

Dla Suplementu 2022 do Farmakopei Polskiej wydanie XII ustala się skrót: Suplement 2022 FP XII

WSTĘP

Wprowadzenie

Od stycznia 2020 r. do grudnia 2022 r. obowiązuje 10 wydanie Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.), którego polska wersja publikowana jest w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, jako XII wydanie Farmakopei Polskiej (FP XII).

Niniejszy Suplement 2022 do Farmakopei Polskiej wydanie XII (Suplement 2022 FP XII) stanowi dalszą aktualizację części podstawowej FP XII 2020 i Suplementu 2021 FP XII, w zakresie zmian i uzupełnień opublikowanych w Suplementach 10.6–10.8 Farmakopei Europejskiej, zamykających jej dziesiąte wydanie. Kolejne jedenaste wydanie tej Farmakopei obowiązywać będzie od 1 stycznia 2023 r. i publikowane będzie w polskiej wersji w wydaniu XIII Farmakopei Polskiej. Należy podkreślić, że aktualna FP zawiera także poszerzony systematycznie dział monografii narodowych, tj. nieposiadających odpowiedników w Ph. Eur., oraz wykaz dawek, a także wykazy A, B i N dla substancji czynnych opisanych w monografiach farmakopealnych.

Nadrzędna w Europie, Farmakopea Europejska przygotowywana jest przez Komisję Farmakopei Europejskiej działającą w ramach Europejskiego Dyrektoriatu Jakości Leków i Ochrony Zdrowia (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*) w Radzie Europy w Strasburgu, w oficjalnych językach angielskim i francuskim. Farmakopea ta publikowana jest w postaci trzyletnich wydań, uzupełnianych 8 suplementami w systemie 3 w roku.

Po ratyfikowaniu przez Polskę *Konwencji o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej* w grudniu 2006 r., przedstawiciele naszego kraju biorą aktywny udział w pracach Komisji Farmakopei Europejskiej i jej 21 grup eksperckich i roboczych (str. 5978). Rozpoczęty został wtedy również, prowadzony etapami od jej VII wydania, proces bezpośredniego wprowadzania wymagań Ph. Eur. w wersji polskojęzycznej do Farmakopei Polskiej, zaś niniejszy Suplement 2022 FP XII to 18 coroczna publikacja FP Urzędu Rejestracji. Z inicjatywy Polski zgłaszane są uwagi oraz propozycje wprowadzania do Farmakopei Europejskiej zmian lub nowych tekstów.

Opracowywanie i wydawanie Farmakopei Polskiej powierzono Prezesowi Urzędu w art. 4 ustęp 1 pkt 5 ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o *Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (Dz. U. z 2020 r. poz. 836 oraz z 2022 r. poz. 974) i jest realizowane przez Departament Farmakopei z udziałem Komisji Farmakopei i jej 11 grup eksperckich (str. 5977).

Powołany zapis ustawy stanowi także, że data od której obowiązują wymagania określone w Farmakopei Polskiej ogłaszana jest w formie *Komunikatu Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* w Biuletynie Informacji Publicznej (www.bip.urpl.gov.pl). W przypadku dotychczasowych publikacji FP XII, informacje

dotyczące wymagań narodowych zostały ogłoszone w odpowiednich *Komunikatach Prezesa Urzędu w Dzienniku Urzędowym Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*. Jednocześnie należy podkreślić, że w zakresie wymagań poszczególnych publikacji Farmakopei Polskiej zgodnych ze zmianami i uzupełnieniami zawartymi w Farmakopei Europejskiej, wymagania takie obowiązują zgodnie z datami określonymi w Rezolucjach Rady Europy (uwidocznionymi w wydaniach i suplementach Ph. Eur.), o czym przypominają *Informacje Prezesa Urzędu* publikowane na stronie internetowej Urzędu wraz z ww. *Komunikatami*.

Dodatkowo, zgodnie z harmonogramem publikacji Farmakopei Europejskiej, na stronie internetowej Urzędu Rejestracji zamieszczany jest systematycznie, przed datą obowiązywania poszczególnych suplementów lub wydań Ph. Eur. (1 stycznia, 1 kwietnia, 1 lipca danego roku), *Komunikat Prezesa Urzędu* o ich zawartości, w postaci zestawień tabelarycznych zawierających polską wersję wykazu odpowiednich tekstów podstawowych, monografii ogólnych i szczegółowych, wraz z nazewnictwem łańciskim, angielskim i francuskim oraz określeniem rodzaju zmiany lub uzupełnienia.

Zasady stosowania w Polsce wymagań farmakopealnych określone są w art. 25 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977 ze zm.). 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”.

Suplement 2022 do Farmakopei Polskiej wydanie XII

Farmakopea jest wydawnictwem o jednolitym, stałym układzie i określonych zasadach stosowania jej zapisów.

Podobnie jak w poprzednich publikacjach Farmakopei Polskiej zawierających materiały Farmakopei Europejskiej, wyjaśnienia dotyczące zmian i uzupełnień zawartych w niniejszym Suplemencie zostały zamieszczone w dziale „Informacje o zawartości Suplementów 10.6–10.8 Farmakopei Europejskiej” (str. 5981). Tradycyjnie, informacje takie zamieszczono dodatkowo w „Spisie treści” (str. 5963), wprowadzając przy każdej pozycji odpowiednie oznakowania w postaci cyfry rzymskiej oraz

podając dodatkowo numer suplementu Ph. Eur., w którym zostały opublikowane poszczególne oryginalne teksty. Informacje takie są ważne i przydatne, gdyż kolejne suplementy Farmakopei Europejskiej zawierają zarówno teksty i monografie nowe, tzn. niezamieszczone we wcześniejszych publikacjach Ph. Eur. (oznakowane I), jak i materiały, które zostały poddane przez Komisję Farmakopei Europejskiej procesowi nowelizacji w różnym zakresie (nowelizacja pełna (II), częściowa (III), zmiana tytułu (IV), usunięcie z Ph. Eur. (V), ponowne wprowadzenie tekstu (VI) lub zawieszenie tekstu (VII)). Należy przypomnieć, że w przypadku tekstów zmienionych (*corrected*; III) w Ph. Eur., ale niezamagających takich zmian w wersji polskiej, takie sytuacje sygnalizowane są w FP poprzez oznakowanie **.

