczą wartość dla położenia maksimum lub minimum absorpcji, użytkownik musi określić te wartości długości fali.”.
- Str. 6, wiersz 7-8 powinno być: „**Korygowanie tła.** Należy wybrać odpowiedni spektroskopowy odnośnik (*spectroscopic blank*) (np. powietrze, czysty rozpuszczalnik, materiał stały). Jeżeli nie podano inaczej”.
- Str. 6, wiersz 14-16 powinno być: „W przypadku przyrządów stacjonarnych, absorbcja rozpuszczalnika mierzona przy podanej długości fali wobec powietrza nie może być większa niż 0,4, wskazana jest mniejsza niż 0,2.”.
- Str. 6, wiersz 19-23 powinno być: „W niektórych zastosowaniach w PAT, usunięcie sondy w celu zebrania danych tła może być niemożliwe. Dlatego należy rozważyć różne możliwości, w tym wykorzystanie wewnętrznych materiałów porównawczych, pomiar odnośnika za pomocą drugiego detektora itp. Tylko widma mierzone wobec odnośnika mającego takie same właściwości optyczne mogą być bezpośrednio porównywane.”.
- Str. 6, wiersz 24 powinno być: „Do pomiarów współczynnika odbicia (reflektancji) zwykle jako odnośniki stosuje się ceramikę”.
- Str. 6, wiersz 28 powinno być: „**MATEMATYCZNE OPRACOWANIE DANYCH WIDMOWYCH**”.
- Str. 6, wiersz 30-31 powinno być: „obróbka matematyczna polega na określeniu modelu regresji odczytu fotometrycznego (absorbancji) wobec stężeń preparatów porównawczych”.
- Str. 7, wiersz 2 powinno być: „Celem może być np. zmniejszenie dryfu linii podstawowej”.
- Str. 7, wiersz 3-5 powinno być: „Przykładowo, do poprawy rozdzielczości lub czułości zwykle stosuje się widma pierwszej, drugiej lub wyższego rzędu pochodnej.”.
- Str. 7, wiersz 6 powinno być: „zmniejszenia zmienności”.

Str. 7, wiersz 9 powinno być: „może być stosowany osobno lub w połączeniach”.

Str. 7, wiersz 13 powinno być: „KONTROLA DZIAŁANIA SPRZĘTU”.

Str. 7, wiersz 14-17 powinno być: „Działanie spektrofotometru jest kontrolowane (automatycznie lub ręcznie) w regularnych odstępach czasu, zgodnie z systemem zarządzania jakością i w zależności od częstotliwości użycia sprzętu oraz określonych zastosowań. Przykładowo sprzęt narażony na zmiany temperatury i wilgotności może wymagać częstszych kontroli działania.”.

Str. 7, wiersz 19-20 powinno być: „Dalsze takie kontrole mogą być przeprowadzane jeżeli to potrzebne.”.

Str. 8, wiersz 2 powinno być: „Tabela 2.2.25.-1. *Najmniejsza liczba badań, które należy wykonać w celu kontroli działania sprzętu*”.

Str. 8, wiersz 1, kolumna 3 w tabeli powinno być: „Dokładność długości fali”.

Str. 8, wiersz 1, kolumna 4 w tabeli powinno być: „Dokładność absorbancji”.

Str. 8, wiersz 2, kolumna 1 w tabeli powinno być: „Badania ilościowe lub badania wartości granicznych”.

Str. 8, wiersz 3, kolumna 1 w tabeli powinno być: „Badanie tożsamości”.

Str. 8, wiersz 4-6 powinno być: „Należy skontrolować dokładność długości fali odpowiedniej liczby pasm w wybranym zakresie widma, przy użyciu jednego lub więcej materiałów porównawczych”.

Str. 9, wiersz 10-11 powinno być: „wynosi ± 1 nm przy długościach fali poniżej 400 nm i ± 3 nm przy długościach fali 400 nm i wyższych”.

Str. 9, wiersz 14-15 powinno być: „Dla zastosowań w PAT, w zakresie UV–Vis zalecana tolerancja wynosi ± 2 nm. Jednak niektóre zastosowania w PAT mogą wymagać szerszych przedziałów tolerancji”.

Str. 9, wiersz 18-20 powinno być: „Parametry aparatu (zwłaszcza optyka wejściowa taka jak szerokość szczeliny lub średnica światłowodu) wpływają na rozdzielczość i muszą być identyczne z tymi przeznaczonymi do wykonywanych pomiarów”.

Str. 9, wiersz 23 powinno być: „absorbancja mierzona przy analitycznej długości fali”.