Zmiany w znowelizowanych tekstach i monografiach Farmakopei (od Ph. Eur. 10.0 również o charakterze redakcyjnym) uwiadczone są kreskami pionowymi na zewnętrznych marginesach stron, usunięcie tekstu zaś kreską poziomą. Teksty i monografie znowelizowane przez Komisję Farmakopei Europejskiej, a następnie zamieszczone w niniejszym Suplemencie, zastępują odpowiednie teksty FP XII 2020 lub Suplementu 2021 FP XII. Dodatkowa informacja o takich tekstach zamieszczona jest w dziale „Zmiany i uzupełnienia do Farmakopei Polskiej” w części „Zmiany i uzupełnienia wprowadzone przez Komisję Farmakopei Europejskiej” (str. 6608).

Stałym elementem Farmakopei, użytecznym w prawidłowym stosowaniu zapisów farmakopealnych jest „Ważna informacja”, zamieszczana na trzeciej stronie okładkowej, dotycząca konieczności stosowania wymagań monografii ogólnych wraz z wymogami monografii szczegółowych. Do informacji tej odwołuje odnośnik w dolnej części każdej strony parzystej Farmakopei, na stronach zaś nieparzystych przypomina się, że prawidłowe stosowanie monografii oraz właściwą interpretację wymagań w nich zawartych zapewnia znajomość i stosowanie zaleceń podanych w rozdziale 1. *Wskazówki ogólne*. W końcowej części Suplementu zamieszczona jest także karta z „Objaśnieniami do monografii”, dotyczącymi poszczególnych elementów monografii szczegółowej.

Suplement 2022 FP XII stanowi integralną część FP XII 2020 i Suplementu 2021 FP XII, stąd zastosowano w nim kontynuację numeracji stron (od str. 5957).

Farmakopea Polska dostępna jest w wersji książkowej oraz elektronicznej; w roku 2022 wersja elektroniczna zawiera wszystkie obowiązujące materiały wydania XII, tj. zaktualizowane materiały FP XII 2020 oraz Suplementów 2021 i 2022.

Układ i zawartość Suplementu 2022 FP XII

FP XII zawiera materiały opublikowane w dziesiątym wydaniu Farmakopei Europejskiej: część FP XII 2020 obejmuje Ph. Eur. 10.0–10.2; Suplement 2021 – Ph. Eur. 10.3–10.5; zaś niniejszy Suplement 2022 – Ph. Eur. 10.6–10.8.

Suplement 2022 FP XII, tak jak poprzednie publikacje polskiej wersji Farmakopei Europejskiej, posiada układ redakcyjny zgodny z Ph. Eur. Części związane z narodowym charakterem FP obejmują informacje dotyczące składu osobowego Komisji Farmakopei i Departamentu Farmakopei Urzędu Rejestracji, grup eksperckich Komisji, a także specjalistów reprezentujących Polskę w pracach Komisji Farmakopei Europejskiej oraz jej grupach eksperckich i roboczych, a także specjalistów biorących udział w przygotowaniu materiałów do Suplementu 2022 FP XII, w tym KF. Charakter narodowy posiada także, zamieszczony w końcowej części Suplementu, dział 9 monografii narodowych, wykaz dawek zwykle stosowanych i maksymalnych oraz wykazy A, B i N, a także dział „Zmiany i uzupełnienia do Farmakopei Polskiej”.

Pozostałe działy oraz ich redakcja jest zgodna z Farmakopeą Europejską. Dział „Teksty podstawowe” obejmuje „Metody ba-

dania”, „Tworzywa do wyrobu pojemników i pojemniki”, wykaz odczynników (w zakresie pozycji nowych i zmienionych w Suplementach 10.6–10.8) oraz „Wymagania ogólne”. Kolejne działy to „Monografie ogólne”, „Monografie ogólne postaci leku”, dział pogrupowanych monografii szczegółowych produktów specjalistycznych, a następnie monografie szczegółowe w porządku alfabetycznym według nazw łacińskich.

Teksty podstawowe

Rozdziały oznakowane w Farmakopei cyframi od 1 do 5 tworzące dział „Teksty podstawowe” są powoływane w monografiach przez podanie numeru (*kursywą*). W niniejszym Suplemencie w dziale tym opublikowano 21 tekstów, w tym 5 nowych.

Należy podkreślić, że w omawianym Suplemencie został opublikowany w wersji znowelizowanej w Ph. Eur. 10.6 i 10.7 regulacyjny rozdział 1. *Wskazówki ogólne (General notices)*. Nowelizacja ma ułatwić użytkownikom zrozumienie niektórych zapisów, dokonana została także w celu ich aktualizacji oraz poprawy układu zawartości rozdziału, wprowadzono też część dotyczącą monografii dla produktów leczniczych zawierających chemicznie zdefiniowane substancje czynne. Ze względu na wagę zapisów w tym rozdziale, których znajomość zapewnia prawidłowe stosowanie wymagań farmakopealnych i interpretację wyników, poniżej omówiono zasadnicze zmiany, do których należy:

- wprowadzenie spisu treści i numeracji poszczególnych części;
- zastąpienie w tekście pojęcia „metody” lub „metody badania” terminem „procedura” zgodnie z Wytyczną ICH Q2(R1);
- ujednoczenie i doprecyzowanie nazewnictwa i terminologii, aby uniknąć wielu terminów dla tego samego pojęcia (m.in. „produkt gotowy”, „preparat farmaceutyczny” zastąpiono pojęciem „produkt leczniczy”);
- terminy w Ph. Eur. *period of validity* i *period of use* zastąpione zostały przez *shelf life* (w FP „okres ważności”) i *re-tested period* (w FP „okres ponownego badania”) (definicje podano w części 1.1.2.1. *Zakres*, które są terminami używanymi w rozporządzeniu UE. Należy podkreślić, że nazewnictwo to zostało ujednoczone w wielu monografiach i tekstach Ph. Eur., przy czym w przypadku FP takie zmiany w większości tekstów nie były potrzebne, gdyż stosowane było już uporządkowane nazewnictwo. Stąd w tabelarycznych zestawieniach publikowanych w dziale „Informacje o zawartości Suplementów 10.6-10.8 Farmakopei Europejskiej” (str. 5981) takie teksty oznakowano symbolem **;
- dodano część 1.1.2.3 dotyczącą wykazania przydatności monografii;
- w części 1.2.1. *Ilości* dodano odniesienie do nowego rozdziału 2.1.7. *Wagi do celów analitycznych* oraz ujednoczono stosowane terminy zgodnie z tym rozdziałem;
- w części 1.2.6. *Roztwory* dodano definicje dla pojęć „świeżo przygotowany roztwór” (*freshly prepared solution*) i „bezpośrednio przed użyciem” (*immediately before use*);
- w części 1.3. wyjaśniono status prawny tekstów podstawowych (*General chapters*); w tym w odniesieniu do działu 3.1. *Tworzywa do wyrobu pojemników i pojemniki (1.3.1)* podano więcej szczegółowych informacji, zgodnie z niedawno przeprowadzoną zmianą układu działu 3;
- w części 1.5.1.7. *Właściwości* dodano odniesienie do rozdziału 5.11. *Dodatkowe wskazówki dotyczące monografii – część „Właściwości”* gdzie przeniesiono usuniętą z rozdziału 1. tabelę rozpuszczalności; dodano zapisy dotyczące polimorfizmu, dotychczas publikowane w tekście Ph. Eur. / FP „Wprowadzenie” (*II. Introduction*);
- w części 1.5.1.8. *Tożsamość* wyjaśniono pojęcia i zasady stosowania pierwszej (*first*) i drugiej (*second*) tożsamości oraz grup (*sets*) alternatywnych badań;
- w części 1.5.1.9. *Badania i zawartość (tests and assays)* – Wartości graniczne (*limits*) poprawiono opis sposobu zaokrąglania

wyników; przeniesiono z tekstu *II. Introduction* zapisy dotyczące *Substancji chiralnych*; podano przykład równoważnika (stosowanego w miareczkowaniu) w zapisie dotyczącym konieczności stosowania wartości równoważnika podanego w monografii;

- w części 1.5.1.13. *Właściwości funkcjonalne substancji pomocniczych*, tekst zastąpiono wyjaśnieniami podanymi dotychczas w *II. Introduction* uznając je za bardziej zrozumiałe;
- w części 1.5.2. *Monografie substancji roślinnych* zebrano wszystkie dotychczasowe zapisy w jednej niniejszej części;
- w części 1.5.3. *Monografie produktów leczniczych zawierających chemicznie zdefiniowane substancje czynne* (wprowadzonej w Suplemencie 10.6 Ph. Eur.) dodano zapisy dotyczące badania uwalniania i rozpadu zgodne z podejściem przyjętym przez Komisję Farmakopei Europejskiej w listopadzie 2020 r.; zapisy dotyczące kontroli substancji pokrewnych i zanieczyszczeń zostały przeniesione z przewodnika *Technical Guide for the elaboration of monographs on medicinal products containing chemically defined active substances* (Edition 2020).

W dziale „Metody badania” opublikowano 13 tekstów opisujących metody o różnym charakterze i zastosowaniu, w tym nowy rozdział 2.1.7. *Wagi do celów analitycznych*. Zakres tego rozdziału ogranicza się do wag używanych do celów analitycznych. Wszystkie ważenia wykonywane w ramach badań wymaganych w celu wykazania zgodności z monografią Farmakopei, muszą być wykonywane zgodnie z zasadami określonymi w tym rozdziale oraz zapisami we „Wskazówkach ogólnych” (w części „Ilości”). W rozdziale opisano rodzaje wag, wymagania dla naczynek wagowych, zalecenia dotyczące instalacji i lokalizacji wag, okresowych kalibracji i kontroli ich działania oraz stosowanych w tym celu wzorców, a także zasady procedury ważenia.