Str. 10, wiersz 5-6 powinno być: „sprawdzanie bezwzględnej dokładności absorbancji”.

Str. 10, wiersz 9 powinno być: „certyfikowana absorbancja właściwa jest podana na odpowiedniej etykiecie”.

Str. 10, wiersz 20 powinno być: „dla każdego zestawienia”.

Str. 10, wiersz 27 powinno być: „można stosować filtry ze szkła obojętnego”.

Str. 10, wiersz 28 powinno być: „zgodna z wybranym zakresem liniowości”.

Str. 11, wiersz 3 powinno być: „**Kontrola światła rozproszonego**”.

Str. 11, wiersz 4 powinno być: „roztwory przygotowane w laboratorium”.

Str. 11, wiersz 9 powinno być: „Kryterium akceptacji zależy od zastosowanych filtrów lub roztworów”.

2.9.52. Skaningowa mikroskopia elektronowa

Str. 1, wiersz 5-6 powinno być: „*Rozdział ten dotyczy zastosowania skaningowej mikroskopii elektronowej do celów farmaceutycznych, od prac badawczych do kontroli jakości*”.

Str. 1, wiersz 18 powinno być: „charakteryzowania szerokiego zakresu materiałów do celów farmaceutycznych”.

Str. 1, wiersz 24-25 powinno być: „skanuje (rastruje) próbkę”.

Str. 2, wiersz 5 powinno być: „wiązka wysokoenergetyczna wnika”.

Str. 2, wiersz 13 powinno być: „*elektrony wtórne* są niskoenergetycznymi elektronami”.

Str. 2, wiersz 21-23 powinno być: „powstaje w wyniku oddziaływania wiązki elektronów padających z pierwiastkami w próbce”.

Str. 2, wiersz 24 powinno być: „z zakresu widma widzialnego”.

- Str. 3, wiersz 12 powinno być: „narzędzia dla rozwoju metod pomiaru wielkości cząstek”.
- Str. 3, wiersz 14 powinno być: „charakterystykę chropowatości powierzchni tabletek powlekanych”.
- Str. 3, wiersz 18 powinno być: „badanie sfałszowanych produktów leczniczych”.
- Str. 3, wiersz 21-22 powinno być: „wyroby medyczne, opakowania bezpośrednio i zewnętrzne, a także zanieczyszczenia”.
- Str. 4, wiersz 2 powinno być: „powtarzalności proszków”.
- Str. 4, wiersz 3-4 powinno być: „przetworzeniu (np. prasowaniu w tabletki), pod względem kształtów, wielkości i rozkładu wielkości cząstek”.
- Str. 4, wiersz 6-7 powinno być: „Informacje te mogą być skorelowane z profilem uwalniania, biodostępnością i stopniem krystaliczności składników w stałych postaciach leku.”.
- Str. 4, wiersz 8-11 powinno być: „SEM jest szczególnie użyteczna we wspieraniu rozwoju i optymalizacji procesów produkcyjnych większości stałych postaci leku, takich jak tabletki, mieszaniny proszków do sporządzania zawiesin doustnych, granulaty, proszki do inhalacji, proszki suszone rozpyłowo lub liofilizowane, a także proszki do sporządzania płynów do wstrzykiwań.”.
- Str. 4, wiersz 13 powinno być: „SPECYFIKA TECHNIKI”.
- Str. 4, wiersz 14-15 powinno być: „W porównaniu z konwencjonalną mikroskopią optyczną, SEM posiada wiele zalet, ponieważ próbki można badać przy większych powiększeniach”.
- Str. 4, wiersz 22 powinno być: „Zatem pełne możliwości mikroskopu elektronowego”.
- Str. 5, wiersz 5 i cała monografia powinno być: „komory dla próbki”.
- Str. 5, wiersz 6 powinno być: „zestaw detektorów zbierających emitowane sygnały”.
- Str. 6, wiersz 7 powinno być: „w trybie wysokiej próżni”.
- Str. 6, wiersz 13 powinno być: „Inną często stosowaną obecnie opcję stanowią źródła”.
- Str. 6, wiersz 28-29 powinno być: „umieszczane w optymalizowanych odległościach blisko próbki”.
- Str. 6, wiersz 33 powinno być: „umieszczony po jednej stronie próbki. Detektory E-T są czułe”.
- Str. 7, wiersz 6 powinno być: „kierowane do fotopowielacza”.
- Str. 7, wiersz 7 powinno być: „pochodzą z różnych obszarów próbki”.
- Str. 7, wiersz 11 powinno być: „detektory E-T są również czułe na elektrony”.
- Str. 7, wiersz 14-16 powinno być: „takie połączenie daje charakterystyczny trójwymiarowy efekt, specyficzny dla obrazów utworzonych przez elektrony wtórne”.
- Str. 7, wiersz 20-21 powinno być: „są czułe na niewielkie ilości światła emitowanego przez cząsteczki zjonizowanego gazu”.
- Str. 8, wiersz 1-2 powinno być: „w różnych kombinacjach, umożliwiających obrazowanie topograficzne lub obrazowanie składu albo obu jednocześnie”.
- Str. 8, wiersz 7 powinno być: „próbki zanieczyszczone obcymi składnikami”.
- Str. 8, wiersz 12 powinno być: „np. węgiel, azot, tlen, glin”.
- Str. 8, wiersz 13 powinno być: „wykorzystuje się pierwiastkową mikroanalizę rentgenowską”.
- Str. 8, wiersz 22 powinno być: „Światło widzialne o małej intensywności emitowane przez materiały katodoluminescencyjne”.
- Str. 8, wiersz 32 powinno być: „wybranej długości fali”.
- Str. 9, wiersz 3-4 powinno być: „informacji, dotyczących składu chemicznego i struktury poszczególnych materiałów, a także obrazowania spektralnego umożliwiającego badanie mieszanin materiałów”.
- Str. 9, wiersz 9 powinno być: „które rejestrują dyspersję energii”.
- Str. 9, wiersz 15 powinno być: „POSTĘPOWANIE”.
- Str. 9, wiersz 16 powinno być: „PRZYGOTOWANIE/UMIESZCZANIE PRÓBK”.
Str. 10, wiersz 12 powinno być: „postępowania z próbką”.
- Str. 10, wiersz 16 powinno być: „POWLEKANIE PRÓBK”.