W dziale 2.2. *Fizyczne i fizykochemiczne metody badania* zaktualizowano, uwzględniając postęp naukowy, metodę spektroskopii ramanowskiej (2.2.48), szczególnie w części dotyczącej skali natężenia odpowiedzi, informacji o rozdzielczości spektralnej (weryfikowanej z użyciem węgla wapnia) oraz opisu procedur porównywania widm. W dziale 2.4. *Oznaczanie graniczne zanieczyszczeń* w metodzie 2.4.29. *Oznaczanie składu kwasów tłuszczowych w olejach bogatych w kwasy omega-3* wprowadzono usprawnienie postępowania analitycznego w etapie B oznaczania kwasów EPA i DHA metodą chromatografii gazowej. Podobnie, usprawnienia wprowadzono w metodzie A oznaczania liczby hydroksylowej (2.5.3) zmieniając zalecany typ chłodnicy. Do działu tego (2.5. *Oznaczanie zawartości*) wprowadzono nowy rozdział 2.5.42. *N-Nitrozoaminy w substancjach czynnych*, przed publikacją w Suplemencie 10.6 Ph. Eur. dostępny na stronie internetowej www.edqm.eu. Należy przypomnieć, że metoda jest wskazana jako narzędzie wykrywania i kontroli zanieczyszczeń *N-nitrozoaminami* w monografiach substancji z grupy sartanów: *Candesartanum cilexetili*, *Irbesartanum*, *Losartanum kalicum*, *Olmesartanum medoxomilum*, *Valsartanum*. Zgodnie z zapisami w części „Wytwarzanie” wprowadzonymi do tych monografii w Suplemencie 10.4 Ph. Eur. (Suplement 2021 FP XII), *N-nitrozoaminy* są klasyfikowane jako związki prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi, stąd ich obecności należy unikać lub ograniczać najbardziej jak to możliwe. Z tego powodu, oczekuje się od wytwórców przeprowadzenia oceny ryzyka powstawania *N-nitrozoamin* i zanieczyszczenia podczas procesu wytwarzania tych substancji czynnych; jeżeli ta ocena wykaże potencjalne ryzyko, należy proces wytwarzania zmodyfikować w celu zminimalizowania zanieczyszczenia oraz wprowadzić strategię kontroli w celu wykrywania i kontroli zanieczyszczeń *N-nitrozoaminami*. Należy przy tym przypomnieć, że zgodnie z zaleceniami Komitetu ds. Produktów Leczniczych dla Ludzi Europejskiej Agencji Leków (lipiec 2020 r.) kontrola *nitrozoamin* jest przeprowadzana na etapie produktu leczniczego. Odpowiednie zapisy zostaną również wprowadzone

do Ph. Eur. do monografii ogólnych *Substancje do celów farmaceutycznych* i *Preparaty farmaceutyczne* w 11 wydaniu. Rozdział 2.5.42 opisuje procedury analityczne (chromatografia połączona ze spektrometrią mas) wykrywania różnych *N-nitrozoamin* w określonych substancjach czynnych. Procedury A i B zostały zwalidowane jako oznaczenia graniczne (30 ng/g), a procedura C została zwalidowana jako badanie ilościowe. Zakres stosowania każdej procedury jest podany w tabeli. Te trzy procedury umożliwiają analizę następujących *N-nitrozoamin*: *N-nitrozodimetyloaminy* (NDMA); *N-nitrozodietiloaminy* (NDEA); *N-nitrozodibutyloaminy* (NDBA); kwasu *N-nitrozo-N-metylo-4-aminomasłowego* (NMBBA); *N-nitrozodizopropylaminy* (NDiPA); *N-nitrozoetyloizopropylaminy* (NEiPA) i *N-nitrozodipropylaminy* (NDPA).

W metodzie badania pirogenów (2.6.8) wprowadzono korektę dokładności pomiaru temperatury ciała królików, zaś w metodzie 2.8.13. *Pozostałości pestycydów* dodano przykład naturalnej obecności jonów bromkowych pochodzących z alg morskich, którą należy ew. uwzględnić w interpretacji wyników. Do działu metod farmakognostycznych (2.8) wprowadzono też nowy rozdział 2.8.26. *Zanieczyszczenia alkaloidami pirolizydynowymi*. Alkaloidy pirolizydynowe (AP) są toksycznymi związkami zawierającymi azot, które naturalnie występują w roślinach. Zidentyfikowano dotychczas kilkaset zróżnicowanych strukturalnie AP, w kilku tysiącach różnych gatunków roślin. Wiele z tych roślin to pospolite chwasty, które mogą stanowić zanieczyszczenia wyjściowych materiałów roślinnych używanych do wytwarzania produktów leczniczych. W wyniku takiego zanieczyszczenia wyjściowy materiał roślinny może zawierać AP, zwykle w bardzo niskich stężeniach. Rozdział 2.8.26 obejmuje analizę śladowych zawartości docelowych AP w substancjach roślinnych, ich przetworach i otrzymanych z nich produktach leczniczych. Nie obejmuje oznaczania AP naturalnie występujących w niezanieczyszczonych materiałach roślinnych.

W dziale 2.9 opublikowano 4 znowelizowane i 1 nową metodę badania postaci leku. Zharmonizowane badanie 2.9.1 służy do określenia czy tabletki lub kapsułki po umieszczeniu w odpowiednim płynie, ulegną rozpadowi w podanym czasie, w warunkach opisanych w rozdziale; badanie A stosuje się dla tabletek i kapsulek, których długość jest nie większa niż 18 mm; dla większych tabletek lub kapsulek stosuje się badanie B. W badaniu A zostały zharmonizowane w ramach PDG (*Pharmacopoeial Discussion Group*) wymiary aparatu, zaś opis metody B dostosowano do aktualnego opisu metody A. W rozdziale 2.9.27. *Jednolitość i dokładność pobieranych dawek z pojemników wielodawkowych* wycofano odniesienie do doustnych postaci leku; podano opis badania, jeżeli dawka dostarczana jest podana na etykiecie jako objętość. Do rozdziału 2.9.12. *Analiza sitowa* wprowadzono klasyfikację stopnia rozdrobnienia proszków zgodną z terminami zdefiniowanymi w zharmonizowanym rozdziale 2.9.35. *Stopień rozdrobnienia proszku*. Jeżeli stopień rozdrobnienia proszku określa się metodą sitową, może być wyrażony przez odniesienie do sit, które spełniają wymagania podane w rozdziałach 2.1.4. *Sita* i 2.9.38. *Określanie rozkładu wielkości cząstek metodą analizy sitowej*. W rozdziale 2.9.33. *Charakterystyka krystalicznych i częściowo krystalicznych ciał stałych metodą rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej* wprowadzono doprecyzowanie parametrów w jakościowej i ilościowej analizie fazowej. W nowym rozdziale 2.9.53. *Zanieczyszczenie cząstkami niewidocznymi okiem nieuzbrojonym w preparatach płynnych, nieprzeznaczonych do wstrzykiwań* podano 2 metody określenia zanieczyszczenia cząstkami w takich preparatach: metodę 1 (pomiar liczby cząstek na zasadzie zaciemnienia światła) i metodę 2 (mikroskopowy pomiar liczby cząstek). Do oznaczania cząstek niewidocznych okiem nieuzbrojonym w preparatach płynnych, nieprzeznaczonych do wstrzykiwań wskazana jest do użycia metoda 1. Jeżeli nie można zastosować metody 1,

np. w przypadku preparatów o zmniejszonej przezroczystości lub zwiększonej lepkości (jak emulsje, preparaty koloidalne lub liposomowe) badanie prowadzi się metodą 2. Zanieczyszczenie cząstkami powinno być minimalizowane i kontrolowane, niezależnie od ich rodzaju. Odwołanie do rozdziału 2.9.53 wprowadzono do monografii ogólnej dla preparatów do oczu.

W rozdziale 3.2.2. *Pojemniki i zamknięcia z tworzywa sztucznego do celów farmaceutycznych* zamiast wyszczególniania najczęściej stosowanych polimerów wprowadzono odwołanie do działu 3.1. *Tworzywa stosowane do produkcji pojemników* (z podrozdziałami); uporządkowano też tekst redakcyjnie.

Wykaz odczynników (4) w niniejszym Suplemencie zawiera w porządku alfabetycznym listę odczynników, roztworów buforowych oraz roztworów mianowanych, wprowadzonych lub znolizowanych przez Komisję Farmakopei Europejskiej w Suplementach 10.6–10.8 Ph. Eur., stanowiąc niezbędne uzupełnienie do działu „Odczynniki” poprzednich publikacji FP XII. Jednocześnie należy podkreślić, że w roku 2022 z Farmakopei Europejskiej zostały wycofane następujące odczynniki: *Difenyllokarbazonu rtęci odczynnik OD 1032601*, *Ditizonu roztwór OD2 1033903*, *trans-Terpina OD 1205800*, *Rtęci(II) octanu roztwór OD 1052001* oraz *Węgiel do chromatografii grafitowany OD1 1153500*. W dziale 4. tradycyjnie, pod nazwą w języku polskim podana jest angielskojęzyczna nazwa odczynnika, a w przypadku odczynników będących związkami nieorganicznymi, nazwy synonimowe zgodne z nową nomenklaturą zalecaną przez IUPAC. Zgodnie z założeniami Komisji Farmakopei Europejskiej w wykazie nie są zawarte informacje dotyczące substancji, preparatów i widm porównawczych powoływanych w monografiach, dane te są dostępne na stronie internetowej (www.edqm.eu).

W dziale 5. *Wymagania ogólne* w niniejszym Suplemencie opublikowano 4 rozdziały znolizowane oraz nowy rozdział informacyjny 5.30. *Monografie olejków eterycznych (rozdział informacyjny)*, związane z znolizowaną w pełni monografią ogólną *Aetherolea* (Olejki eteryczne). Rozdział podaje informacje o zasadach opracowywania i stosowania monografii dla olejków eterycznych. Monografie te są opracowywane na podstawie olejków eterycznych zastosowanych w produktach leczniczych, które zostały dopuszczone do obrotu i/lub zarejestrowane przez organy upoważnione państw-stron *Konwencji o opracowaniu Farmakopei Europejskiej*. Wytwarzane są przez destylację (z parą wodną lub suchą destylację) lub przez procesy mechaniczne (olejki tłoczone na zimno) i zwykle identyfikowane i charakteryzowane przez profil chromatograficzny w fazie gazowej.

Zmiany wprowadzone do rozdziału 5.4. *Pozostałość rozpuszczalników* są związane z aktualizacją wytycznej Q3C (R8) i dotyczą 3 nowych rozpuszczalników (z wartościami PDE).

W rozdziale 5.8. *Harmonizacja wymagań farmakopealnych* wycofano, w celu unikania nieprawidłowej interpretacji, stwierdzenie że „nieobowiązkowa część „Właściwości funkcjonalne” jest specyficzna dla Farmakopei Europejskiej; nie jest przedmiotem harmonizacji farmakopealnej, więc nie jest umieszczona pomiędzy czarnymi ani białymi rombami”, gdyż zgodnie z zasadami stosowania tekstów zharmonizowanych w ramach PDG, część ta powinna być traktowana jako wymóg lokalny lub niezharmonizowany, i zamieszczona pomiędzy dwoma białymi rombami. Należy przypomnieć, że decyzją Komisji Farmakopei Europejskiej, z przyczyn formalnych, w części Ph. Eur. 10.0, tekst 5.8. *Harmonizacja wymagań farmakopealnych* został ograniczony do ogólnych informacji o zasadach procesu harmonizacji i stosowania zharmonizowanych wymagań. Szczegółowa informacja o zakresie równocześnie zharmonizowanych metod lub wymagań w monografiach szczegółowych jest dostępna na stronie internetowej ICH (<https://www.ich.org>), zaś w poszczególnych tekstach Farmakopei wprowadzane są odpowiednie oznakowania (informacja przy tytule i w dolnym przypisie o zharmonizowaniu tekstu, lub,

jeżeli to dotyczy, romby w treści monografii). Należy też przypomnieć, że proces harmonizacji wymagań farmakopealnych, realizowany przez Komisję Farmakopei Europejskiej, Farmakopei Stanów Zjednoczonych i Farmakopei Japońskiej, w ramach działalności grupy PDG oraz w porozumieniu z ICH prowadzony jest od lat 1990-tych i objął dotychczas prawie 30 metod badań i 46 monografii szczegółowych substancji pomocniczych.

W związku z wprowadzeniem do znolizowanego rozdziału 1. *Wskazówki ogólne*, w części 1.5.1.7. *Właściwości*, w odniesieniu do rozpuszczalności, jedynie odwołania do rozdziału 5.11. *Dodatkowe wskazówki dotyczące monografii – część „Właściwości”*, do tego rozdziału przeniesiona została tabela rozpuszczalności i dodatkowe informacje jak określenia „częściowo rozpuszczalny”, „miesza się”.