Str. 11, wiersz 3 powinno być: „zminimalizować ich rozkład”.
Str. 11, wiersz 6 powinno być: „eliminuje ich rozkład wywołany wiązką”.
Str. 11, wiersz 30 powinno być: „dobierając mniejszą przesłonę wiązki”.
Str. 12, wiersz 12 powinno być: „wrażliwych na wiązkę elektronów”.
Str. 12, wiersz 33-34 powinno być: „detale w obszarach zacienionych”.
Str. 13, wiersz 11 powinno być: „po ich wyizolowaniu w wyniku sączenia lub przeniesienia mikropipetą”.

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 2/2019/7 Z DNIA 29 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. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei postanawia, co następuje:

§ 1.

Grupa ekspercka ds. Metod Fizykochemicznych Komisji Farmakopei zatwierdza niżej wymienione polskojęzyczne wersje tekstów Farmakopei Europejskiej, omówione i zweryfikowane na posiedzeniu Grupy w dniu 29 października 2019 r. W górnym indeksie podano typ zmiany (monografia nowa I; nowelizacja pełna II) oraz wydawnictwo Farmakopei Europejskiej, w którym monografia została opublikowana.

2.2.25. *Absorpcyjna spektrofotometria w nadfiolecie i świetle widzialnym*^{II (10.0)}
2.9.52. *Skaningowa mikroskopia elektronowa*^{I (10.0)}

Uzasadnienie zajętogo stanowiska:

Na posiedzeniu w dniu 29 października 2019 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 nowych i znowelizowanych monografii opublikowanych w Farmakopei Europejskiej 10.0 i przeznaczone do zamieszczenia w części podstawowej nowego XII wydania Farmakopei Polskiej (FP XII 2020). Zgłoszone na posiedzeniu uwagi oraz ustalenia zostaną wprowadzone do tekstów przez Departament Farmakopei.

§ 2.

Uchwała została podjęta jednogłośnie.

W głosowaniu brało udział 4 członków Grupy eksperckiej.
Głosy za - 4, w tym głos Przewodniczącego Grupy eksperckiej
Głosy przeciw - 0.
Wstrzymało się - 0.

§ 3.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

Ad 6) Dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka poinformowała, że do Sekretariatu Komisji Farmakopei Europejskiej zgłoszone zostały uwagi (wraz z propozycją tekstu) Prof. dr hab. Jana Dobrowolskiego do oryginalnej wersji językowej znowelizowanego rozdziału 2.2.24. *Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni*, w zakresie definicji metody (część rozdziału „Podstawy”). Polska wersja ww. rozdziału omawiana była na posiedzeniu Grupy w dniu 21 lutego 2019 r. i opublikowana została w Suplemencie 2019 FP XI.

Informacja po posiedzeniu: zgłoszone zmiany, po akceptacji Komisji Farmakopei Europejskiej, zostaną opublikowane w Suplemencie 10.3 Ph. Eur.

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



Przygotowano w Departamencie Farmakopei