Systematyczna aktualizacja tekstu informacyjnego 5.22. *Nazwy substancji roślinnych stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej*, podającego odniesienia (w formie tabelarycznej) do nazw w języku chińskim, w piśmie *pinyin* i w formie sinogramów, dla substancji roślinnych stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM), związana jest z wprowadzaniem do Farmakopei w roku 2022 kolejnych 6 monografii TCM.

Monografie ogólne

W dziale „Monografie ogólne” opublikowano 6 znolizowanych monografii. Wskazania w pełni zaktualizowanej monografii *Aetherolea* (Olejki eteryczne) rozpatrywane są w połączeniu z rozdziałem 5.30 *Monografie olejków eterycznych (rozdział informacyjny)* oraz z monografiami szczegółowymi olejków eterycznych Farmakopei. Organ upoważniony może podjąć decyzję o zastosowaniu monografii do innych niefarmakopealnych olejków eterycznych.

W monografii *Praecursores chimici ad radiopharmaceutica* (Prekursory chemiczne do preparatów radiofarmaceutycznych), zmieniono sposób zapisu kryteriów akceptacji dla endotoksyn bakteryjnych (na 1 IU/mg), z uwagi na stosowanie takich preparatów w małych ilościach i wytwarzanie w niewielkich seriach.

Do monografii *Producta allergenica* (Alergeny) wprowadzono m.in. możliwość użycia metody *in vitro* do charakterystyki aktywności biologicznej pierwszego roboczego preparatu porównawczego (RPP) oraz doprecyzowano zapis wymagań badania pozostałości glinu.

Do monografii *Immunosera ad usum veterinarium* (Surowice odpornościowe do użytku weterynaryjnego) oraz *Vaccina ad usum humanum* (Szczepionki do stosowania u ludzi) wprowadzono konieczne ujednolicenia nomenklatury dla pojęcia *shelf life* (okres ważności). Podobnie jak w monografii *Vaccina ad usum veterinarium* (Szczepionki do użytku weterynaryjnego), do której dodatkowo wprowadzono możliwość zmiany protokołu badań, jeżeli immunologiczny produkt do użytku weterynaryjnego jest przeznaczony do rzadkiego stosowania, w uzupełnieniu do istniejącej już możliwości pominięcia w takiej sytuacji niektórych badań (po zatwierdzeniu przez organ upoważniony).

Monografie ogólne postaci leku

Dział „Monografie ogólne postaci leku” zawiera 5 znolizowanych monografii. Należy przy tym podkreślić, że od dziewiątego wydania Ph. Eur. prowadzony jest przez Komisję Farmakopei Europejskiej proces przeglądu monografii ogólnych postaci leku w celu aktualizacji merytorycznej wymagań i ujednolicenia redakcyjnego. Poniżej przedstawiono więc zasadnicze zmiany wprowadzone w roku 2022 do takich monografii.

Wymagania w monografii *Praeparationes liquidae ad usum dermicum* (Preparaty płynne do stosowania na skórę) uzupełniono m.in. o wymóg i opis kontroli podczas procesu wytwarzania, jednolitości dawki dostarczanej: w pojedynczym pojemniku (*intra-container*) i pomiędzy pojemnikami (*inter-container*); oraz o badanie liczby uwolnionych doz w pojemniku, wprowadzono

definicję pian na skórę. Zbliżone zmiany wprowadzono w monografii *Auricularia* (Preparaty do uszu), uściślając w definicji, że są to preparaty dostarczające substancje czynne w celu wywołania działania miejscowego; rozdzielono również wymagania dla kropli i aerozoli do uszu. W definicji w monografii *Ophthalmica* (Preparaty do oczu) m.in. dodano, że za wyjątkiem weterynaryjnych produktów leczniczych, preparaty specjalnie przeznaczone do stosowania do oka zranionego lub podczas zabiegów chirurgicznych, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone, nie zawierają środków konserwujących i umieszczane są w pojemnikach jednodawkowych. W przypadku kropli i roztworów do oczu wprowadzono wymóg badania zanieczyszczeń cząstkami niewidocznymi okiem nieuzbrojonym (odwołanie do rozdziału 2.9.53) oraz kryteria akceptacji. W monografii *Musci medicati* (Piany lecznicze) usunięto badanie jałowości i część „Oznakowanie”. W monografii *Rectalia* (Preparaty doodbytnicze) ujednolicono definicje poszczególnych postaci preparatów doodbytniczych z nazewnictwem *Standard Terms*; przeniesiono do części ogólnej wymaganie, że podczas wytwarzania preparatów doodbytniczych zawierających cząstki rozproszone, należy zapewnić właściwą wielkość cząstek, odpowiednią do przeznaczenia preparatu i prowadzić kontrolę tego parametru; usystematyzowano zapisy dotyczące badania jednolitości jednostek preparatów dawkowanych, jednolitości zawartości i uwalniania.

Nazewnictwo stosowane w monografiach ogólnych postaci leku jest zgodne z nazewnictwem zawartym w elektronicznej bazie EDQM *Standard Terms*. Są to zatwierdzone terminy stosowane do opisu określonych cech produktu leczniczego, tzn. postaci farmaceutycznej i drogi lub sposobu podania oraz pewnych istotnych elementów opakowania, jak pojemniki, zamknięcia i urządzenia dozujące. Polska wersja nazewnictwa, wprowadzana systematycznie przez Departament Farmakopei do tej bazy, jest zatwierdzana merytorycznie przez Komisję Farmakopei. Dodatkowo, polska wersja takiego nazewnictwa jest systematycznie aktualizowana poprzez Informacje/Komunikaty Prezesa Urzędu na stronie internetowej Urzędu.

Monografie szczegółowe produktów specjalistycznych

Dział ten w niniejszym Suplemencie obejmuje monografie szczepionek stosowanych u ludzi (20), 4 monografie szczepionek do użytku weterynaryjnego, monografie preparatów radiofarmaceutycznych i materiałów wyjściowych do preparatów radiofarmaceutycznych (7), substancji i przetworów roślinnych (25) oraz preparatów homeopatycznych (3).

W omawianym dziale nowymi monografiami jest monografia dla inaktywowanej szczepionki przeciw wibriozie okonia morskigo, 10 monografii dla substancji roślinnych, w tym 6 dla surowców stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM), których tytuły wprowadzono jednocześnie do tabeli w rozdziale 5.22, oraz 2 monografie dla substancji roślinnych do preparatów homeopatycznych.

Monografie szczegółowe

Dział obejmuje 162 monografie szczegółowych dla substancji czynnych i pomocniczych, o charakterze chemicznym (substancje organiczne i nieorganiczne) oraz biologicznym, w tym 7 monografii nowych i 135 znolizowane (*revised*) oraz 20 monografii poprawionych (*corrected*), z tym że liczba ta dotyczy takich pozycji w FP.

Wśród nowych monografii szczegółowych dla substancji czynnych znajdują się dalsze monografie opracowywane w procedurze P4, tj. dla substancji lub produktu z taką substancją, znajdujących się pod ochroną patentową, prowadzonej pomiędzy wytwórcą leku oryginalnego a EDQM oraz 2 kolejne monografie szczegółowe dla produktu leczniczego z chemiczną substancją czynną. Zasady opracowywania i stosowania monografii szczegółowych dla produktów leczniczych (do Ph. Eur. 10.8

opublikowano 17 takich monografi) podane są w znolizowanym rozdziale 1. *Wskazówki ogólne* oraz w przewodniku dostępnym na stronie internetowej www.edqm.eu *Technical guide for the elaboration of monographs on medicinal products containing chemically defined active substances*.

Należy podkreślić, że w 2022 r. z Ph. Eur. zostały wycofane decyzją Komisji Farmakopei Europejskiej monografie: od 1 stycznia – *Barbitalum*; od 1 czerwca – *Sulfuris colloidalis et technetii* (^{99m}Tc) *solutio iniectionabilis*, *Aminoglutethimidum*, *Iecoris aselli oleum B*, zaś monografia *Gonadotropinum sericum equinum ad usum veterinarium* została zawieszona w Ph. Eur.

Zmieniono również tytuły niektórych tekstów: od 1 stycznia z 2.9.27. *Jednolitość masy pobieranych dawek z pojemników wielodawkowych na Jednolitość i dokładność dostarczanych dawek z pojemników wielodawkowych*; z *Natrii calcii pentetas ad radiopharmaceutica* na *Natrii calcii pentetas hydricus ad radiopharmaceutica*; z *Phytomenadionum racemicum* na *int-rac-Phytomenadionum*; od 1 kwietnia: z *Sennae folii extractum siccum normatum* na *Sennae folioli extractum siccum normatum*; z *Atorvastatinum calcicum trihydricum* na *Atorvastatinum calcicum*; z *Flucloxacillinum natricum* na *Flucloxacillinum natricum monohydricum*; od 1 lipca: z *Iecoris aselli oleum A* na *Iecoris aselli oleum*.

W niniejszym Suplemencie nie zostały zamieszczone opublikowane w wersji książkowej Suplementu 10.6 Ph. Eur. monografie: *Candesartanum cilexetili*, *Irbesartanum*, *Losartanum kalicum*, *Olmestartanum medoxomilum*, *Valsartanum*, gdyż zostały one już opublikowane w wersji obowiązującej w Suplemencie 2021 FP XII; decyzją Komisji Farmakopei Europejskiej zmienione monografie obowiązują od 1 kwietnia 2021 r. i dostępne były w tym terminie w wersji on-line Ph. Eur.

Należy przypomnieć, że monografie szczegółowe w Farmakopei Polskiej ułożone są alfabetycznie wg ich nazw łacińskich, stanowiących nazwy międzynarodowe INN lub INNM, a w przypadku ich braku inne nazwy farmakopealne (w tym nazwy naukowe, nazwy zwyczajowe). Podtytuł monografii stanowi odpowiednik polski nazwy łacińskiej. Zamieszczone zostały także nazwy w wersji angielskiej i francuskiej (*kursywą*). Wymóg stosowania w monografiach szczegółowych wymagań tekstów podstawowych (1–5), w tym metod badań, podany jest przez powołanie numeru danego tekstu, zaś w dolnej części każdej nieparzystej strony Farmakopei, podkreślono, że prawidłowe stosowanie monografii oraz właściwą interpretację wymagań w nich zawartych zapewnia znajomość i stosowanie zaleceń podanych w rozdziale 1. *Wskazówki ogólne*.

Monografie narodowe

W niniejszym Suplemencie wprowadzono do FP XII 9 kolejnych monografii narodowych, tj. nieposiadających odpowiedników w Ph. Eur. Są to głównie monografie dla preparatów galenowych, których potrzebę wprowadzenia zgłosiło środowisko aptekarskie. Monografie *Linimentum Calcareum* i *Unguentum sulfuratam compositum* (*Unguentum Wilkinsoni*) opublikowane były wcześniej w FP II; *Aqua Menthae piperitae* i *Spiritus Menthae piperitae* w FP III; *Acidi borici unguentum* i *Kalii iodati unguentum* w FP IV; zaś *Argentum proteicum*, *Magnesii sulfas siccatus*, *Vaselinum ophthalmicum* w FP VI 2002.

Zgodnie z przyjętymi zasadami opracowywania i nowelizacji monografii narodowych, wymagania w nich zawarte są dostosowane do obecnie obowiązujących wymogów FP / Ph. Eur. z uwzględnieniem (jeżeli dotyczy) stosownych wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA). Zgodnie z zasadami stosowanymi w FP / Ph. Eur. w monografiach narodowych odwołuje się do metod badania zawartych w FP / Ph. Eur. oraz nie powołuje się odpowiednich monografii ogólnych, których wymagania muszą być także spełniane. Wszystkie substancje stosowane do przygotowania preparatów muszą odpowiadać wymaganiom właściwych monografii szczegółowych FP / Ph. Eur., co jest uwidocznione

przez podanie numeru monografii po nazwie surowca. W przypadku odwołania do monografii narodowej, podany jest aktualny numer strony FP XII, na której opublikowano tekst. Przed publikacją w Farmakopei Polskiej, monografie narodowe są udostępniane do publicznej dyskusji poprzez Informację Prezesa Urzędu publikowaną na stronie internetowej Urzędu (w przypadku powyższych monografii, z dnia 15 lutego 2022 r.).

„Wykaz dawek” oraz „Wykaz substancji bardzo silnie działających, silnie działających oraz środków odurzających”

Zamieszczony w niniejszym Suplemencie wykaz dawek zalecanych i dawek maksymalnych, wraz z informacjami o ich zasadniczym działaniu i zastosowaniu, oraz „Wykaz substancji bardzo silnie działających, silnie działających oraz środków odurzających” obejmuje substancje czynne opisane w nowych monografiach szczegółowych Suplementu 2022 FP XII, stąd wykaz ten stanowi uzupełnienie danych opublikowanych w FP XII 2020 i Suplemencie 2021 FP XII.

W niniejszym Suplemencie pięć substancji czynnych opisanych w nowych monografiach włączonych zostało do wykazu B: *Fluticasoni furoas*, *Methylaminolevulinati hydrochloridum*, *Nebivololi hydrochloridum*, *Phenoxybenzaminii hydrochloridum*, *Trazodonii hydrochloridum*.

Zgodnie z informacją zawartą w dziale „Zmiany i uzupełnienia do Farmakopei Polskiej” w związku z usunięciem monografii z Ph. Eur. pozycje *Aminoglutethimidum*, *Barbitalum*, *Iecoris aselli oleum B* wycofane zostały także z tabeli „Wykaz dawek substancji czynnych” Farmakopei Polskiej wydanie XII, oraz z wykazu A (*Aminoglutethimidum*) i wykazu B (*Barbitalum*).

Wyjaśnienia i zasady korzystania z wykazów podane są we wprowadzającej części do tych działów.

Zmiany i uzupełnienia do Farmakopei Polskiej

Dział „Zmiany i uzupełnienia do Farmakopei Polskiej” w Suplemencie 2022 FP XII obejmuje w odniesieniu do FP XII 2020 m.in. informację o wycofaniu z wykazu dawek i wykazu A i B ww. pozycji (str. 6607) usuniętych decyzją Komisji Farmakopei Europejskiej z Ph. Eur. w 2022 r. oraz zmianę do nazwy i opisu wypełnienia stosowanego w metodzie wysokosprawnej chromatografii cieczowej (odpowiednie korekty w tym zakresie do monografii szczegółowych zostaną wprowadzone w kumulatywnym FP XIII 2023) oraz ujednolicenia nomenklatury w rozdziałach

2.9.53. *Zanieczyszczenie cząstkami niewidocznymi okiem nieuzbrojonym w preparatach płynnych, nieprzeznaczonych do wstrzykiwań* i 2.9.19. *Zanieczyszczenie cząstkami niewidocznymi okiem nieuzbrojonym*. W zestawieniu „Zmiany i uzupełnienia wprowadzone przez Komisję Farmakopei Europejskiej” wymienione zostały teksty i monografie FP XII 2020 i Suplementu 2021 FP XII, których oryginalne odpowiedniki zostały znowelizowane w Suplementach 10.6–10.8 lub usunięte z Ph. Eur.

Obowiązujące polskie wersje ww. znowelizowanych tekstów i monografii znajdują się obecnie w Suplemencie 2022 FP XII.

Skorowidz

Skorowidz zamieszczony w Suplemencie 2022 FP XII ma charakter zbiorczy i odnosi się do rozdziałów i monografii opublikowanych w całym wydaniu XII Farmakopei Polskiej.

Skorowidz jest podzielony na cztery części. „Skorowidz 1” zawiera wykaz tytułów tekstów podstawowych oraz monografii ogólnych, „Skorowidz 2” obejmuje nazewnictwo substancji i produktów leczniczych występujące w tytułach monografii szczegółowych produktów specjalistycznych, „Skorowidz 3” obejmuje nazewnictwo substancji i produktów leczniczych występujące w tytułach monografii szczegółowych opublikowanych w porządku alfabetycznym (wg nazw łacińskich, polskich oraz angielskich i francuskich), „Skorowidz 4” obejmuje wykaz odczynników i roztworów mianowanych wg nazw polskich i angielskich, a także dla niektórych z nich wg nazw synonimowych.

W przypadku gdy aktualne wersje tekstów podstawowych, monografii ogólnych, monografii szczegółowych oraz odczynników opublikowane są: w FP XII 2020, podano numer strony bezpośrednio po tytule; w Suplemencie 2021 FP XII, podano oznakowanie (S.) przed numerem strony, bezpośrednio po tytule; w przypadku niniejszego Suplementu 2022 FP XII, podano numer strony bezpośrednio po tytule z dodanym znakiem „S▶”. Jak wspomniano wcześniej w Suplemencie 2022 FP XII jest zachowana kontynuacja numeracji stron FP XII 2020 i Suplementu 2021 FP XII.

Wyczerpujące objaśnienia zastosowanych oznakowań podano w części wstępnej do Skorowidza „Wyjaśnienia”. Niezbędne jest zapoznanie się użytkowników Skorowidza z podanymi tam informacjami.